

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-124156- -00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:38:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 16



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS NOVEDOSOS DE BENZOPIRANO, COMPOSICIONES
Y USOS DE LOS MISMOS

SOLICITANTE: OLEMA PHARMACEUTICALS, INC.

DIRECCIÓN: 665 3rd Street, Suite 250, San Francisco, CA 94107

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 09 de junio de 2014

P2014/000078



No. 14-124156- -00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:38:37
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 86

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000078

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: OLEMA PHARMACEUTICALS, INC.Dirección: 665 3rd Street, Suite 250, San Francisco, CA 94107Nacionalidad o Domicilio: EstadounidenseLugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá, ColombiaTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/070168

Fecha

Diciembre 17, 2012Publicación Internacional No. WO 2013/090921

Fecha

Junio 20, 2013

6

Título (54) COMPUESTOS NOVEDOSOS DE BENZOPIRANO, COMPOSICIONES Y USOS DE LOS MISMOSClasificación Internacional (51) C07D 311/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 16, 2011

(31) Número de Solicitud

61/576,890

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha

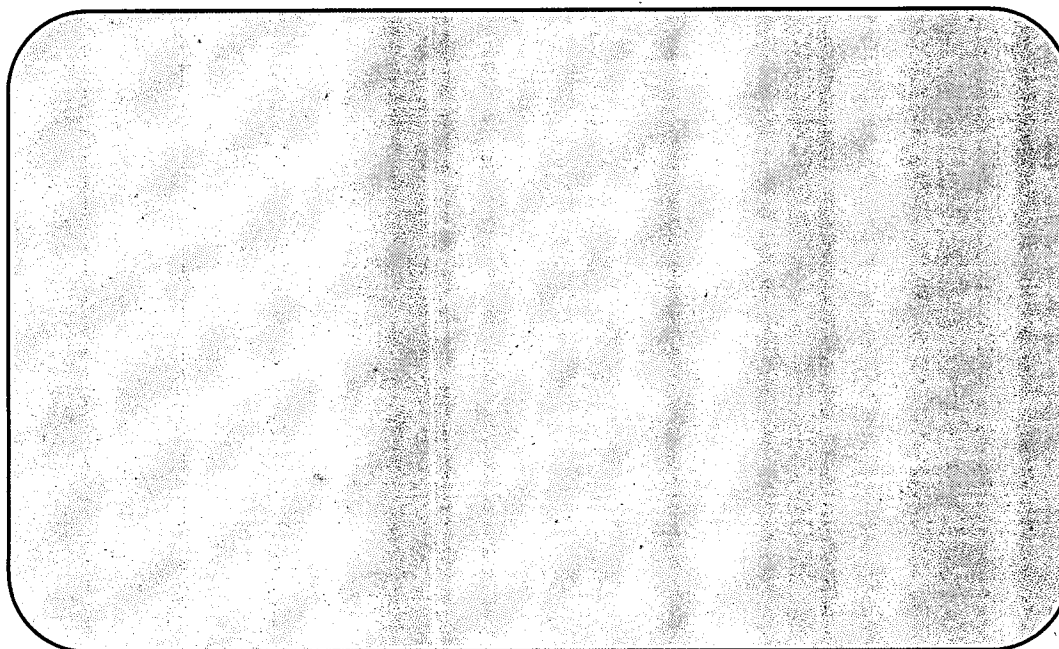
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones. Declaración bajo la Regla 417(ii) del PCT.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/070168

Peter J. KUSHNER

1362 6th Avenue,
San Francisco,
California, 94122,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

David C. MYLES

1665 Thousand Oaks Boulevard,
Berkeley, California, 94707,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Cyrus L. HARMON

19 Brighton Avenue,
Bolinas, California, 94924,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Leslie, Carol Hodges GALLAGHER

2101 Shoreline Drive #413,
Alameda, California, 94501,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0051222

Bogotá D.C., Mayo 14 de 2014 - 16:17:43

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601309041	14/05/2014	10.609.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-124156- -00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:38:37

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 14 de 2014 - 16:17:46



No. 14-124156-00000-0000

Fecha: 2014-06-09 16:38:37
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 5/6

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILI

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000078

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: OLEMA PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 665 3rd Street, Suite 250, San Francisco, CA 94107

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá, Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/070168 Fecha Diciembre 17, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/090921 Fecha Junio 20, 2013

6

Título (54) COMPUESTOS NOVEDOSOS DE BENZOPIRANO, COMPOSICIONES Y USOS DE LOS MISMOS

Clasificación Internacional (51) C07D 311/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 16, 2011

(31) Número de Solicitud

61/576,890

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 417(ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/070168

Peter J. KUSHNER

1362 6th Avenue,
San Francisco,
California, 94122,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

David C. MYLES

1665 Thousand Oaks Boulevard,
Berkeley, California, 94707,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Cyrus L. HARMON

19 Brighton Avenue,
Bollinas, California, 94924,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Leslie, Carol Hodges GALLAGHER

2101 Shoreline Drive #413,
Alameda, California, 94501,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

(51) International Patent Classification:
C07D 311/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/070168

(22) International Filing Date:

17 December 2012 (17.12.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/576,890 16 December 2011 (16.12.2011) US

(71) Applicant: **OLEMA PHARMACEUTICALS, INC.**
[US/US]; 665 3rd Street, Suite 250, San Francisco, CA
94107 (US).(72) Inventors: **KUSHNER, Peter, J.**; 1362 6th Avenue, San
Francisco, CA 94122 (US). **MYLES, David, C.**; 1665
Thousand Oaks Boulevard, Berkeley, CA 94707 (US).
HARMON, Cyrus, L.; 19 Brighton Avenue, Bolinas, CA
94924 (US). **GALLAGHER, Leslie, Carol Hodges**; 2101
Shoreline Drive, #413, Alameda, CA 94501 (US).(74) Agent: **BELLOWS, Brent, R.**; KNOWLES INTELLEC-
TUAL PROPERTY STRATEGIES, LLC, 400 Perimeter
Center Terrace Ne, Suite 125, Atlanta, GA 30346 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL BENZOPYRAN COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND USES THEREOF

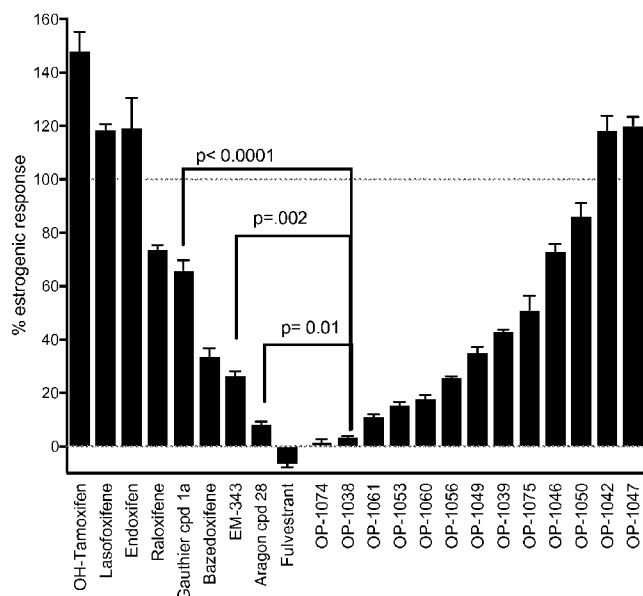


FIG. 3

(57) Abstract: Benzopyran compounds with strong anti-estrogenic activity and essentially no estrogenic activity are provided, which are OP-1038, which is 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol, and OP-1074, which is (2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol. OP-1074 is a pure anti-estrogen when tested in the agonist mode and a complete anti-estrogen when tested in the antagonist mode. These compounds are useful for the treatment or prevention of a variety of conditions that are modulated through the estrogen receptor in mammals including humans.



Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

NOVEL BENZOPYRAN COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND USES THEREOF**CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS**

This application claims priority to U.S. Provisional Application No. 61/576,890, filed on December 16, 2011, the contents of which are incorporated herein by reference.

FIELD

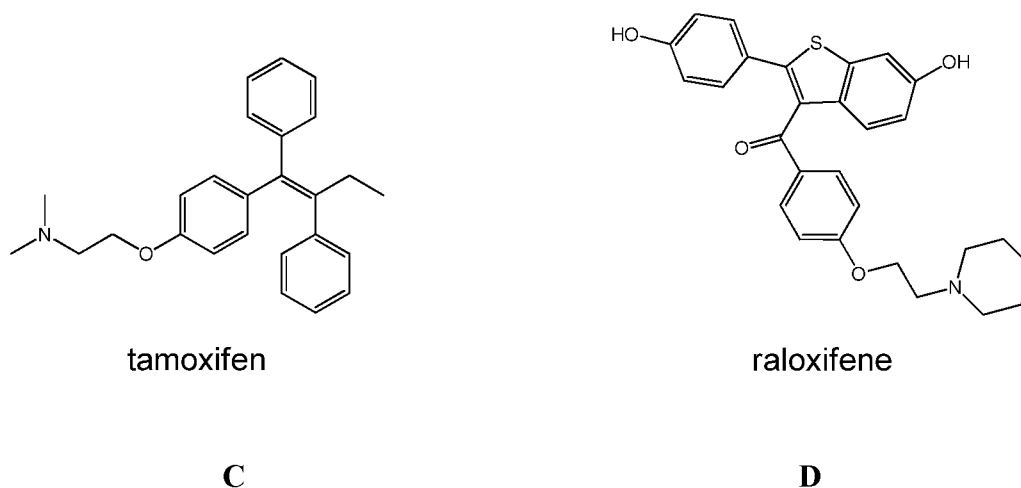
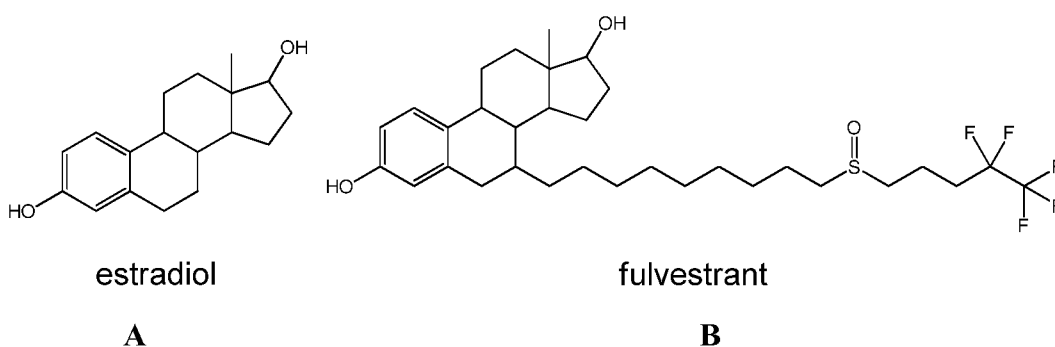
[0001] This invention is in the field of pharmaceuticals, and is in particular novel benzopyran compounds, and salts, prodrugs and derivatives thereof and their medical uses, including as estrogen receptor modulators and for medical conditions that would benefit from an anti-estrogenic drug, and pharmaceutical compositions thereof.

BACKGROUND

[0002] Estrogen receptor modulators are a class of compounds that act on the estrogen receptor. These compounds can be pure agonists (mimicking estrogen), pure antagonists, or mixed agonist-antagonists (sometimes referred to as Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)). For example, estradiol (**A**) is a pure agonist, fulvestrant (**B**) is a complete antagonist, and tamoxifen (**C**) and raloxifene (**D**) are SERMs.

[0003] Most breast cancers express estrogen receptors (ER), and their growth is driven by the action of estrogen at its receptors, primarily at ER alpha. This type of cancer is treated with an estrogen antagonist, which competes with estrogen for binding to the receptor, but does not activate it, preventing estrogen driven growth. Partial anti-estrogens like raloxifene and tamoxifen retain some estrogen-like effects, including an estrogen-like stimulation of uterine growth, and also, in some cases, an estrogen-like action during breast cancer progression which actually stimulates tumor growth. In contrast, fulvestrant, a complete anti-estrogen, is free of estrogen-like action on the uterus and is effective in tamoxifen-resistant tumors. A recent study also suggests that fulvestrant is substantially superior to the aromatase inhibitor anastrozole in treating metastatic breast cancer (Robertson et al. J Clin Oncol (2009) 27(27):4530-5).

[0004] Estradiol is a naturally-occurring female estrogenic hormone. Raloxifene was disclosed by Eli Lilly in 1981 (U.S. Patent No. 4,418,068; 5,478,847; 5,393,763; and 5,457,117) for prevention of breast cancer and treatment of osteoporosis. Fulvestrant was disclosed by Imperial Chemical Industries (ICI) in 1983 (U.S. Patent No. 4,659,516, expired in 2007 with a patent term extension; U.S. Patent Nos. 6,774,122 and 7,456,160). Tamoxifen was also disclosed by ICI in the '516 patent. Tamoxifen was developed for the treatment of breast cancer on the basis of strong antagonism of estrogen action in mammary tissue (Jordan, J. Cell. Biochem. 51 (1995)).



[0005] The degree of anti-estrogenicity is often assayed by exposing female, immature (preferably ovariectomized) rodents to test doses of the compound both in the absence (agonist mode) and presence (antagonist mode) of estrogen. Tamoxifen and other partial anti-estrogens stimulate uterine weight gain in the agonist mode and only partly block

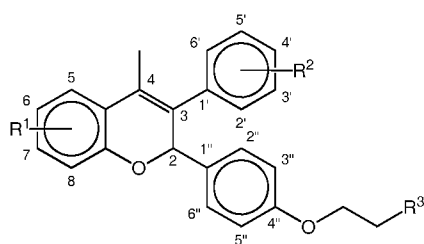
estrogen-driven uterine weight gain in the antagonist mode. Fulvestrant and other complete anti-estrogens do not stimulate uterine weight gain in the agonist mode and completely block estrogen-driven weight gain in the antagonist mode. The induction of estrogen-regulated alkaline phosphatase expression in human uterine cancer cell growth in culture can be used to distinguish partial and complete anti-estrogenicity and correlates well with the rodent weight gain assay.

[0006] Tamoxifen and fulvestrant both inhibit cultured human breast cancer cell proliferation provoked by estrogen. However, fulvestrant more fully inhibits the proliferation when provoked with growth factors, especially of the insulin/insulin-like growth factor family. Thus the inhibition of growth-factor driven breast cancer cell proliferation and the effect on uterine weight provide two assays which can distinguish between complete and partial anti-estrogens.

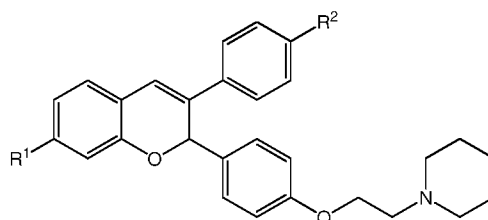
[0007] Tamoxifen binding stabilizes the estrogen receptor whereas fulvestrant and chemically related antiestrogens, such as ICI-164384 and RU-58668, cause degradation of the estrogen receptor. (Dodge et al, J. Bone Miner. Res., 8 (Suppl 1, S278 (1993); Wakeling, Breast Cancer Res. Treat. 25, 1 (1993); Baer et al, Calcified Tissue Int., 55, 338 (1994). However, some compounds, like GW-5638 (Wu et al, Mol Cell.,18,413 (2005), and OP1075, described below, degrade the receptor but are partial estrogens- that is, not complete anti-estrogens. Thus the ability to degrade the estrogen receptor does not ensure complete antiestrogenicity. The ability to induce degradation of the receptor is nonetheless a factor that differentiates the behavior of tamoxifen and fulvestrant and may be desirable in a drug to treat breast cancer.

[0008] Fulvestrant, which degrades the estrogen receptor, incorporates a core of 17-beta estradiol. It has a long flexible aliphatic side chain that blocks oral absorption. The estradiol core blocks oral absorption and the long flexible aliphatic side chain makes the drug very insoluble which worsens the problem. Fulvestrant must be injected because of the poor oral bioavailability. Two 5 ml intramuscular depot injections, one into each buttock, must be administered monthly by a health professional. Furthermore, it is unclear whether these two injections provide sufficient drug exposure for optimal action. The drug does not seem to work in pre-menopausal women.

[0009] In 1990, an important step in oral anti-estrogen development came with the discovery of a family of high-affinity benzopyran anti-estrogens by Kapil and coworkers. (Sharma et al. (1990) J Med Chem, 33(12):3222-9; Sharma et al. (1990) J Med Chem, 33(12):3216-22). The numbering scheme of benzopyrans is typically:

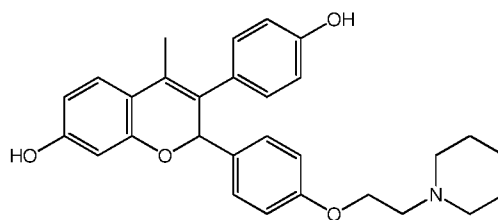
**F**

[0010] Sharma et al. showed that the combination of 7-hydroxyl and 4'-hydroxyl groups conferred high-affinity binding of the benzopyran core to the estrogen receptor (Compound G; see Compound 25 of Sharma et al. (1990) J Med Chem, 33(12):3222-9 where R^1 and R^2 are OH).

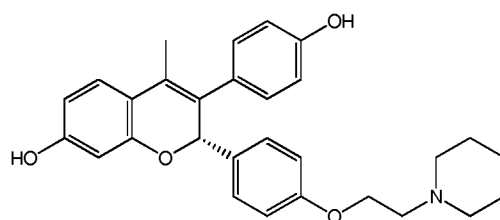
**G**

Further, Sharma et al. reported that the presence of a methyl group at the 4 position of the benzopyran core enhanced receptor binding affinity, without a hydroxyl group at the 4'-position.

[0011] In 1991, Labrie and coworkers filed a patent application which issued as U.S. Patent No. 5,395,842 (see claim 29) which taught that EM-343 (**H**), showed superior binding to the estrogen receptor with no loss of anti-estrogen action. EM-343 differed from the Saeed compounds by including the hydroxyl at the 4'-position of a 4-methyl, 7-hydroxyl benzopyran.

**EM-343**

[0012] In 1995, Labrie et al. filed a continuation-in-part patent application, which issued in 2000 as U.S. Patent No. 6,060,503, disclosing prodrugs and optically active species of EM-343. Particularly, Labrie et al. disclosed a pure isomer of EM-343, EM-652, referred to as acolbifene (**I**), which is (S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-2H-chromen-7-ol.

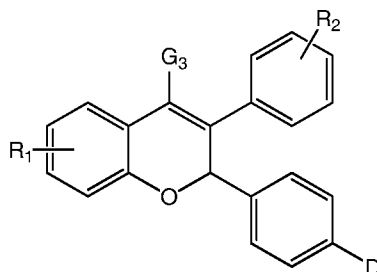


EM-652, acolbifene

I

[0013] Labrie et al. in WO 01/54699 (see Figure 4a and 4b) also presented several broad generic Markush formulae of benzopyran-containing compounds, including acolbifene analogs, in which the side chain terminates in various substituted ring systems including pyrrolidinyl, piperidinyl, and methyl-1-pyrrolidinyl and dimethyl-1-pyrrolidinyl.

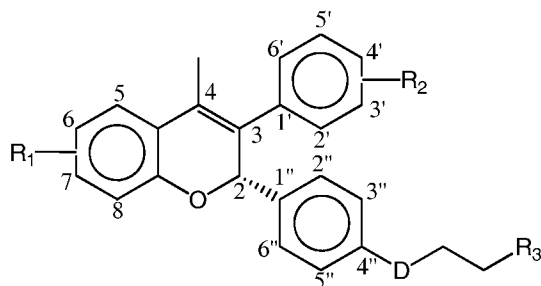
[0014] U.S. Patent Nos. 7,005,428 and 6,465,445 to Labrie, which claim priority to a June 1998 application describe the following generic formulas for use as anti-estrogenic compounds:



wherein D is $-OCH_2CH_2N(R_3)R_4$ (R_3 and R_4 either being independently selected from the group consisting of C_1 - C_4 alkyl, or R_3 , R_4 and the nitrogen atom to which they are bound together being a ring structure selected from the group

consisting of pyrrolidino, dimethyl-1-pyrrolidino, methyl-1-pyrrolidinyl, piperidino, hexamethyleneimino and morpholino); and

wherein R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl and a moiety converted in vivo in to hydroxyl, and



wherein R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of hydroxyl and a moiety converted in vivo in to hydroxyl;

wherein R_3 is a species selected from the group consisting of saturated, unsaturated or substituted pyrrolidinyl, saturated, unsaturated or substituted piperidino, saturated, unsaturated or substituted piperidinyl, saturated, unsaturated or substituted morpholino, nitrogen-containing cyclic moiety, nitrogen-containing polycyclic moiety, and $NRaRb$ (Ra and Rb being independently hydrogen, straight or branched C_1 - C_6 alkyl, straight or branched C_2 - C_6 alkenyl, and straight or branched C_2 - C_6 alkynyl).

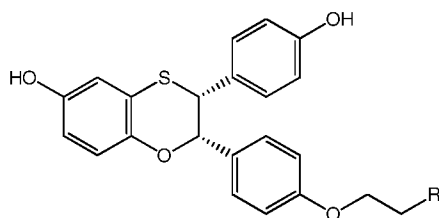
[0015] Acolbifene binds to the estrogen receptor alpha with three times the affinity of 17-beta estradiol, the native ligand (Katzenellenbogen (2011) J Med Chem 54(15):5271-82). Since anti-estrogens must compete with estradiol for binding to the estrogen receptor, high affinity binding is an important drug virtue. Both the Labrie '842 and the Labrie '503 patents disclosed benzopyran compounds that can contain an unsubstituted pyrrolidine in the "tail" or R^3 position as depicted in Compound F. EM-800, a pivalate prodrug of EM-652, and HCl salts of EM-652 were also described in the '503 patent.

[0016] Acolbifene was initially thought to be a complete anti-estrogen. However, careful studies with the rodent uterine assay and human uterine cell alkaline phosphatase assays revealed that it retained some estrogen-like action, about 12% that of estradiol (Labrie et al. "The combination of a novel selective estrogen receptor modulator with an estrogen protects the mammary gland and uterus in a rodent model: the future of postmenopausal women's health?" Endocrinology. 2003 144(11):4700-6). This contrasts with fulvestrant

where the residual estrogen-like action is almost unmeasurable. Furthermore, fulvestrant binding induces dramatic degradation of the estrogen receptor, while acolbifene induces either no or modest receptor degradation. Raloxifene and bazedoxifene don't degrade the receptor, but stabilize the receptor to a much lesser degree than tamoxifen.

[0017] Acolbifene is orally bioavailable and is currently being positioned for Phase III clinical trials for the treatment of breast cancer by the Canadian company Endoceutics (Founded by Dr. Labrie). A daily oral dose of 40 mg of acolbifene or EM800 in women produces mean drug exposures of 8.3 and 15 ng/ml of circulating acolbifene, respectively. In preclinical studies both forms of the drug are effective against tamoxifen-resistant human breast cancer xenografts growing on immunocompromised mice. In clinical studies the 40mg dose of EM800 was numerically as effective as anastrozole in preventing progression of metastatic estrogen receptor positive breast cancer.

[0018] Starting in 2005, Blizzard and coworkers at Merck published a series of papers on estrogen receptor ligands. They first focused on using a dihydrobenzoxathiin core (**J**) with alkyl substituted pyrrolidine side chains and linkers as SERAMs (Selective Estrogen Receptor Alpha Modulators) (Blizzard et al. (2005) Bioorg Med Chem Lett. 15(1):107-13).

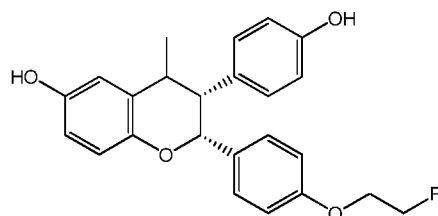


Merck Dihydrobenzoxathiin Core

J

[0019] The group tried to maximize the estrogen receptor α/β selectivity ratio and minimize uterine activity (e.g., maximize antagonism of uterine activity). They reported that the unbranched linker with 3-methyl pyrrolidinyl and 3,4-methyl pyrrolidinyl as well as the α -methyl (i.e., a methyl on the α -position of the ethylene) linker with an unsubstituted pyrrolidinyl side chains were noteworthy. Blizzard et al. concluded that minor modifications in the side chain or linker resulted in significant effects on biological activity, especially in uterine tissue.

[0020] Blizzard et al. also studied a chromane core (Blizzard et al. (2005) Bioorg Med Chem Lett. 15(6):1675-81) (Compound K).



Merck Chromane Core

K

[0021] The Merck chromane core differs from the acolbifene core by the absence of a double bond in the oxane ring. These structures also had a hydroxyl at position 6 (not 7) of the fused benzene ring. A chromane core with a 2-methyl pyrrolidine (but not a 3-methyl) with a methyl on the linker created a nearly complete anti-estrogen, (see **compound 12** of the Blizzard et al. paper). Blizzard et al. commented on the differences among anti-estrogenic activities of variously substituted cores, and noted that the size and stereogenic placement of substituents is crucial for receptor potency and selectivity.

[0022] In the third publication of this series (Blizzard et al. (2005) Bioorg Med Chem Lett. 15(17):3912-6); Blizzard et al. again studied the dihydrobenzoxathiin core and reported that their studies have resulted in the discovery that addition of a methyl group to the side chain at the appropriate position and with the right stereochemistry, either on the pyrrolidine ring or on the linker substantially increased estrogen antagonist activity in uterine tissue. Blizzard et al. also reported that the best estrogen antagonist activity in this dihydrobenzoxathiin series was determined to have a methyl group on the pyrrolidine and a methyl group on the linker, with the hydroxyl in the 6-position of the fused benzene ring. Blizzard et al. also noted that to their knowledge, their optimized side chain with two methyl groups represented the first example where a relatively small structural modification of an existing SERM resulted in a conversion of a SERM to a SERAM/SERD (Selective Estrogen Receptor alpha Modulator and Down-regulator).

[0023] The Merck team then investigated whether the optimized side chain modification reported for the dihydrobenzoxathiin core was “portable” and could confer strong anti-estrogenicity when appended to different cores (Blizzard et al. (2005) Bioorg Med Chem

Lett. 15(23):5214-8). Merck demonstrated that none of the three cores tested (raloxifene, bazedoxifene, or lasofoxifene) became more anti-estrogenic with either the 3-methyl pyrrolidine or the chiral side chain modifications. Blizzard et al. concluded that “The lack of a dramatic effect on the uterine profile upon incorporation of side chains A and B clearly indicates that the side chain Structure Activity Relationship of the dihydrobenzoxathiin SERAMs is not transferable to other platforms.”

[0024] In yet another 2005 research publication, Gauthier, Labrie and colleagues reported the synthesis and structure-activity relationships of analogs of acolbifene (Gauthier et al. (2005) J Enzyme Inhib Med Chem, 20(2):165-77). They attempted to improve on the anti-estrogenicity of acolbifene by creating analogs in which the terminal piperidine was either replaced by pyrrolidine or substituted in various ways. All of these analogs proved to be more estrogenic than acolbifene as revealed by the rodent uterus assay. This experience suggests that improvement of the anti-estrogenicity of acolbifene will be a challenge and modifications provide unpredictable results.

[0025] Blizzard reviewed the Merck research on anti-estrogens in 2008 (Curr Top Med Chem. 8(9):792-812). He noted that:

“Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) have been the subject of extensive medicinal chemistry efforts at several pharmaceutical companies, including Merck.....The Merck SERM project involved a large number of talented and dedicated chemists and biologists who worked for several years to discover novel classes of SERMs with a range of selectivities....no drugs have yet reached the market as a result of this effort.”

[0026] Indeed, the Merck effort began in the early 1990's and continued well into the 2000's, reflecting impressive science but no commercial products. Their most promising compounds, which included side chains in which the piperidine ring was replaced with a mono- or di-substituted pyrrolidine ring appended to a benzoxathiin core, especially with a 3-R methyl pyrrolidine terminus, showed anti-estrogenicity, although not as complete as fulvestrant in the rodent uterus assay. A chiral methyl on atom 2 of the flexible linker also conferred improved anti-estrogenicity. The two features together in a doubly substituted side chain conferred anti-estrogenicity that was similar to fulvestrant. Unfortunately the Merck core had problematic reactive metabolites when investigated in primates, which halted clinical development.

[0027] Aragon Pharmaceuticals filed PCT/US2011/039669 (published December 15, 2011 as WO2011/156518), which claimed priority to U.S. Provisional Application

61/353,531 titled “Estrogen Receptor Modulators and Uses Thereof” filed in June 2010.

Aragon disclosed large genres of benzopyran derivatives and at least 71 acolbifene analogs intended for treatment of tamoxifen resistant breast cancer. Aragon appears to have taken the prior art teachings of Merck regarding how to optimize the dihydrobenzoxathiin core, and applied the teachings to the acolbifene benzopyran core. Aragon is considering advancing a drug to the clinic for late stage progressive metastatic disease.

[0028] Bazedoxifene is a SERM, under development for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis (Biskobing, D. M. (2007) *Clinical interventions in aging* 2 (3): 299–303). Lasofoxifene is another SERM under development for the treatment of postmenopausal osteoporosis and vaginal atrophy (Gennari et al. (2006), *Expert Opin Investig Drugs* 15 (9): 1091–103).

[0029] U.S. Patent 5,254,568 discloses benzopyrans as anti-estrogenic agents.

[0030] WO2010/145010 discloses a combination of SERM and sex steroid precursor for treating hot flashes and other symptoms.

[0031] WO2004/091488 discloses benzopyrans as estrogen receptor modulators.

[0032] U.S. Patent 5,840,735 discloses benzopyrans as sex steroid activity inhibitors.

[0033] U.S. Patent 6,262,270 discloses a method for the enantiomeric synthesis of acolbifene derivatives.

[0034] The object of the present invention is to provide a new improved anti-estrogenic compound for the treatment of medical disorders that are mediated or affected by an estrogen receptor and pharmaceutical compositions and uses thereof.

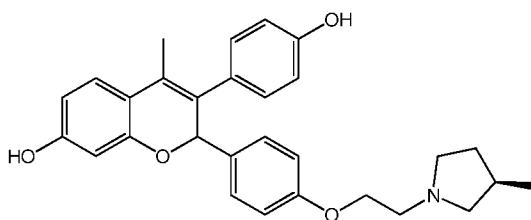
SUMMARY OF THE INVENTION

[0035] The present invention is based on the discovery that a specific benzopyran (in the form of a mixture of S-C2 and R-C2 diastereomers and also its pure S-diastereomer) has an unexpected combination of improved properties for the treatment of medical disorders that are modulated or affected by an estrogen receptor. It was surprisingly found that a benzopyran core with the combination of: i) a mono-substituted 3-methylpyrrolidyl in the side chain, ii) wherein the 3-methylpyrrolidyl is in the R-stereoconfiguration, iii) hydroxyl groups are positioned on the 7 and 4'-position and iv) with no methyl substitution in the linker moiety provides an optimal anti-estrogenic effect with almost no estrogenic activity. It is surprising that in none of the publications of the years of research at Merck nor in the Aragon PCT application WO2011/156518 was the optimal species disclosed or taught.

[0036] The compounds are depicted below as OP-1038 and OP-1074. The chemical name for OP-1038 is 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol. The chemical name for OP-1074 is (2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol. OP-1074 exhibits essentially no estrogenic activity in the alkaline phosphatase assay in ECC-1 cells. In addition, OP-1074 is a pure anti-estrogen when tested in the agonist mode and a complete anti-estrogen when tested in the antagonist mode.

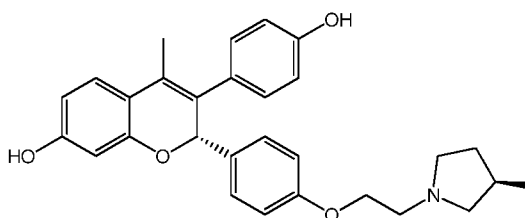
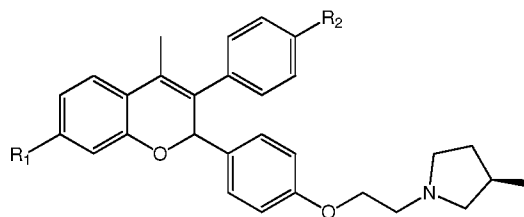
[0037] The general structure methyl-1-pyrrolidinyl can refer to 2-methyl or 3-methyl pyrrolidinyl (wherein the methyl group is attached to the second or third carbon in the pyrrolidine ring) and in each, because the carbon attached to the methyl is chiral, there are possible R and S stereoconfigurations for each. The specific benzopyrans, OP-1038 and pure S-form OP-1074 have a 3-R-methyl-pyrrolidinyl. It has been discovered, contrary to the Merck and Aragon teachings, that a single substitution in the side chain of a benzopyran, in the very specific position of a methyl in the 3-position of a pyrrolidinyl ring, and with R stereochemistry in combination with an unsubstituted linker group has excellent anti-estrogenic properties with the minimal estrogenic effect. As any degree of estrogenic activity may provide risk to a patient with estrogen-receptor positive cancer, a decrease in estrogenic effect can be therapeutically important and represents an advance in the art.

[0038] The active compound can be provided if desired as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, prodrug, stereoisomer, tautomer, N-oxide or R¹ and/or R²-substituted derivative optionally in a pharmaceutically acceptable composition to treat a disorder that is modulated or affected by an estrogen receptor, including those treatable with an anti-estrogenic compound optimally with virtually no estrogenic effect.

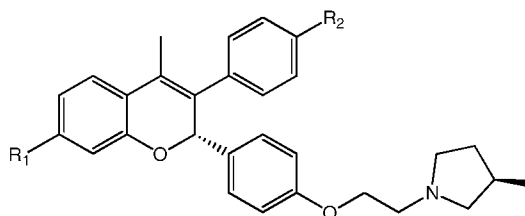


OP-1038

12



OP-1074



[0039] OP-1038 and OP-1074 have two chiral carbons and thus there are four possible diastereomers. The chiral carbon at the C2 position is in the S-configuration in OP-1074 (the same configuration in EM-652, acolbifene) and is a mixture of R and S in OP-1038.

[0040] As Merck has previously reported, minor modifications in the side chain or linker of anti-estrogenic agents have been proven to result in significant and unpredictable effects on biological activity, especially in uterine tissue. The inventors have unexpectedly discovered a single orally available compound that provides optimal anti-estrogenic activity with minimal or essentially no estrogenic effect.

[0041] The prior art, and notably the Merck results, suggest that achieving full anti-estrogenic properties requires two features in the molecule. First, the core must be modified from the original acolbifene core by moving the hydroxyl from position 7 to position 6 to resemble the two cores in which the Merck team had success - even if that might confer a diminution of binding affinity for the estrogen receptor. Second, the prior art taught that optimal anti-estrogenicity would be achieved by appending a side chain with a 2- or 3-methyl pyrrolidine terminus and a chiral methyl on the linker. That a single substitution would be

insufficient (as opposed to a significant improvement, as seen here) is strongly suggested by the experience of the Merck team both with the benzoxathiin core and especially with the chromane core. When a 3-methyl pyrrolidine is appended to the chromane core the subsequent compound (number 6, in Blizzard 10) is a partial anti-estrogen with substantial estrogen-like activity, 31% of that of estradiol, in the rat uterine weight gain assay.

[0042] Further, the Aragon PCT WO2011/156518 follows the teachings of Merck wherein of its 71 disclosed benzopyran species, 68 have the hydroxyls in the 6 and 4'-positions. Of the others, only one Aragon species has hydroxyls located at the 7 and 4'-positions, and that compound has a methyl in the linker as well as on the pyrrolidine ring (again following the Merck teaching) (Aragon's Compound 28). Figure 3 illustrates that the compound of the present invention has less estrogenic activity than Aragon Compound 28.

[0043] OP-1038 and OP-1074 also induce substantial degradation of the estrogen receptor, comparable to that of fulvestrant and Aragon Compound 28.

[0044] The addition of a methyl modification to the linker of a compound with the 3-methyl pyrrolidine, contrary to expectations raised by the Merck experience, actually makes the doubly modified molecule (Compound 28 of WO2011/156518) more estrogenic.

[0045] OP-1038, OP-1074 and their prodrugs (including esters, carbonates and phosphates), derivatives and their salts are complete anti-estrogens useful to treat locally advanced or metastatic breast cancer that is positive for expression of estrogen receptors, progesterone receptors or both (receptor positive advanced breast cancer). In an alternative embodiment, the compound is used to treat estrogen or progesterone receptor negative breast cancer. The compound can be used as the initial treatment of advanced breast cancer in patients who have never received previous hormonal therapy for advanced breast cancer, either by itself or in combination with one or more other anti-cancer agents, including targeted therapies. They are also useful for second line therapy for treatment after a previous hormonal therapy has failed, either by itself or in combination with another anticancer agent, for example, a targeted therapy such as an mTOR inhibitor such as everolimus.

[0046] The compounds of the invention are also useful as adjuvant therapy after surgery to prevent recurrence. Such adjuvant use is often administered for several years, for instance 5 years, or even up to 10 years after surgery and associated chemotherapy and radiotherapy have been concluded.

[0047] The compounds of the invention are also useful for the prevention of breast cancer in women at high risk and can be taken for any desired time period, including indefinitely. For example, a patient, typically a woman, with a family history of breast

cancer, or who has been determined to carry a mutation in the BRACA1 or BRACA2 gene or other genes that predispose a patient to breast cancer may choose to use such preventative treatment instead of a mastectomy or other intervention. The compounds described herein are also useful as neoadjuvants to shrink large tumors prior to surgical removal, both to enable breast conservative surgery and to reduce the risk of recurrence. In addition to breast cancer these compounds also are useful to treat other cancers and other overgrowth diseases of the female reproductive tract including ovarian, endometrial, and vaginal cancer and endometriosis. Besides these reproductive tissues the compounds are useful in treating lung cancers that are positive for estrogen or progesterone receptors.

[0048] Selective estrogen receptor modulators (SERMS) are useful for hormonal therapy for postmenopausal women in particular to treat or prevent osteoporosis. In one embodiment, a compound of the present invention is used in combination with an estrogen, SERM or partial anti-estrogen such that the complete anti-estrogen prevents adverse action of the total or partial estrogen on the uterus and other tissues.

[0049] Other objects and advantages will become apparent to those skilled in the art from a consideration of the ensuing detailed description. All variations and modifications of the disclosed invention are considered within the scope of this invention.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

[0050] Figure 1. Representative compounds of the present invention (Figure 1A) as well as representative prodrugs and salts of OP-1038 and OP-1074 (Figure 1B). The IUPAC names of the compounds are:

- | | |
|---------|---|
| OP-1038 | 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol |
| OP-1039 | 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol |
| OP-1040 | 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]phenyl}-2H-chromen-7-ol |
| OP-1042 | 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-{4-[(2R)-2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]phenyl}-2H-chromen-7-ol |
| OP-1046 | 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3S)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol |
| OP-1047 | 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol |
| OP-1049 | 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-{4-[(2S)-2-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-2H-chromen-7-ol |

OP-1050	3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-{4-[(2S)-2-(piperidin-1-yl)propoxy]phenyl}-2H-chromen-7-ol
OP-1053	3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-{4-[(2S)-2-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]phenyl}-2H-chromen-7-ol
OP-1056	3-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-4-(trifluoromethyl)-2H-chromen-7-ol
OP-1060	5-fluoro-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-{4-[(2S)-2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]phenyl}-2H-chromen-7-ol
OP-1061	5-fluoro-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol
OP-1074	(2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol
OP-1075	(2R)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol

[0051] Figure 2. Alkaline phosphatase (AP) activity in ECC-1 cells correlates with the uterine wet weight of ovariectomized rats, as reported previously in Scafonas, et al. (*; Scafonas et al. "Agonist-like SERM effects on ER alpha-mediated repression of MMP1 promoter activity predict in vivo effects on bone and uterus. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 110(3-5):197-206) and Labrie, et al. (†; Labrie et al. "The combination of a novel selective estrogen receptor modulator with an estrogen protects the mammary gland and uterus in a rodent model: the future of postmenopausal women's health?" *Endocrinology.* 2003 144(11):4700-6). ECC-1 cells were treated with 500pM 17 β -estradiol (E2) or 1-5 nM anti-estrogens in hormone-depleted medium for 3 days. Note that the racemic mixture of acolbifene, EM-343, was used in the in vitro AP assay. AP activity was measured by incubating a chromogenic AP substrate, p-nitrophenyl phosphate, at 40°C for 40 minutes followed by measuring the absorbance at 405nm. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from triplicate treatments, with error bars representing SEM.

[0052] Figure 3. OP-1038 and OP-1074 lack estrogenic activity in the alkaline phosphatase (AP) assay in ECC-1 cells. Comparison of estrogenic-like AP activity of various benzopyran compounds (right) compared to published reference compounds (left). ECC-1 cells were treated with 100nM anti-estrogens and AP activity was measured as described in Figure 2. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from triplicate treatments, with error bars representing SEM. Note that OP-1038 was statistically different from Aragon Compound 28 (WO2011/156518), EM-343 and Gauthier compound 1a ($p \leq 0.01$ (exact p values stated in graph), calculated using Student's t-test).

[0053] Figure 4. OP-1038 is less estrogenic than Aragon Compound 28 at three different doses in the AP assay in ECC-1 cells. AP activity was measured as described in Figure 2. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from sextuplicate treatments, with error bars representing SEM. Note that OP-1038 was statistically different from Aragon Compound 28 at all three doses tested ($p < 0.001$ (exact p values stated in graph), calculated using Student's t -test).

[0054] Figure 5. OP-1038 lacks estrogenic activity in the AP assay in ECC-1 cells, in contrast to other mono-methyl substituted pyrrolidines. AP activity was measured as described in Figure 2. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from triplicate treatments, with error bars representing SEM.

[0055] Figure 6. OP-1038 and OP-1074 inhibit E2-stimulated AP activity in ECC-1 cells. A) Comparison of inhibition of E2-stimulated AP activity of various benzopyran compounds (right) compared to published reference compounds (left). ECC-1 cells were treated with 100nM anti-estrogens in the presence of 500 pM E2 and AP activity was measured as described in Figure 2. Note that OP-1038 was statistically different from EM-343 and Gauthier compound 1a ($p < 0.0001$ (exact p values stated in graph), calculated using Student's t -test). Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from triplicate treatments, with error bars representing SEM. B) Comparison of potency and efficacy of OP-1038 to Aragon Compound 28 in inhibiting E2-stimulated AP activity in ECC-1 cells. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from triplicate treatments, with error bars representing SEM. IC₅₀'s were calculated using the least squares fit method. *Aragon Compound 28 was statistically different from equivalent dose of OP-1038 ($p \leq 0.01$, calculated using Student's t -test). C) Detail of 100 nM dose in B indicating a statistical difference between Aragon Compound 28 at saturating dose.

[0056] Figure 7. Comparison of potency and efficacy of OP-1074 to EM-652 in the AP assay in ECC-1 cells. A) EM-343 and its active isomer EM-652 are more estrogenic than OP-1038 and OP-1074 in the AP assay. AP activity was measured as described in Figure 2. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from triplicate treatments, with error bars representing SEM. B) OP-1038 and OP-1074 are more anti-estrogenic than EM-343 and EM-652 in the presence of 500 pM E2. Results were from a single representative experiment and reported as the mean

percent induction relative to E2 from triplicate treatments, with error bars representing SEM. IC50's were calculated using the least squares fit method.

[0057] Figure 8. OP-1074 is a pure anti-estrogen in the agonist mode (without E2) and a complete anti-estrogen in the antagonist mode in the ECC-1 AP assay. A) and B) OP-1074, similar to fulvestrant, did not stimulate AP activity and inhibited E2-stimulated AP activity in a dose dependent manner. AP activity was measured as described in Figure 2. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from triplicate treatments, with error bars representing SEM. C) and D) OP-1074 was confirmed to be the active diastereomer of the equal mix of two diastereomers OP-1038, while the other diastereomer, OP-1075, had reduced activity. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from triplicate treatments, with error bars representing SEM.

[0058] Figure 9. OP-1074 is an essentially pure anti-estrogen when tested in the agonist mode and a complete anti-estrogen when tested in the in the antagonist mode on the mouse uterus. Uterine wet weight was measured at the end of three days after treating ovariectomized BALB/c mice q.d. with vehicle or one of the following treatments (10 mice per group): 50mg/kg tamoxifen p.o. in 0.5% carboxymethylcellulose (CMC); 50mg/kg fulvestrant sc in 5% ethanol; 100mg/ml OP-1038 p.o. in 0.5% CMC. Half the animals in each group were co-treated with 0.1µg/ml E2 sc in cottonseed oil-ethanol (95:5), or vehicle alone. Animal experiments were conducted at the University of California, San Francisco following institutional animal care and use committee protocols. OP-1038 was not significantly different from control or fulvestrant (determined by one way ANOVA at $p>0.05$) in the agonist mode. OP-1038 +E2 was not different from fulvestrant in the antagonist mode or from the control without E2.

[0059] Figure 10. OP-1038 and OP-1074 are potent antagonists of E2-stimulated estrogen response element (ERE)-regulated reporter gene activity. A) OP-1074 had similar potency to model anti-estrogens in the ERE reporter gene assay. MCF-7 cells were transiently transfected with ERE-tk109-Luc and treated with anti-estrogens in hormone-depleted medium in the presence of 100 pM E2 for 22 hours. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from triplicate treatments, with error bars representing SEM. B) OP-1074 was confirmed to be the active diastereomer of the equal mix of two diastereomers OP-1038, while the other diastereomer, OP-1075, had reduced activity in the ERE reporter gene assay. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E2 from

triplicate treatments, with error bars representing SEM. IC₅₀'s were calculated using the least squares fit method.

[0060] Figure 11. OP-1038 and OP-1074 are potent antagonists of E₂-stimulated proliferation in human MCF-7 breast cancer cells. A) OP-1074 had similar potency to model anti-estrogens in inhibiting E₂-stimulated proliferation of breast cells in vitro. MCF-7 cells were treated with anti-estrogens in hormone-depleted medium for 6-8 days in the presence of 100 pM E₂. Proliferation was measured using Cyquant fluorescent DNA-binding dye (Invitrogen, Grand Island, NY). Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E₂ from triplicate treatments, with error bars representing SEM. B) OP-1074 was confirmed to be the active enantiomer of the diastereomer OP-1038, while the other diastereomer, OP-1075, had reduced activity in inhibiting E₂-stimulated proliferation of breast cells in vitro. As shown, OP-1075 is more estrogenic than OP-1074. Results were from a single representative experiment and reported as the mean percent induction relative to E₂ from triplicate treatments, with error bars representing SEM. IC₅₀'s were calculated using the least squares fit method.

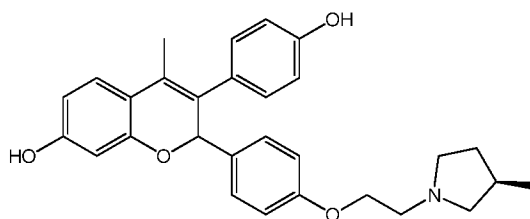
[0061] Figure 12. OP-1074 and OP-1038 induce degradation of estrogen receptor alpha (ER α) in human breast and endometrial cells. A) ER α levels in breast cells after treatment with OP-1074 compared to treatment with model anti-estrogens. MCF-7 cells were treated with 100 nM anti-estrogen for 24 hours in serum-free medium and protein extracts immunoblotted with an antibody to ER α (D12, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA). Image is from a single representative experiment and number on top denotes the mean percent ER α expression relative to vehicle from quadruplicate treatments. B) OP-1038 induces degradation of ER α in both MCF-7 breast cells and ECC-1 endometrial cells.

[0062] Figure 13. OP-1074 induces rapid and complete regression of MCF-7 clone 18 HER2/neu xenografts stimulated by estrogen. A) Percent change in tumor volume of human MCF-7 HER2/neu clone 18 xenografts in ovariectomized athymic nude mice implanted with estrogen pellets and treated with either tamoxifen (by oral gavage), fulvestrant (Faslodex) by s.c. injection, or OP-1074 (by oral gavage). B) Weights of the animals treated as above. C) Waterfall plot of final tumor volumes compared with volumes at the start of treatment.

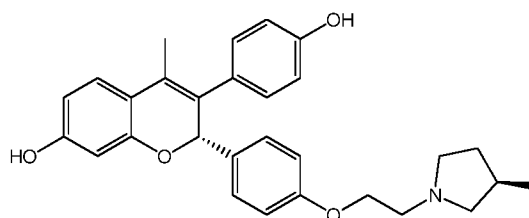
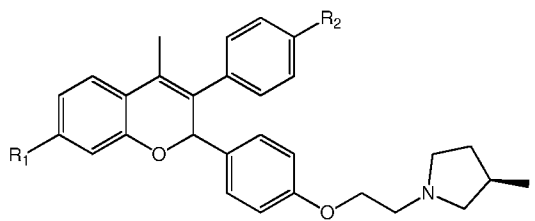
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0063] The present invention is based on the discovery that a specific benzopyran (in the form of a C2 equal mix of diastereomers OP-1038 and its pure S-diastereomer OP-1074) has unexpectedly improved properties for the treatment of medical disorders that are mediated, modulated or affected by an estrogen receptor, including breast cancer.

[0064] The compound can be provided if desired as a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, prodrug, stereoisomer, tautomer, N-oxide or R¹ and/or R²-substituted derivative or a pharmaceutically acceptable composition thereof to treat a disorder that is mediated, modulated or affected by an estrogen receptor, including those treatable with an anti-estrogenic compound with virtually no estrogenic effect.



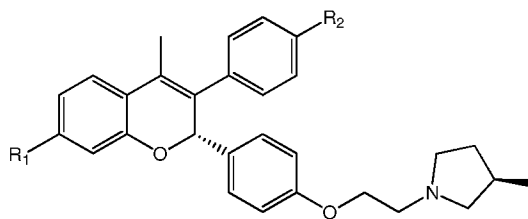
OP-1038



OP-1074

, or

20



wherein R^1 and R^2 are independently either:

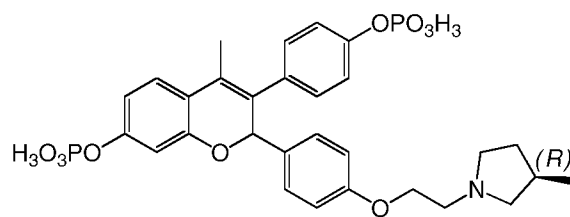
- (i) R^9 which is independently selected from H, halogen (Cl, Br, I or F), natural or non-naturally occurring amino acid (bound through either the $OC(O)-$ or $C(O)O-$ (an ester) or the amino (through either $-C(O)-N-$ or $-N-C(O)-$ (an amide linkage)), R^{10} , $-OR^{10}$, or $-SR^{10}$

where R^{10} is $-C(=O)R^{C1}$, $-C(=O)OR^{C1}$, $-C(=O)SR^{C1}$, $-C(=O)N(R^{C1})_2$; or polyethylene glycol, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; $-S(=O)_2R^{C1}$, $-S(=O)_2OR^{C1}$, $-S(=O)R^{C1}$, $-S(=O)OR^{C1}$, $-P(=O)_2R^{C1}$, $-P(=O)_2OR^{C1}$, $-P(=O)(OR^{C1})_2$, $-P(=O)(R^{C1})_2$, or $-P(R^{C1})(OR^{C1})$; or oxygen attached to an oxygen protecting group (to produce OH on administration), sulfur attached to a sulfur protecting group (to produce SH or a disulfide on administration), or nitrogen attached to a nitrogen protecting group (to produce $-NH-$ on administration); and R^{C1} can be independently selected from hydrogen, polyethylene glycol, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl, or two R^{C1} groups are joined to form an substituted or unsubstituted heterocyclic ring.

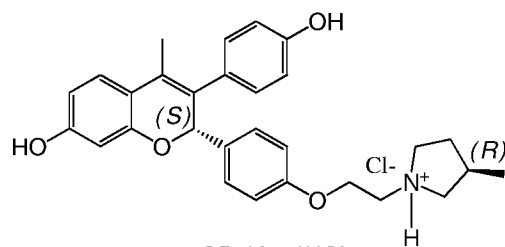
In certain embodiments either or both of R^1 or R^2 is an ester, amide, carbonate or phosphate.

[0065] Specific examples of prodrugs of the described compounds are:

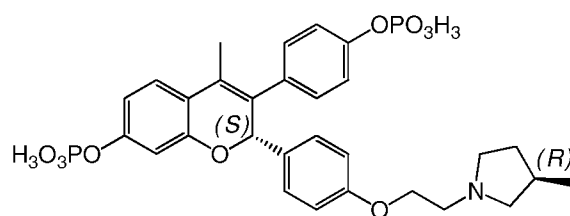
21



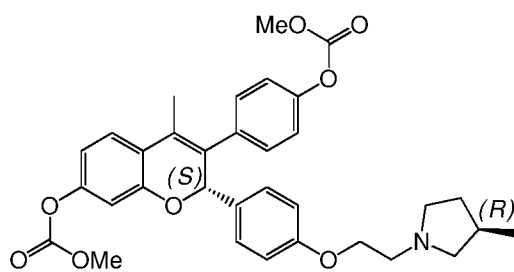
OP-1088



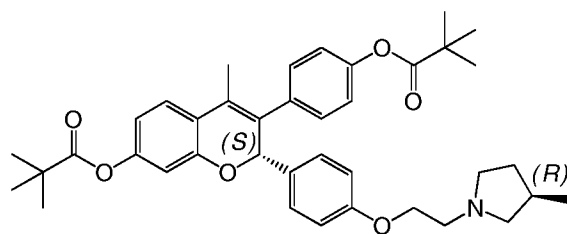
OP-1074*HCl



OP-1086

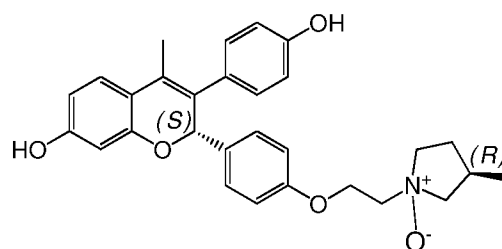


OP-1084

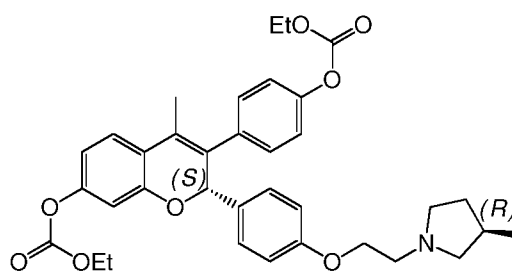


OP-1085

22



OP-1083



OP-1087

[0066] Examples of useful metabolically cleavable prodrug groups include acetyl, methoxycarbonyl, benzoyl, methoxymethyl and trimethylsilyl groups

[0067] The compounds of the invention can be administered in a pharmaceutical composition suitable for oral delivery to the patient, typically a human. Alternatively, the compounds can be delivered in a carrier suitable for topical, transdermal (including by patch), intravenous, parenteral, intraortal, subcutaneous or other desired delivery route, including any method of controlled delivery, for example, using degradable polymers, or with nano or microparticles, liposomes, layered tablets or other structural frameworks which slow delivery.

[0068] In yet another aspect, the compounds of the invention can be used to prevent a disorder modulated through the estrogen receptor, which comprises administering to a patient in need of such prevention, a prophylactically effective amount of a compound or pharmaceutical composition.

[0069] The compounds of the invention can be in the form of a salt. They can be administered as a pharmaceutically acceptable salt, for example, a pharmaceutically acceptable acid addition salt, including a hydrochloride, hydroiodide, hydrobromide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acetate, lactate, citrate, tartrate, succinate, maleate, fumarate, benzoate, para-toluenesulfonate and the like.

[0070] The compounds are used to treat or prevent a disorder modulated by the estrogen receptor in an animal, typically a mammal, and most typically a human.

[0071] In yet another aspect, the present invention provides a combination of a compound of the instant invention, and another pharmacologically active agent.

[0072] The compounds can also be used as adjunctive therapy or combination therapy with another active agent. For example, a therapeutically effective amount of the compound can be used in combination with another anti-cancer agent, especially for estrogen receptor positive breast cancer, but in some embodiments, for estrogen receptor negative breast cancer.

[0073] Additional embodiments within the scope provided herein are set forth in non-limiting fashion elsewhere herein and in the examples. It should be understood that these examples are for illustrative purposes only and are not to be construed as limiting in any manner.

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

[0074] In one aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0075] The compounds provided herein are administered for medical therapy in a therapeutically effective amount. The amount of the compound administered will typically be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the compound administered, the age, weight, and response of the individual patient, the severity of the patient's symptoms, and the like.

[0076] The pharmaceutical compositions provided herein can be administered by a variety of routes including oral, topical, parenteral, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, and intranasal with a pharmaceutical carrier suitable for such administration. In one embodiment, the compound is administered in a controlled release formulation.

[0077] The compositions for oral administration can take the form of bulk liquid solutions or suspensions, or bulk powders. Typically, the compositions are presented in unit dosage forms to facilitate accurate dosing. The term "unit dosage forms" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired

therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical excipient. Typical unit dosage forms include prefilled, premeasured ampules or syringes of the liquid compositions or pills, tablets, capsules or the like in the case of solid compositions. In such compositions, the compound is usually a minor component (as a nonlimiting example, from about 0.1 to about 50% by weight or preferably from about 1 to about 40% by weight) with the remainder being various vehicles or carriers and processing aids helpful for forming the desired dosing form.

[0078] Liquid forms suitable for oral administration may include a suitable aqueous or nonaqueous vehicle with buffers, suspending and dispensing agents, colorants, flavors and the like. Solid forms may include, for example, any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a disintegrating agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate; a glidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring.

[0079] Injectable compositions are typically based upon injectable sterile saline or phosphate-buffered saline or other injectable carriers known in the art.

[0080] Transdermal compositions are typically formulated as a topical ointment or cream containing the active ingredient(s), for example in an amount ranging from about 0.01 to about 20% by weight, preferably from about 0.1 to about 20% by weight, preferably from about 0.1 to about 10% by weight, and more preferably from about 0.5 to about 15% by weight. When formulated as an ointment, the active ingredients will typically be combined with either a suitable delivery polymeric composition, or a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active ingredients may be formulated in a cream with, for example an oil-in-water cream base. Such transdermal formulations are well-known in the art and generally include additional ingredients to enhance the dermal penetration of stability of the active ingredients or the formulation. All such known transdermal formulations and ingredients are included within the scope provided herein.

[0081] The compounds provided herein can be administered by a transdermal device. Transdermal administration can be accomplished using a patch either of the reservoir or porous membrane type, or of a solid matrix variety.

[0082] The above-described components for orally administrable, injectable or topically administrable compositions are merely representative. Other materials as well as processing techniques and the like are set forth in Part 8 of *Remington's Pharmaceutical*

Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, which is incorporated herein by reference.

[0083] The compounds of this invention can also be administered in sustained release forms or from sustained release drug delivery systems. A description of representative sustained release materials can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

[0084] In certain embodiments, the formulation comprises water. In another embodiment, the formulation comprises a cyclodextrin derivative. In certain embodiments, the formulation comprises hexapropyl- β -cyclodextrin. In a more particular embodiment, the formulation comprises hexapropyl- β -cyclodextrin (10-50% in water).

[0085] The present invention also includes pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the compounds of the invention. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable salts are those which form non-toxic acid addition salts, *i.e.* salts containing pharmacologically acceptable anions such as the hydrochloride, hydroiodide, hydrobromide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acetate, lactate, citrate, tartrate, succinate, maleate, fumarate, benzoate, para-toluenesulfonate, and the like.

[0086] The following formulation examples illustrate non-limiting representative pharmaceutical compositions that may be prepared in accordance with this invention for the purpose of illustration only. The present invention is specifically not limited to the following pharmaceutical compositions.

Formulation 1 - Tablets

[0087] A compound of the invention may be admixed as a dry powder with a dry gelatin binder in an approximate 1:2 weight ratio. A minor amount of magnesium stearate is added as a lubricant. The mixture is formed into 240-270 mg tablets (80-90 mg of active compound per tablet) in a tablet press.

Formulation 2 - Capsules

[0088] A compound of the invention may be admixed as a dry powder with a starch diluent in an approximate 1:1 weight ratio. The mixture is filled into 250 mg capsules (125 mg of active compound per capsule).

Formulation 3 - Liquid

[0089] A compound of the invention (125 mg) may be admixed with sucrose (1.75 g) and xanthan gum (4 mg) and the resultant mixture may be blended, passed through a No. 10 mesh U.S. sieve, and then mixed with a previously made solution of microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose (11:89, 50 mg) in water. Sodium benzoate (10

mg), flavor, and color are diluted with water and added with stirring. Sufficient water may then be added to produce a total volume of 5 mL.

Formulation 4 - Tablets

[0090] A compound of the invention can be admixed as a dry powder with a dry gelatin binder in an approximate 1:2 weight ratio. A minor amount of magnesium stearate is added as a lubricant. The mixture is formed into 450-900 mg tablets (150-300 mg of active compound) in a tablet press. In other embodiments, there is between 10 and 500 mg of active compound in the oral tablet.

Formulation 5 - Injection

[0091] A compound of the invention can be dissolved or suspended in a buffered sterile saline injectable aqueous medium to a concentration of approximately 5, or 10, or 15, or 20, or 30 or 50 mg/mL.

Formulation 6 - Tablets

[0092] A compound of the invention may be admixed as a dry powder with a dry gelatin binder in an approximate 1:2 weight ratio. A minor amount of magnesium stearate is added as a lubricant. The mixture is formed into 90-150 mg tablets (30-50 mg of active compound per tablet) in a tablet press.

Formulation 7 - Tablets

[0093] A compound of the invention may be admixed as a dry powder with a dry gelatin binder in an approximate 1:2 weight ratio. A minor amount of magnesium stearate is added as a lubricant. The mixture is formed into 30-90 mg tablets (10-30 mg of active compound per tablet) in a tablet press.

Formulation 8 - Tablets

[0094] A compound of the invention may be admixed as a dry powder with a dry gelatin binder in an approximate 1:2 weight ratio. A minor amount of magnesium stearate is added as a lubricant. The mixture is formed into 0.3-30 mg tablets (0.1-10 mg of active compound per tablet) in a tablet press.

Formulation 9 - Tablets

[0095] A compound of the invention may be admixed as a dry powder with a dry gelatin binder in an approximate 1:2 weight ratio. A minor amount of magnesium stearate is added as a lubricant. The mixture is formed into 150-240 mg tablets (50-80 mg of active compound per tablet) in a tablet press.

Formulation 10 - Tablets

[0096] A compound of the invention may be admixed as a dry powder with a dry gelatin binder in an approximate 1:2 weight ratio. A minor amount of magnesium stearate is added as a lubricant. The mixture is formed into tablets (5-1000 mg of active compound per tablet) in a tablet press.

USE OF COMPOUNDS IN MEDICAL THERAPY

[0097] OP-1038, OP-1074 and their prodrugs (including esters, carbonates and phosphates), derivatives and their salts as described herein are complete anti-estrogens useful to treat any disorder modulated, mediated or affected by the estrogen receptor.

[0098] In one embodiment, the compound is used in combination or alternation with another anti-cancer agent for the treatment of cancer, as described more fully below. In another embodiment, the compound in combination or alternation with estrogen or a partial estrogen receptor antagonist for the treatment of a postmenopausal disorder, also described below.

[0099] In one embodiment, local, a compound of the present invention is used to treat local, advanced or metastatic breast cancer that is positive for expression of estrogen receptors, progesterone receptors or both (receptor positive advanced breast cancer). In an alternative embodiment, the compound is used to treat estrogen or progesterone receptor negative breast cancer. The compound can be used as the initial treatment of advanced breast cancer in patients who have never received previous hormonal therapy for advanced breast cancer, either by itself or in combination with one or more other anti-cancer agents described below or otherwise known to those skilled in the art. They are also useful for second line therapy for treatment after a previous hormonal therapy has failed, either by itself or in combination with another anticancer agent, for example, a targeted therapy such as an mTOR inhibitor such as everolimus.

[00100] The compounds of the invention are also useful as adjunctive therapy after or instead of chemotherapy, radiation or surgery. Such adjuvant use is often used for several years, perhaps 5 years, after chemotherapy or other therapies have been concluded, but may optimally be continued for additional years.

[00101] The compounds of the invention are also useful for the prevention of breast cancer in women at high risk and can be taken for any desired time period, including indefinitely. For example, a patient, typically a woman, with a family history of breast

cancer, or who has been determined to carry a mutation in the BRACA1 or BRACA2 gene or other genes that predispose a patient to breast cancer may choose to use such preventative treatment instead of a mastectomy or other intervention. The compounds described herein are also useful as neoadjuvants to shrink large tumors prior to surgical removal, both to enable breast conservative surgery and to reduce the risk of recurrence. In addition to breast cancer these compounds also are useful in treating other cancers and other overgrowth diseases of the female reproductive tract including ovarian, endometrial, and vaginal cancer and endometriosis. Besides these reproductive tissues the compounds are useful in treating lung cancers that are positive for estrogen or progesterone receptors.

[00102] Selective estrogen receptor modulators (SERMS) are useful for hormonal therapy for postmenopausal women in particular to treat or prevent osteoporosis. In one embodiment, a compound of the present invention is used in combination with an estrogen, SERM or partial anti-estrogen whereby the complete anti-estrogen prevents adverse action of the total or partial estrogen on the uterus and other tissues.

[00103] The present compounds are used as therapeutic or prophylactic agents for the treatment of conditions in mammals, particularly humans that are modulated by estrogen receptors.

[00104] An oral complete anti-estrogen is useful for treating locally advanced or metastatic breast cancer, preventing recurrence or early breast cancer after surgery, and preventing breast cancer in women at high risk. It is useful for treating all estrogen-dependent cancers of the reproductive tract including endometrial and ovarian cancers. It has potential uses in the treatment of lung and bronchial cancers that express estrogen receptors.

Selective estrogen receptor modulators (SERMS) such as tamoxifen, raloxifene, lasofoxifene, and bazedoxifene additionally have application as hormone replacement therapy to prevent osteoporosis and other disorders such as hot flashes, etc. in post-menopausal women, a use that depends on their partial estrogen like action, for example, on bone. The compounds described herein can be employed in combination with an estrogen or a selective estrogen receptor modulator to block the unwanted estrogenic activity of the therapy. The complete anti-estrogen is dosed in the amount to prevent the adverse action of the estrogen or estrogen receptor modulator on the uterus and mammary gland yet allowing the beneficial action of estrogen on bone and vasomotor symptoms.

[00105] The compounds of the present invention can be administered for the treatment of cancer, and in particular breast cancer in combination or association with Herceptin, Tykerb, CDK4/6 inhibitor such as PD-0332991, mTOR inhibitor such as Novartis'

everolimus and other rapamycin analogs such as rapamycin and temsirolimus, Millennium's MLN0128 TORC1/2 inhibitor, an EGFR-family inhibitor such as trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab, emtansine, erlotinib, gefitinib, neratinib and similar compounds, a PI3 Kinase Inhibitor such as perifosene, CAL101, BEZ235, XL147, XL765, GDC-0941, and IPI-145, a histone deacetylase inhibitor such as vorinostat, romidepsin, panobinostat, valproic acid, etinostat, and belinostat.

[00106] In another method of treatment aspect, provided herein is a method of treating a mammal susceptible to or afflicted with a condition related to estrogen receptor.

[00107] In another embodiment, the compounds of the present invention are provided for use in medical therapy, including for any of the conditions described herein. The use of the present compounds in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of one of the aforementioned conditions and diseases is also provided.

[00108] Injection dose levels range are provided in any desired dosage, for example, from about 0.1 mg/kg/hour to at least 10 mg/kg/hour, all for from about 1 to about 120 hours and especially 24 to 96 hours. In one embodiment, a preloading bolus of from about 0.1 mg/kg to about 10 mg/kg or more may also be administered to achieve adequate steady state levels. The maximum total dose is not expected to exceed about 2 g/day for a 40 to 80 kg human patient.

[00109] For oral dosing, any dose is appropriate that achieved the desired goals. In one example, suitable daily dosages are between about 0.1-4000 mg, more typically between 5 mg and 1 gram, more typically between 10 mg and 500 mg, and administered orally once-daily, twice-daily or three times-daily, continuous (every day) or intermittently (e.g., 3-5 days a week). For example, when used to treat any disorder described herein, the dose of the compounds of this invention usually ranges between about 0.1 mg, more usually 10, 50, 100, 200, 250, 1000 or up to about 2000 mg per day.

[00110] For the prevention and/or treatment of long-term conditions, such as neurodegenerative and autoimmune conditions, the regimen for treatment usually stretches over many months or years. Oral dosing may be preferred for patient convenience and tolerance. With oral dosing, one to five and especially two to four and typically three oral doses per day are representative regimens. Using these dosing patterns, nonlimiting dosages might range from about 0.01 to about 20 mg/kg of the compound provided herein, with preferred doses each providing from about 0.1 to about 10 mg/kg and especially about 1 to about 5 mg/kg.

[00111] Transdermal doses are generally selected to provide similar or lower blood levels than are achieved using injection doses.

[00112] When used to prevent the onset of cancer, a neurodegenerative, autoimmune or inflammatory condition, the compounds provided herein will be administered to a patient at risk for developing the condition, typically on the advice and under the supervision of a physician, at the dosage levels described above. Patients at risk for developing a particular condition generally include those that have a family history of the condition, or those who have been identified by genetic testing or screening to be particularly susceptible to developing the condition.

[00113] The compounds provided herein can be administered as the sole active agent or they can be administered in combination with other agents. Administration in combination can proceed by any technique apparent to those of skill in the art including, for example, separate, sequential, concurrent and alternating administration.

GENERAL SYNTHETIC PROCEDURES

[00114] The compounds provided herein can be prepared from readily available starting materials using the following general methods and procedures. *See, e.g.*, Synthetic Schemes below. It will be appreciated that where typical or preferred process conditions (*i.e.*, reaction temperatures, times, mole ratios of reactants, solvents, pressures, etc.) are given, other process conditions can also be used unless otherwise stated. Optimum reaction conditions may vary with the particular reactants or solvent used, but such conditions can be determined by one skilled in the art by routine optimization procedures.

[00115] Additionally, as will be apparent to those skilled in the art, conventional protecting groups may be necessary to prevent certain functional groups from undergoing undesired reactions. The choice of a suitable protecting group for a particular functional group as well as suitable conditions for protection and deprotection are well known in the art. For example, numerous protecting groups, and their introduction and removal, are described in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, and references cited therein.

[00116] The compounds provided herein may be isolated and purified by known standard procedures. Such procedures include (but are not limited to) recrystallization, column chromatography or HPLC. The following schemes are presented with details as to the preparation of representative substituted benzopyrans that have been listed herein. The

compounds provided herein may be prepared from known or commercially available starting materials and reagents by one skilled in the art of organic synthesis.

[00117] The diastereomerically or enantiomerically pure compounds provided herein may be prepared according to any techniques known to those of skill in the art. For instance, they may be prepared by chiral or asymmetric synthesis from a suitable optically pure precursor or obtained from a racemate or mixture of diastereomers by any conventional technique, for example, by chromatographic resolution using a chiral column, TLC or by the preparation of diastereoisomers, separation thereof and regeneration of the desired enantiomer or diastereomer. *See, e.g., "Enantiomers, Racemates and Resolutions,"* by J. Jacques, A. Collet, and S.H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet, and J. Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977); E.L. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and S.H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E.L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.), and *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihály Nográdi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY).

[00118] In certain embodiments, a diastereomerically pure compound of formula (1) may be obtained by reaction of the racemate or mix of diastereomers with a suitable optically active acid or base. Suitable acids or bases include those described in Bighley *et al.*, 1995, *Salt Forms of Drugs and Adsorption*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, New York; ten Hoeve & H. Wynberg, 1985, *Journal of Organic Chemistry* 50:4508-4514; Dale & Mosher, 1973, *J. Am. Chem. Soc.* 95:512; and *CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation*, the contents of which are hereby incorporated by reference in their entireties.

[00119] Enantiomerically or diastereomerically pure compounds can also be recovered either from the crystallized diastereomer or from the mother liquor, depending on the solubility properties of the particular acid resolving agent employed and the particular acid enantiomer or diastereomer used. The identity and optical purity of the particular compound so recovered can be determined by polarimetry or other analytical methods known in the art. The diastereoisomers can then be separated, for example, by chromatography or fractional crystallization, and the desired enantiomer or diastereomer regenerated by treatment with an appropriate base or acid. The other enantiomer or diastereomer may be obtained from the racemate or mix of diastereomers in a similar manner or worked up from the liquors of the first separation.

[00120] In certain embodiments, enantiomerically or diastereomerically pure compound can be separated from racemic compound or a mixture of diastereomers by chiral chromatography. Various chiral columns and eluents for use in the separation of the enantiomers or diastereomers are available and suitable conditions for the separation can be empirically determined by methods known to one of skill in the art. Exemplary chiral columns available for use in the separation of the enantiomers provided herein include, but are not limited to CHIRALPACK® IC, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ and CHIRALCEL® OK.

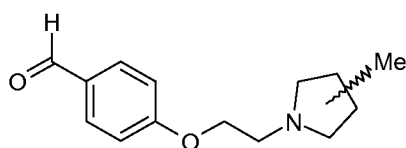
General processes for preparing compounds of the instant invention are provided as further embodiments of the invention and are illustrated in the following Schemes.

SYNTHESIS OF INTERMEDIATES

[00121] The various intermediates useful for preparation of the compounds of the invention can be prepared in accordance with methods described in the art and using the appropriate reagents, starting materials, and purification methods known to those skilled in the art.

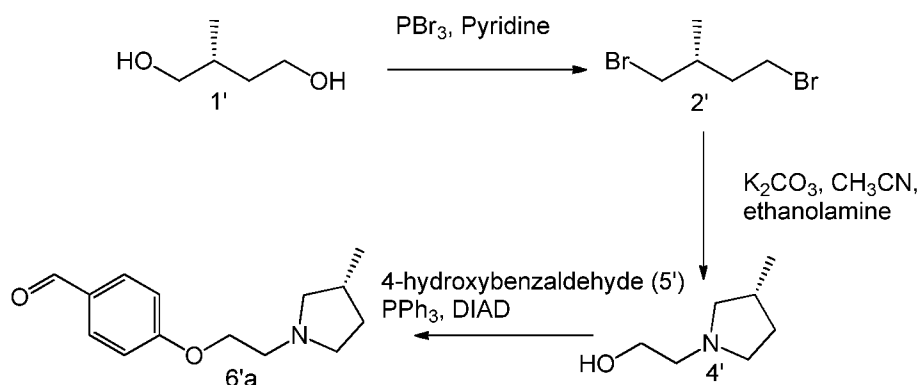
Representative Intermediate Synthesis 1

Representative synthesis of 4-(2-(methylpyrrolidin-1-yl)ethyl)benzaldehyde analogs



[00122] The intermediate methylpyrrolidine derivatives can be prepared by following the representative method described below.

Scheme 1

**(R)-1,4-Dibromo-2-methylbutane (2')**

[00123] To a solution of R-2-methylbutane-1,4-diol (1') (5 g, 48 mmol) in pyridine (5 mL) at 0 °C is added PBr_3 (9 g, 33 mmol) and the resulting yellow paste is stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture is heated at 100 °C for two hours. The cooled mixture is treated with water (50 mL) and extracted with hexanes (3 x 50 mL). The combined organic extracts are washed with 5% sodium hydroxide, concentrated sulfuric acid and water and concentrated to yield a yellow oily residue. This residue is distilled at 75-85 °C (3 mm Hg) to yield 2' as a clear colorless oil (4.5 g 42% yield).

(R)-2-(3-Methylpyrrolidin-1-yl)ethanol (4')

[00124] To a solution of 2' (4.5 g, 19 mmol) in acetonitrile (200 mL) and potassium carbonate (5.5 g, 30.5 mmol) is added ethanolamine (1.2 mL, 19 mmol) and the resulting suspension is heated at reflux for 48 hours. The cooled solution is filtered and concentrated. This residue is dissolved in DCM (100 mL) and washed with 5% aqueous sodium hydroxide (2 x 50 mL), brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield a pale yellow oil. This oil is distilled (100-110, 3 mm Hg) to yield 4 as a clear colorless oil (1.4 g, 30% yield).

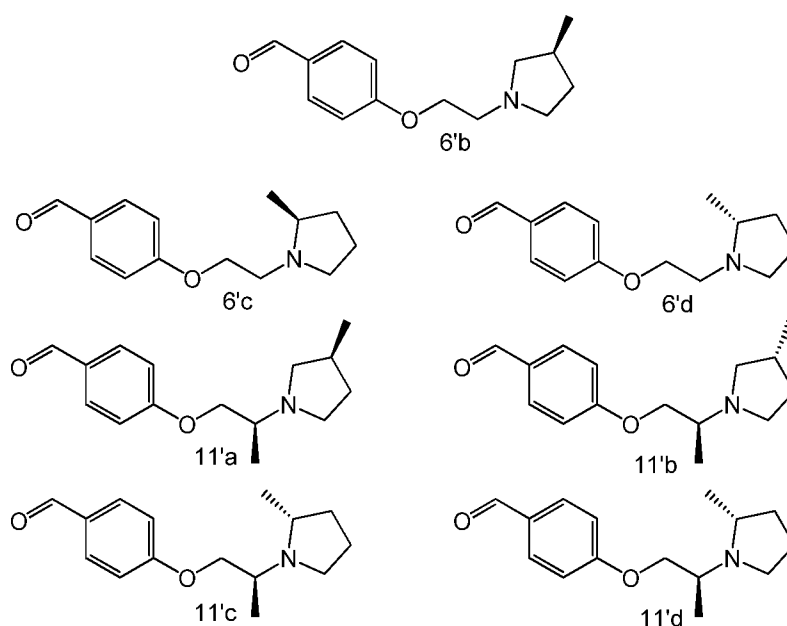
(R)-4-(2-(3-Methylpyrrolidin-1-yl)ethoxy)benzaldehyde (6'a)

[00125] To a solution of 4' (1.4 g, 10.9 mmol), *p*-hydroxybenzaldehyde, 5', (2.0 g, 16.3 mmol) and triphenylphosphine (4.3 g, 16.3 mmol) in dichloromethane (20 mL) is added diisopropylazodicarboxylate (2.3 mL, 16.3 mmol) dropwise at 0 °C over 30 minutes and then allowed to warm to room temperature and stirred for an additional two hours. The solution is washed with water, brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to

yield a pale yellow oil. This oil is purified by silica gel column chromatography using a gradient of 0 to 5% methanol in dichloromethane to yield **6'a** as a clear colorless oil (1.0 g, 39% yield).

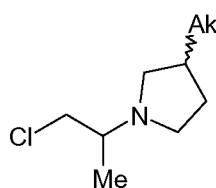
MS Calculated $C_{14}H_{19}NO_2 + H^+ = 235$; Observed 234.

[00126] The following intermediates are or can be prepared following the method described for **6'a** and using the appropriate reagents, and starting materials.



Representative Intermediate Synthesis 2

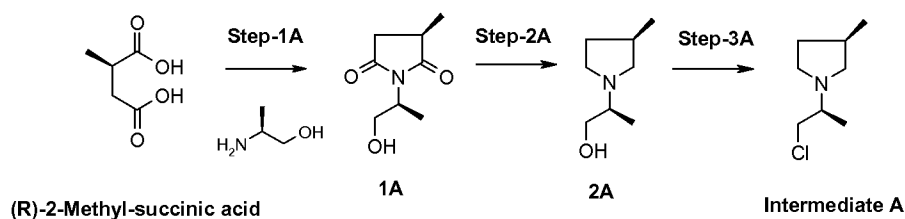
Representative synthesis of 1-((2-Chloro-1-methyl)ethyl)-3-alkyl pyrrolidine analogs



Ak - alkyl

[00127] The intermediate chloroethylalkylpyrrolidine derivatives can be prepared by following the representative method described in *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2005) 15 3912–3916.

[00128] The synthesis of a representative pyrrolidine derivative, (R)-1-((S)-2-chloro-1-methyl-ethyl)-3-methyl-pyrrolidine is given below.

Intermediate A**Scheme 2****Step-1A:**

[00129] A solution of (R)-2-methyl succinic acid (1g, 7.57 mmol) in 40 mL of toluene was heated at 100 °C and (S)-2-Amino-propan-1-ol (0.59 mL, 7.57 mmol) was added slowly to the reaction mixture. After the completion of addition, the reaction mixture was further heated at 130 °C for 16 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under vacuum to get the crude product, which was purified by chiral preparative HPLC to get pure **1A**. Yield: 0.6 g, 46%.

Step-2A:

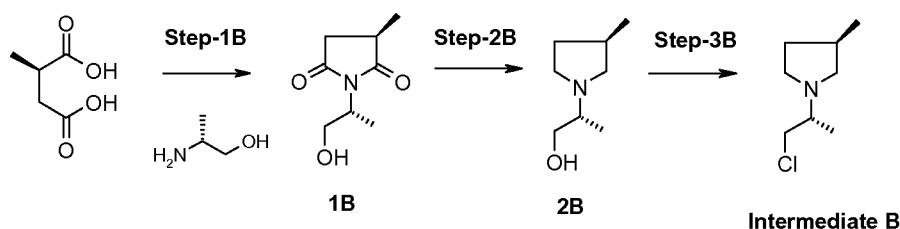
[00130] A solution of **Intermediate 1A** (0.5 g, 2.92 mmol) in dry ether (10 mL) was added in drops to a cooled suspension of LAH (0.433 g, 11.7 mmol) in dry diethyl ether at 0 °C. After completion of addition, the reaction mixture was gradually allowed to reach room temperature and stirred for 12 h. The reaction was monitored by TLC (20% MeOH in DCM). After completion of reaction, the reaction mixture was cooled to 0 °C, quenched successively with water (0.5 mL), 10% NaOH (1 mL) and water (1.5 mL). The solid precipitated was filtered through celite and the filtrate was concentrated under vacuum to get the product which was used as such for next step. Yield: 290 mg, 70%.

Step-3A:

[00131] To a solution of **Intermediate 2A** (0.3 g, 2.1 mmol) in 1, 2 dichloroethane (10 mL), thionyl chloride (0.18 mL, 2.5 mmol) was added drop wise at 0 °C. Then the reaction mixture was gradually heated to 80 °C for 2 h. The excess solvent and thionyl chloride was concentrated under reduced pressure to get the crude **Intermediate A**, which was taken as such for next step (product formation was confirmed by LCMS). Yield: 300 mg, 88%.

Intermediate B

[00132] The synthesis of a representative pyrrolidine derivative, (R)-1-((R)-2-chloro-1-methyl-ethyl)-3-methyl-pyrrolidine (**Intermediate B**) is given below (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 (2005) 3912–3916).

Scheme 3**Step-1B:**

[00133] A solution of (R)-2-methyl succinic acid (1g, 7.5 mmol) in 40 mL of toluene was heated at 100 °C and (R)-2-amino-propan-1-ol (0.59 ml, 7.5 mmol) was added slowly to the reaction mixture. After complete addition, the reaction mixture was further heated at 130 °C for 16 hrs. After the completion of reaction, the reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under vacuum to get the crude product, which was purified by chiral preparative HPLC to get pure **1B** (600 mg, 60%).

Step-2B:

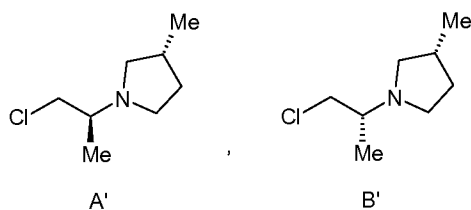
[00134] A solution of **Intermediate 1B** (0.5 g, 2.9 mmol) in dry ether (10 mL) was added in drops to a cooled suspension of LAH (0.433 g, 11.6 mmol) in dry diethyl ether at 0°C. After completion of addition, the reaction mixture was gradually allowed to reach room temperature and stirred for 12 h. The reaction was monitored by TLC (20% MeOH in DCM). After completion of reaction, the reaction mixture was cooled to 0 °C, quenched successively with water (0.5 mL), 10% NaOH (1 mL) and water (1.5 mL). The precipitated solid was filtered through celite and the filtrate was concentrated under vacuum to get the product (**2B**) which was used as such for next step (product formation confirmed by ¹H NMR). Yield: 300 mg, 70%.

Step-3B:

[00135] To a solution of **Intermediate 2B** (0.3 g, 2 mmol) in 1, 2 dichloroethane (10 mL), thionyl chloride (0.18 mL, 2.5 mmol) was added drop wise at 0 °C. The reaction

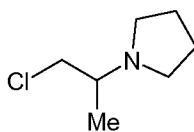
mixture was gradually heated to 80 °C for 2 h. After completion of reaction, the excess solvent and thionyl chloride were removed under reduced pressure to get the crude **Intermediate B**, which was taken as such for next step (product formation was confirmed by LCMS). Yield: 300 mg, 88%.

[00136] The following intermediates are or can be prepared following the method described for **Intermediate A** and **Intermediate B**, and using the appropriate reagents, and starting materials.



Representative Intermediate Synthesis 3

Representative synthesis of 1-((2-Chloro-1-methyl)ethyl) pyrrolidine analogs

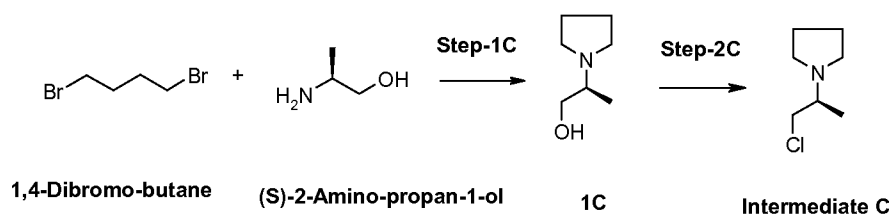


[00137] The intermediate chloroethylpyrrolidine derivatives can be prepared by following the representative method described in *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2005) 15 3912–3916.

Intermediate C

[00138] The synthesis of a representative pyrrolidine derivative, 1-((S)-2-Chloro-1-methyl-ethyl)-pyrrolidine (**Intermediate C**) is given below.

Scheme 4



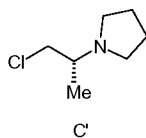
Step-1C:

[00139] To a solution of 1,4 dibromo butane (500 mg, 2.31 mmol) in acetonitrile (8 mL) was added K_2CO_3 (0.64 g, 4.62 mmol) followed by (S)-2-amino propanol-1 (0.18 g, 2.31 mmol) in acetonitrile (2 mL) at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 18 h. After completion of reaction (by TLC, 20% MeOH in DCM), the reaction mixture was allowed to reach room temperature and then filtered. The filtrate was concentrated under vacuum to get the crude **1C** (300 mg) which was taken for next step without any further purification (product formation confirmed by ^1H NMR).

Step-2C:

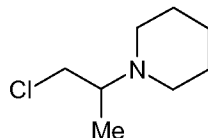
[00140] To a solution of **Intermediate 1C** (300 mg, 2.3 mmol) in 1, 2 dichloroethane (10 mL) was added $SOCl_2$ (0.2 mL, 2.7 mmol) drop wise and then slowly heated to $80^\circ C$ for 2 h. After completion of reaction (by TLC), excess solvent and thionyl chloride were removed under vacuum to get **Intermediate C** (300 mg, 87%), which was taken as such for next step (product formation was confirmed by LCMS). Yield: 300 mg, 87%.

[00141] The following intermediate is or can be prepared following the method described for **Intermediate C**, and using the appropriate reagents, and starting materials.



Representative Intermediate Synthesis 4

Representative synthesis of 1-((2-Chloro-1-methyl)ethyl) pyrrolidine analogs

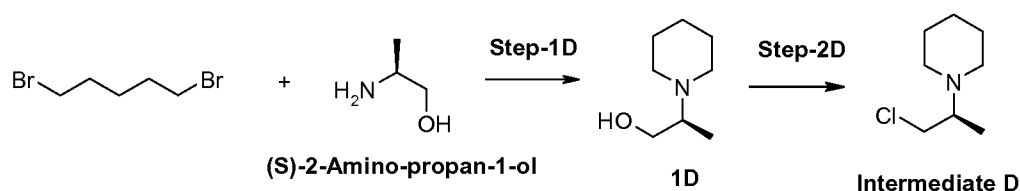


[00142] The intermediate chloroethylpyrrolidine derivatives can be prepared by following the representative method described below.

Intermediate D

[00143] The synthesis of a representative pyrrolidine derivative, 1-((S)-2-Chloro-1-methyl-ethyl)-piperidine (**Intermediate D**) is given below.

Scheme 5



Step-1D:

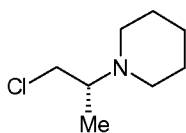
[00144] To a solution of **1**, 5 dibromo pentane (500 mg, 2.18 mmol) in acetonitrile (8 mL), was added K_2CO_3 (0.9 g, 6.55 mol) followed by (S)-2-amino propanol-1 (163 mg, 2.18 mmol) in acetonitrile (2 mL) at room temperature. The reaction mixture was heated to reflux for 18 hrs. After completion of reaction (by TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered and the filtrate was concentrated to get the crude product (**1D**) which was taken as such for next step. Yield: 300 mg.

Step-2D:

[00145] To a solution of **Intermediate 1D** (300 mg, 2.1 mmol) in 1, 2 dichloroethane (10 mL) was added $SOCl_2$ (0.2 mL, 2.5 mmol) drop wise and then slowly heated to 80 °C for 2 h. After completion of reaction (by TLC), excess solvent and thionyl chloride were

removed under vacuum to get **Intermediate D** (300 mg, 88%), which was taken as such for next step (product formation confirmed by LCMS).

[00146] The following intermediate is or can be prepared following the method described for **Intermediate C**, and using the appropriate reagents, and starting materials.

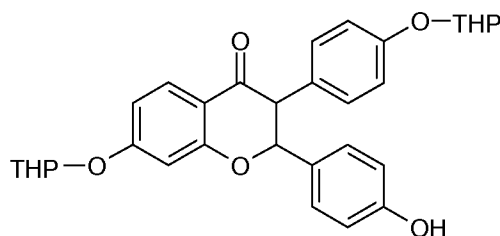


Representative Intermediate Synthesis 5

[00147] The intermediate benzopyran derivatives can be prepared by following the representative method described below.

Intermediate E

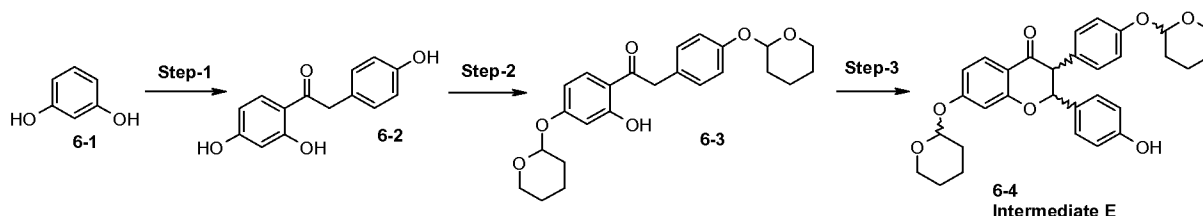
Representative synthesis of 2-(4-hydroxyphenyl)-benzopyranone analogs



Intermediate E

THP = tetrahydropyranyl

Scheme 6



Step-1:

[00148] A suspension of resorcinol (**6-1**) (40 g, 0.363 mol) and 4-hydroxyphenylacetic acid (49 g, 0.326 mol) in $\text{BF}_3 \cdot \text{etherate}$ (1.09 mol, 138 mL) was refluxed for 15 min under

argon atmosphere (the reaction mixture became clear solution). The reaction was monitored by TLC (30% pet ether in ethyl acetate was used as eluting solvent). After completion of the reaction, the reaction mixture was cooled in an ice bath and then poured into an excess of ice-water. The resulting yellow precipitate obtained was collected by filtration and washed with 20 % Pet ether/ ethyl acetate followed by 25% ethanol-water to give **Intermediate 6-2** as off-white solid. Yield 45 g, 51%.

Step-2:

[00149] To a suspension of **Intermediate 6-2** (15 g, 0.061 mol) in 3,4-dihydro-2H-pyran (52 g, 0.61 mol) was added p-toluenesulfonic acid monohydrate (584 mg, 3 mmol) at -10 °C. The reaction mixture was stirred for 45 min at 0°C. The reaction was monitored by TLC (30 % pet ether in ethyl acetate as eluting solvent). After completion of reaction, the reaction mixture was treated with saturated sodium bicarbonate and diethyl ether. The organic phase was separated, washed with saturated sodium bicarbonate, brine and dried over sodium sulfate. The solvent was concentrated under reduced pressure to get crude compound, which was purified by flash column chromatography (silica gel, pet ether / ethyl acetate as solvents) to get pure **Intermediate 6-3** as white solid. Yield: 17 g, 67 %.

Step-3:

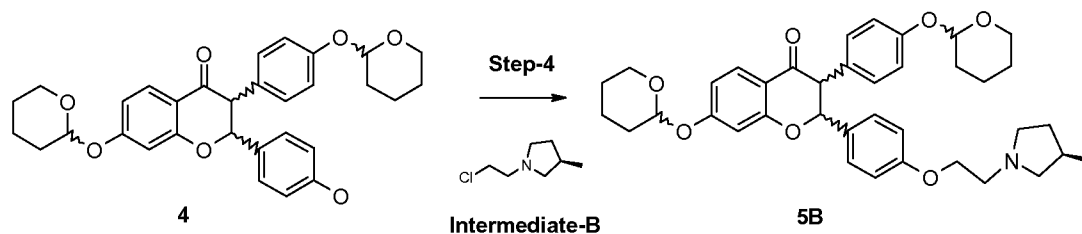
[00150] A solution of **Intermediate 6-3** (6 g, 0.015 mol), 4-hydroxybenzaldehyde (1.59 g, 0.013 mol) and piperidine (370 mg, 4.0 mmol) in benzene (100 mL) was refluxed using Dean-Stark apparatus for 16 h. The reaction was monitored by TLC (using 25 % ethyl acetate in Pet ether as eluting solvent). After completion of reaction, the reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure to get crude product. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, Pet ether / ethyl acetate as solvent system) to get **Intermediate 6-4 (Intermediate E)** as white solid. Yield: 1.6 g, 21 %.

SYNTHESIS OF REPRESENTATIVE COMPOUNDS

Synthesis of OP-1038 (alkylation method)

Scheme 5

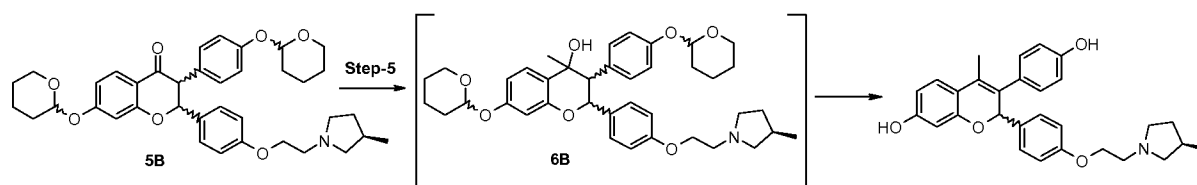
Step-4:



[00151] To the stirred solution of **Intermediate-4** (0.25 g 0.48 mmol) in dry acetone (10 mL) was added cesium carbonate (0.47 g, 1.4 mmol) at 0 °C and stirred for 10 min. A solution of (R)-1-(2-chloro-ethyl)-3-methyl-pyrrolidine hydrochloride (**Intermediate-B**) (90 mg, 0.58 mmol) in 2 mL acetone was added at 0 °C. After completion of addition, the reaction mixture was gradually heated to reflux and maintained for 18 h. The reaction mixture was filtered, washed with acetone and concentrated to get **Intermediate-5B** as yellow oil. The crude product was taken as such for next step (product formation was confirmed by LCMS). Yield: 0.210 g (crude) 68%.

Scheme 6

Step-5:

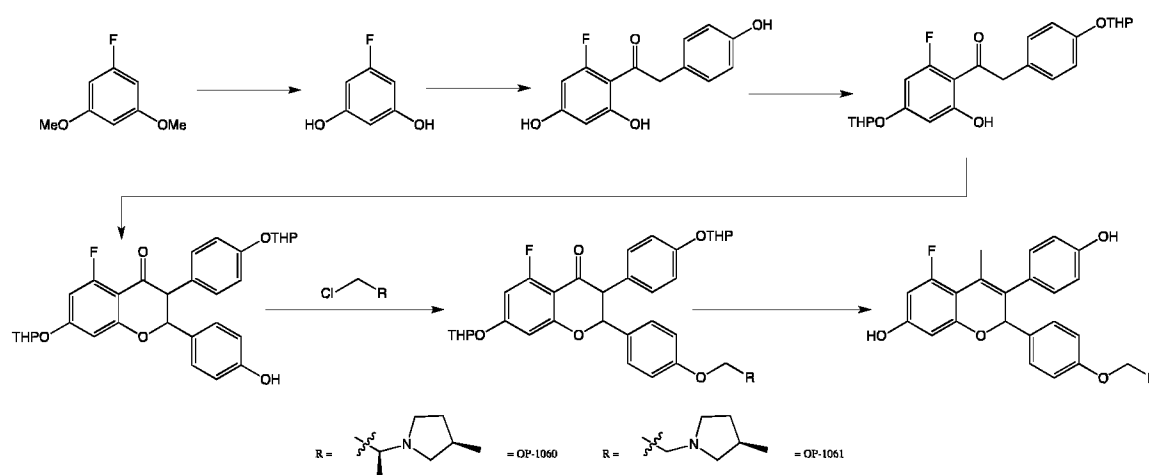


[00152] To a cooled (0 °C) solution of **Intermediate-5B** (200 mg, 0.31 mmol) in dry THF (5 mL), CH₃MgI (1.2 mL, 1.5 M solution in THF, 1.55 mmol) was added drop wise. After completion of addition, the reaction mixture was slowly allowed to reach room temperature and stirred for 6 h. Then reaction mixture was cooled to 0 °C, quenched with ammonium chloride solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined

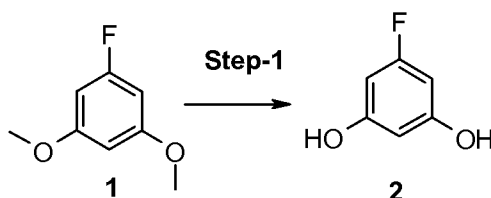
organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated under vacuum to get crude intermediate **6B** as yellow oil. This was taken in acetic acid (9 mL) and water (1 mL) and heated to 90 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under vacuum to remove the solvents. The residue was taken in EtOAc and quenched with saturated NaHCO₃ solution at 0 °C. The organic layer was separated and aqueous layer extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated to get the crude product. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, EtOAc / Pet ether) followed by preparative HPLC to get pure OP-1038 as beige colored solid. Yield: 25 mg, 18 %.

[00153] Following the general method above and using the appropriate reagents and starting materials OP-1039, OP-1042, OP-1049, OP-1050, and OP-1053 were synthesized.

Synthesis of OP-1060 and OP-1061

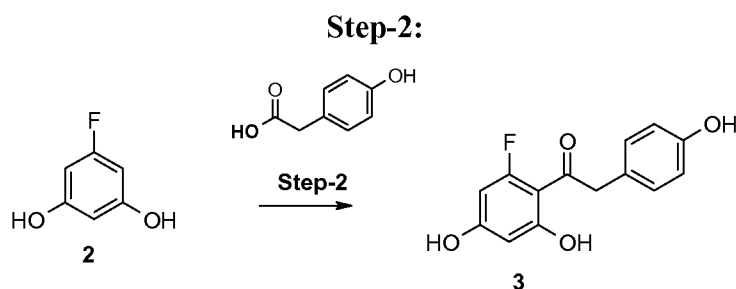


Step-1:

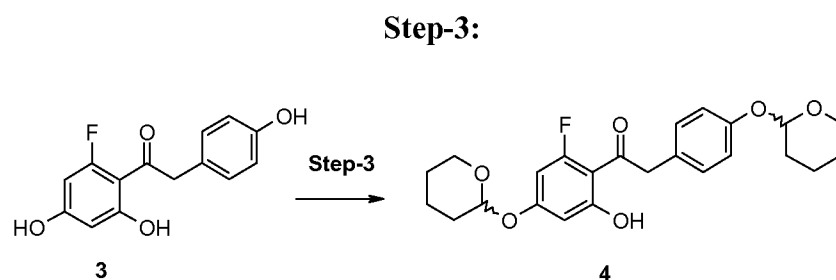


[00154] A solution of dimethoxy fluorobenzene (**1**) (10 g, 64 mmol) in dry dichloromethane (40 mL) was cooled to -30 °C. To the cooled solution was added a solution of BBr₃ (35.93 mL, 384 mmol) in 60 mL of DCM slowly (in drops) over 30 min. After completion of addition, the reaction mixture was allowed to reach 25 °C and stirred for 12 h.

After completion of reaction (by TLC using 30% ethyl acetate and pet ether as eluting solvent), reaction mixture was cooled to 0 °C and then slowly quenched with water and stirred for 30 min at 25 °C. The reaction mixture was extracted with dichloromethane (3 x 100 mL) and the combined organic layer was washed with sodium bicarbonate, dried over Na₂SO₄ and concentrated to get the product (**2**) as light brown solid. Yield: 8g (97%)



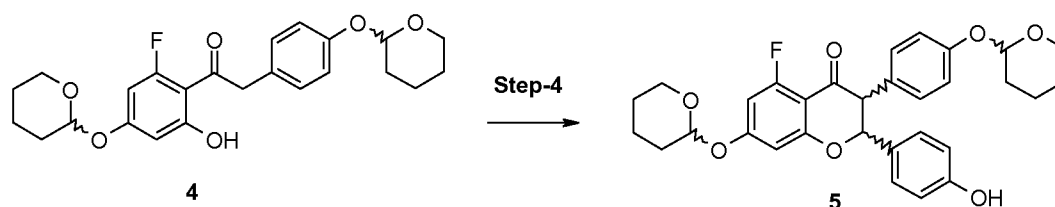
[00155] A mixture of Fluoro resorcinol (**2**) (9 g, 70 mmol) and 4-hydroxyphenylaceticacid (9.62 g, 63 mmol) in BF₃-Et₂O (26.7ml, 210 mmol) were stirred under reflux for 15 min T. After completion of the reaction (monitored by TLC, using 30% ethyl acetate and pet ether as eluting solvent) the reaction mixture was cooled in an ice bath and poured into excess of ice-water and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined ethyl acetate layer was dried over anhyd Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to get the crude product as mixture of regioisomers. Preparative HPLC purification afforded the require isomer (**3**) as beige colored solid. Yield: 4.5 g (25%).



[00156] A suspension of **Intermediate 3** (6 g, 23 mmol) in 3, 4-dihydro-2H-pyran (23.28 mL, 270 mmol) was treated with catalytic amount (2 drops) of conc.HCl at -10°C. The reaction mixture was stirred for 45 min at 0°C. After completion of reaction (by TLC using 30% pet ether and ethyl acetate as eluting solvent),the reaction mixture was treated with saturated sodium bicarbonate and diethyl ether (100 mL). The organic layer was separated,

dried over sodium sulfate and evaporated under reduced pressure to get the crude product as yellow oil. This was recrystallized from with hexane and diethyl ether to get compound **4** as white solid. Yield: 3.4 g (34 %).

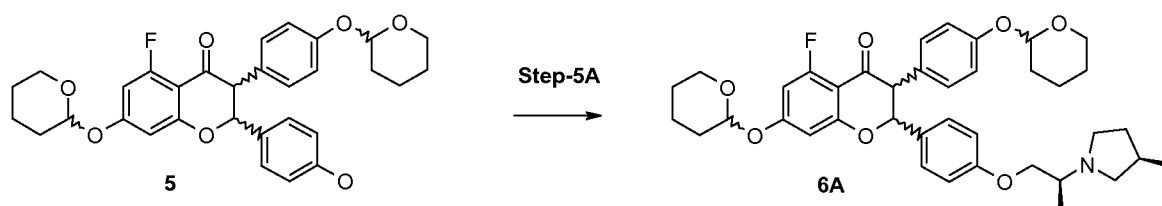
Step-4:



[00157] A solution of bis-THP ether **Intermediate 4** (5 g, 11.6 mmol), 4-hydroxybenzaldehyde (1.27 g, 10.4 mmol) and piperidine (0.114 mL, 11.6 mmol) in benzene (50 mL) was stirred and refluxed using a Dean-Stark apparatus for 16 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure to get crude product. The crude material was purified by column chromatography (silica gel, pet ether / ethyl acetate) to get **Intermediate 5** as a pale yellow solid. Yield: 2 g (32%).

Synthesis of OP-1060

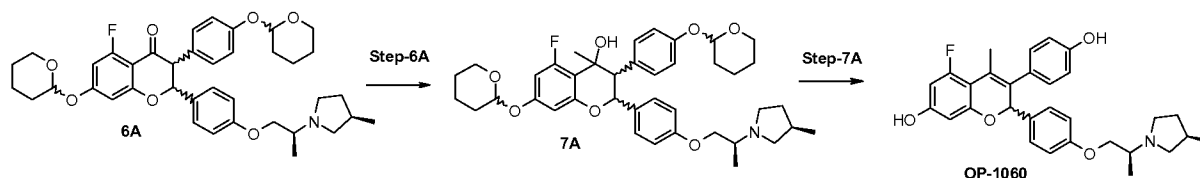
Step-5A:



[00158] To the stirred solution of **Intermediate 5** (500 mg, 0.93 mmol) in dry acetone (15 mL), cesium carbonate (911 mg, 2.8 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 10 min at 0 °C, and (R)-1-((S)-2-chloro-1-methyl-ethyl)-3-methylpyrrolidinehydrochloride (**3A**) (185 mg, 0.93 mmol) was added and heated to 60 °C for 19 h. After completion of reaction (by TLC using ethyl acetate and 10% methanol as eluting solvent), the reaction mixture was filtered, washed with acetone and concentrated to get the crude product. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, pet

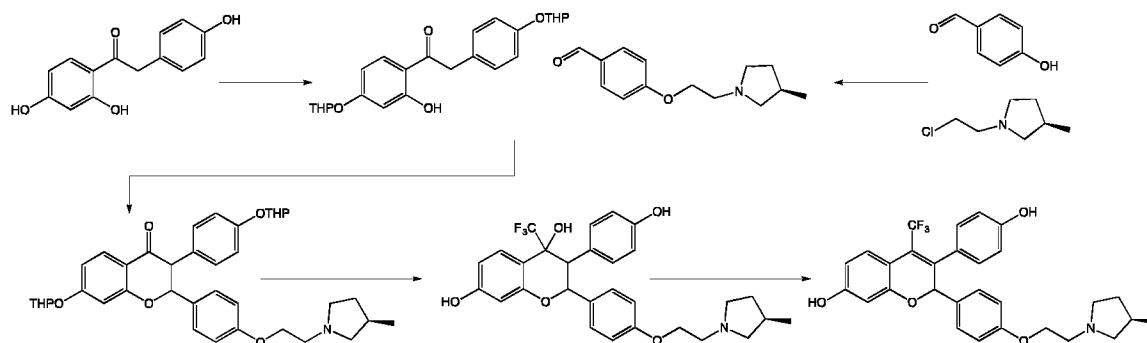
ether / ethyl acetate) to get pure **Intermediate 6A** as yellow solid. The product formation was confirmed by LCMS. Yield: 200 mg (30%)

Step-6A & Step-7A:



[00159] To a cooled solution (-5°C) of **Intermediate 6A** (300 mg, 0.45 mmol, 1 eq) in dry THF (5 mL) was added MeMgBr (1.4M in THF, 3.20 mL, 4.50 mmol) slowly in drops. After completion of addition, the reaction mixture was allowed to reach 25°C and stirred for 6 h. After completion of reaction (monitored by LCMS), the reaction mixture was quenched with satd ammonium chloride solution and extracted with ethylacetate (3 x 20 mL). The combined organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated under vacuum to get the crude **Intermediate 7** as yellow oil (the product was confirmed by LCMS). The crude **Intermediate 7A** was dissolved in acetic acid (9 mL) and water (1 mL) and heated to 90°C for 3h. After completion of reaction (by TLC, using 20% MeOH and ethyl acetate as eluting solvent), the reaction mixture was cooled to 25°C and concentrated under vacuum. The residue obtained was taken in EtOAc and quenched with saturated NaHCO_3 solution at 0°C . The organic layer was separated and aqueous layer extracted with EtOAc (2 x 10 mL). The combined organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate, filtered and concentrated to get the crude product. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, EtOAc / Pet ether) followed by preparative HPLC to get pure OP-1060 as beige colored solid. Yield: 60 mg (27%).

[00160] Following the above procedure and using the appropriate reagents and starting materials, OP-1061 was also synthesized.

Synthesis of OP-1056**3-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-(2-((R)-3-methylpyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-4-(trifluoromethyl)-2H-chromen-7-ol****Scheme 16****2-(4-(2-((R)-3-Methylpyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)chroman-4-one (8')**

[00161] To a solution of **6'** (1.0 g, 4.3 mmol), resorcinol derivative **7'** (2.1 g, 5.1 mmol) and piperidine (0.17 mL, 1.7 mmol) in toluene (150 mL) is heated at reflux with azeotropic removal of water for 24 hours. The solution is concentrated and the residue is purified by silica gel column chromatography using a gradient of 0 to 8% methanol in dichloromethane to yield **8'** as a brown viscous oil (1.4 g, 52% yield).

MS Calculated $C_{38}H_{45}NO_7 + H^+ = 628$; Observed 628.

3-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-(2-((R)-3-methylpyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-4-(trifluoromethyl)chroman-4,7-diol (9')

[00162] To a solution of **8'** (1.0 g, 1.6 mmol), trimethyl(trifluoromethyl)silane (1.1 mL, 7.5 mmol) is added cesium fluoride (0.045 g, 0.29 mmol) and the solution is stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture is concentrated and the residue is dissolved in ethyl acetate (100 mL) and washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield a brown residue that is purified by silica gel column chromatography with using a gradient of 0 to 8% methanol in dichloromethane to yield **9'** as a yellow solid (0.5 g, 59% yield).

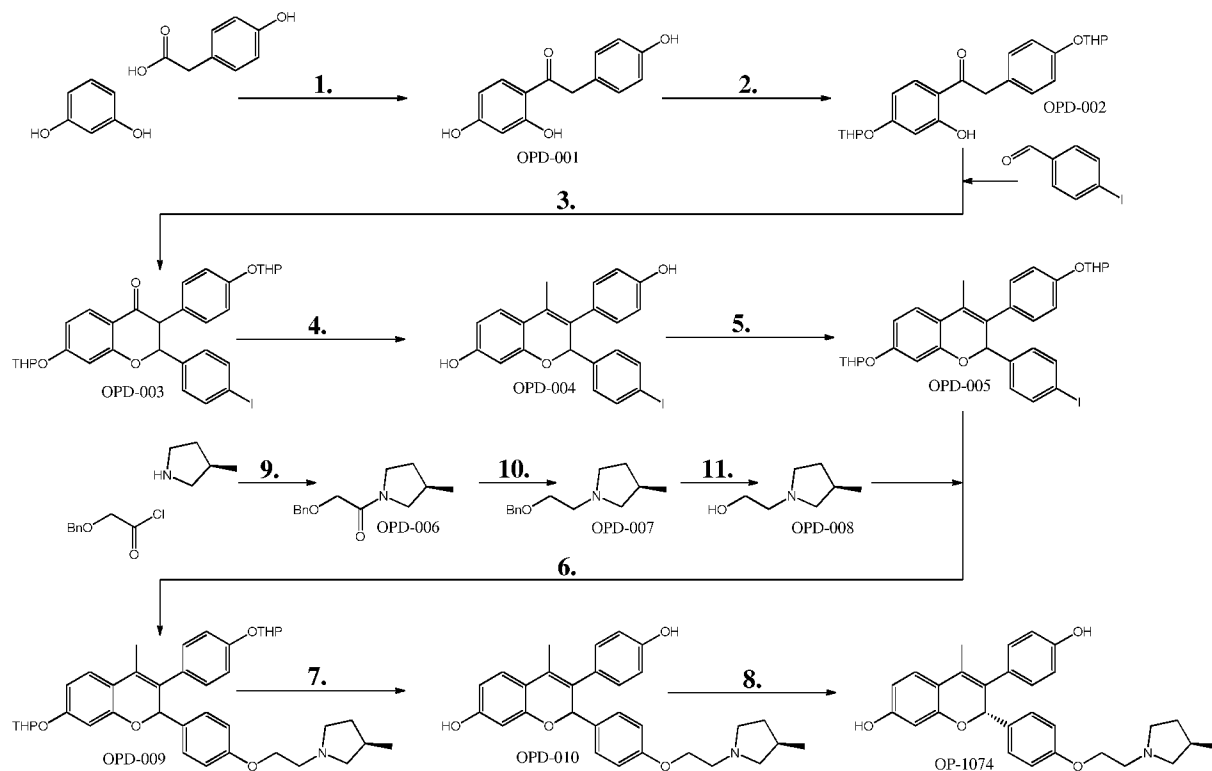
MS Calculated $C_{29}H_{30}F_3NO_5 + H^+ = 530$. Observed 530.

3-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-(2-((R)-3-methylpyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl)-4-(trifluoromethyl)-2H-chromen-7-ol (10') (OP-1056)

[00163] To a solution of **9'** (0.5 g, 0.94 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) is added triethylamine (6.6 mmol, 0.91 mL) and trifluoroacetic anhydride (2.8 mmol, 0.39 mL) simultaneously at 0 °C and the solution is allowed to warm to room temperature with stirring for 16 hours. The solution is concentrated and the residue is dissolved in ethyl acetate (100 mL) and washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to yield a brown residue that is purified by silica gel column chromatography with using a gradient of 0 to 10% methanol in dichloromethane to yield a yellow solid. This solid was further purified by preparative HPLC to yield, after lyophilization (0.024 g, 4.9% yield). MS Calculated $C_{29}H_{28}F_3NO_4 + H^+ = 512$. Observed 512.

[00164] The syntheses of representative compounds of this invention can be carried out in accordance with the representative methods set forth below and using the appropriate reagents, starting materials, and purification methods known to those skilled in the art.

Synthesis of 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (OP-1038) and Separation and Purification of Stereoisomers (OP-1074 and OP-1075)



Step 1:

Reaction to produce 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)ethanone

[00165] Resorcinol (1,3-dihydroxybenzene) (62.000 g, 563.1 mmol, 1.0 equiv.) and 4-Hydroxyphenylacetic acid (94.237 g, 619.4 mmol, 1.1 equiv.) were added to a 3 neck 2 L round bottomed flask fitted with a paddle, a pressure equalizing addition funnel and a thermometer and a heating mantle. Toluene (350 mL) was added to the flask to give a suspension. The reaction purged with nitrogen and the addition funnel filled with Boron trifluoride etherate (198.201 ml, 1578.0 mmol, 2.8 equiv.) via canula. The reaction was stirred at 150 rpm and boron trifluoride etherate was added in portions of 3-4 mL and the reaction heated. During addition the internal temperature rose to 100 °C. The reaction went through various changes in color from yellow to dark red. After complete addition of boron trifluoride etherate the addition funnel was removed and replaced with a condenser. The reaction was stirred for 1.5 h at an internal temperature of 108 °C. A sample was taken and

HPLC analysis indicated the reaction was complete. The reaction was cooled and stirring stopped to give a biphasic solution. A 12 % aqueous solution of sodium acetate (41 g, 336 mL) was slowly added to the reaction with stirring. The reaction was stirred for 16 hours. A precipitate formed overnight and was collected in a sintered glass funnel. The solid was dried on a vacuum oven for 16 h to give the product as a white powder (119.67 g, 87.0 %).

Step 2:

Reaction to produce 1-(2-hydroxy-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)ethanone

[00166] 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)ethanone (119.000 g, 487.2 mmol, 1.0 equiv.) and ethyl acetate (400 mL) was added to a 2 L 3 neck round bottomed flask equipped with a stir bar a thermometer, a condenser and a nitrogen inlet. The flask was flushed with nitrogen for 2 minutes and 3,4-dihydro-2H-pyran (222.252 ml, 2436.1 mmol, 5.0 equiv.) was added from a graduated cylinder. The suspension was flushed with nitrogen for 2 minutes and p-toluenesulfonic acid (0.378 g, 2.2 mmol, 0.0 equiv.) was added to the reaction. An exothermic reaction took place and the temperature rose from 20 to 33 °C over 5 minutes. The yellow suspension became a red solution within 1 minute of PTSA addition. The reaction was stirred for 66 h at room temperature. The reaction was monitored by HPLC at 4, 5 and 6 hours. The chromatograms indicated the reaction was 74 %, 90 % and 100 % complete at the time indicated respectively. TEA (5 mL) was added to the cream colored slurry to stop the reaction. The slurry was transferred to a round bottomed flask (2 L) and the three neck flask rinsed with ethyl acetate. The slurry was concentrated on a rotovap to give a cream colored powdery solid. The solid was transferred to a 2 L Erlenmeyer flask. Isopropyl alcohol (IPA) was used to rinse the flask. The solid was recrystallized from IPA (1.4 L). The suspension was cooled in an ice bath for 30 minutes and the solid collected by vacuum filtration. The solid was rinsed with ice cold IPA until the filtrate was colorless and dried in a vacuum oven to give a white powder (162.24 g). The mother liquor and washes were combined and concentrated to an orange oil (38.09 g).

Step 3:

Reaction to produce 2-(4-iodophenyl)-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)chroman-4-one

[00167] 1-(2-hydroxy-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-2-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)ethanone (16.228 g, 39.34 mmol) was added to a 3 neck 1 L RB flask.

2-Butanol (380 mL, 0.197 M) and 4-iodobenzaldehyde (51.700 g, 222.8 mmol, 1.0 equiv.) was added to the flask to give a suspension. Piperidine (7.300 ml, 73.9 mmol, 0.3 equiv.) and 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (11.300 ml, 75.6 mmol, 0.3 equiv.) was added to the suspension. The flask was fitted with a Dean-Stark apparatus and condenser, a thermometer, a stirrer shaft and heated in an oil bath at 130 °C to give an orange solution (became a solution when the internal temperature was 80 °C). Half the solvent (190 mL) was collected over 1.5 hours. The Dean-Stark trap was removed and the condenser was placed on the flask the reaction heated for a further 1 hour. The solution gradually darkens to an orange color. The oil bath was cooled to 90 °C and 380 mL of isopropyl alcohol was added in one portion. The reaction mixture became a cloudy white suspension and redissolved to give a solution in less than a minute at 90 °C. The heating to the bath was set to 50 °C and the flask was allowed to gradually cool to 50 °C. A precipitate started to form at 60 °C and gave a suspension at 50 °C. A thick oily mass falls out of solution ~ 55-53 °C. Vigorous agitation with overhead stirrer (300 rpm) was required to prevent the oily mass from solidifying into one solid as seen with small scale reactions equipped with stir bar. The reaction was left to stir until the mixture cooled to room temperature. The oily mass solidified into a cake even with vigorous agitation. The mother liquor was decanted and fresh isopropanol (100 mL) was added to the flask to rinse the solid. The liquid was decanted and combined with the mother liquor. The mother liquor was concentrated to a dark red oil (27.13 g) and DCM (150 mL) was added to the flask to give a red solution. Silica gel (55 g) was added to solution and concentrated to dryness. The silica gel mixture was poured into a 600 mL sintered glass funnel filled with silica gel (50 g). The solids were washed with ethyl acetate (1.2 L) and the filtrate concentrated to an orange oil (137.61 g crude). The oil was dissolved into boiling 80 % IPA/water (1.2 L) and the solution allowed to cool to room temperature and stand overnight to give a cake. The cake was filtered and washed with cold IPA (100 mL). The mother liquor was partially concentrated on a rotovap to give a tan powder. This process was repeated until an oil could not be washed away from the powder. The product was pooled and dried in a vacuum oven to give an impure tan powder (118.25 g, 85.6 %).

Step 4a:**Reaction to produce 2-(4-iodophenyl)-4-methyl-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)chroman-4-ol**

[00168] To a solution of 90.0% 2-(4-iodophenyl)-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)chroman-4-one (104.891 g, 150.7 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.2 L) at 5°C, was added Methylmagnesium chloride 3.0 M solution in THF (160.000 ml, 480.0 mmol, 3.2 equiv.) by addition funnel over 30 minutes. The temperature did not rise about 8 °C during the addition. The reaction was removed from the ice bath and stirred at room temperature and stirred for another hour. TLC (20% ethyl acetate in hexanes) showed the reaction had no starting material. The solution was cooled in an ice bath, and carefully quenched with saturated ammonium chloride (35 mL). Ethyl acetate (1.2 L) and water (1.2 L) were added to the reaction mixture, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EA (1 L). The combined organic layer was washed with brine (1 L), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to yield a pale yellow foam (111.26 g crude). This material was used without further purification.

Step 4b:**Reaction to produce 3-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-iodophenyl)-4-methyl-2H-chromen-7-ol**

[00169] 2-(4-iodophenyl)-4-methyl-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)chroman-4-ol (96.820 g, 150.7 mmol, 1.0 equiv.) and 80% acetic acid in H₂O (686 mL) was added to a 2 L RB flask. The suspension was degassed, flushed with nitrogen and heated at 90 °C for 1.5 hours. TLC analysis (1:2 EA/Hex) of the reaction showed no starting material was present. The solvent was removed to give a red oil. The red oil was dissolved into ethyl acetate (500 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate solution (3 x 1 L). The organic layers was washed with brine (1 L), filtered and concentrated to give a red oil (109.32 g, crude). The oil was loaded onto 100 g of silica gel and chromatographed in 40 g portions on silica gel (100 g cartridge, 5-30 % EA/Hex). Fractions containing spots with R_f 0.55 (33 % EA/Hex) were pooled and concentrated to a light red glass (53.37 g). The glass was mixed with DCM (200 mL) and sonicated to give a pink suspension. The solid was filtered through a sintered glass funnel washed with a 20 % DCM in Hexanes solution (250 mL) and dried in a vacuum oven overnight (32.41 g). The mother liquor was concentrated to a glass and the process repeated a second time to give a

pink solid (4.2784 g). The impure mixed fractions were pooled and concentrated to a glass (16.71 g). The glass was dissolved into DCM (75 mL) and pink crystals formed on standing (7.0862 g). This process was repeated to give a second crop of pink crystals (2.3643). The mother liquors from both the pure and impure fractions were combined and chromatographed with the same method (2 x 100 g cartridges). The fractions with Rf 0.55 were pooled and concentrated to give a red oil (17.388 g) which did not solidify. The oil was not combined with previous batches but reprotected in a separate reaction.

[00170] Gradient method: (5-30 % EA/Hex) 5 % EA hold for 2 minutes, gradient to 15 % over 3 minutes and hold at 15 % EA/ Hex for 7 minutes, gradient to 30 % over 7 minutes and hold at 30 % EA/ Hex for 17 minutes. Fractions with Rf 0.55 (33 % EA/Hex) were pooled and concentrated to a light pink oil which was triturated with DCM.

Step 5:

Reaction to produce 2-(4-iodophenyl)-4-methyl-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-2H-chromene

[00171] To a solution of 3-(4-hydroxyphenyl)-2-(4-iodophenyl)-4-methyl-2H-chromen-7-ol (41.860 g, 91.7 mmol, 1.0 equiv.) and pyridinium para-toluene sulfonate (4.822 g, 19.3 mmol, 0.2 equiv.) in DCM (200 mL) was added 3,4-dihydro-2H-pyran (49.226 mL, 539.6 mmol, 5.9 equiv.). The reaction was stirred at room temperature overnight (17 h). TLC showed major desired product. The reaction was diluted with DCM (200 mL), washed with saturated NaHCO₃ (200 mL), water (200 mL), brine (200 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give a red viscous residue. The residue adsorbed onto silica gel (75 g) was purified on a silica gel column (4 x 100 g, 0 - 20 % EA/Hex) to give a white solid which was triturated with methanol and dried in a vacuum oven at 40 °C for 16 h to afford the titled compound as a white powder (51.67 g 90.2 %).

[00172] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (apparent t, J = 7.8 Hz, 4H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

Step 6:**Reaction to produce -(3R)-3-methyl-1-(2-(4-(4-methyl-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-2H-chromen-2-yl)phenoxy)ethyl)pyrrolidine**

[00173] A mixture of 2-(4-iodophenyl)-4-methyl-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-2H-chromene (16.800 g, 26.9 mmol, 1.0 equiv.), (R)-2-(3-methylpyrrolidin-1-yl)ethanol (10.416 g, 80.6 mmol, 3.0 equiv.), 1,10-Phenanthroline (0.970 g, 5.4 mmol, 0.2 equiv.), and Cesium carbonate (17.530 g, 53.8 mmol, 2.0 equiv.) in butyronitrile (84 mL) was charged into a 250 mL round bottom flask which was evacuated and backfilled with argon (3 x), Copper(I) iodide (5.123 g, 26.9 mmol, 1.0 equiv.) was added to the suspension and evacuated and backfilled with argon (3 x). The reaction mixture was heated in an oil bath at 120 °C. After 91 h of heating the reaction was cooled to room temperature and the mixture filtered through a pad of Celite (3 cm) which was successively washed with DCM (200 mL), EA (200 mL) and MeOH (200 mL). The filtrate was collected and concentrated. The residue was adsorbed onto silica gel (25 g) purified with silica gel (100 g cartridge, 0 - 30% MeOH/DCM) [TLC: 5 % MeOH/DCM, 4 major spots, R_f (SM:0.95), 0.9, 0.83, (prod. 0.43)]. The fractions containing product were pooled and concentrated to give a brown foam (13.64 g, 81.0 %).

[00174] Gradient method 0 % MeOH 4 minutes, gradient to 1 % MeOH/DCM over 3 minutes, hold at 1 % MeOH/DCM for 10 minutes, gradient to 5 % MeOH/DCM over 3 minutes, hold at 5 % MeOH/DCM for 12 minutes, gradient to 25 % MeOH/DCM over zero minutes, hold at 25 % MeOH/DCM for 15 minutes. Many fractions contained a mixture of the starting material and product all fractions were pooled, concentrated, and rechromatographed on silica gel (loaded onto 15 g and 100 g cartridge) and gradient eluted with this gradient method (0 % MeOH 4 minutes, gradient to 1 % MeOH/DCM over 3 minutes, hold at 1 % MeOH/DCM for 20 minutes, gradient to 5 % MeOH/DCM over 5 minutes, hold at 5 % MeOH/DCM for 20 minutes). Fractions 74 to 126 were pooled and concentrated to a brown oil which solidified to foam (13.64 g, 81 %) (Late eluting fractions from the first column contained a spot which corresponded to the aminoalcohol. These fractions were pooled and concentrated to give a red black liquid (6.38 g).

Step 7:**Reaction to produce 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (OP-1038)**

[00175] (3R)-3-methyl-1-(2-(4-(4-methyl-7-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-2H-chromen-2-yl)phenoxy)ethyl)pyrrolidine (15.130 g, 24.2 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved into 80% acetic acid/water (150 mL). The solution was heated in an oil bath at 90 °C for 1 hour. HPLC analysis of the reaction mixture indicated the reaction was complete. The dark red solution was concentrated to a dark red oil. The oil was suspended into ethyl acetate (600 mL) and washed with saturated NaHCO₃ (3 x 300 mL). The combined aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The combined organic layer was washed with brine (2 x 200 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated to give a red oil (14.03 g, crude). The oil was adsorbed onto silica gel (30 g) and chromatographed on silica gel (2 x 100 g cartridge) with 0-10 % MeOH in DCM. Fractions containing the product were pooled and concentrated to give a red colored foam (6.68 g). Impure fractions were concentrated and repurified with the same conditions to give an additional 0.9496 g of red foam which was combined with the previous foam. Total yield 7.6296 g, 69.0 %.

[00176] Gradient method 0 % MeOH/DCM for 5 minutes, gradient to 10 % MeOH/DCM over 20 minutes, hold at 10 % MeOH/DCM for 10 minutes. TLC conditions (UV and I₂): 10 % MeOH/DCM 5 spots 0.64, 0.48, (product) 0.31, 0.21, 0.07. HPLC: 100 % purity (0 - 90% acetonitrile/water). LC-MS: [M+1]⁺ = 458.3.

Step 8:

[00177] OP-1038 was separated into its diastereomers (2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (OP-1074) and (2R)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (OP-1075) using a Diacel, Chiralpak IC column at room temperature in isocratic mode with 80 % hexanes, 20 % 2-propanol with 0.1 % dimethylethylamine or 0.1% diethyl amine as a modifier. This method was used at analytical and preparative scale.

Step 9:**Reaction to produce (R)-2-(benzyloxy)-1-(3-methylpyrrolidin-1-yl)ethanone**

[00178] (R)-3-methylpyrrolidine hydrochloride (20.000 g, 164.5 mmol, 1.0 equiv.) was added to a round bottom flask and dissolved into anhydrous DCM (45 mL). Freshly distilled Diisopropylethylamine (60.157 ml, 345.4 mmol, 2.1 equiv.) and freshly activated 4 Å molecular sieves (~ 21 g) was added to the solution and stirred for 10 minutes. 2-(Benzyloxy)acetyl chloride (31.881 g, 172.7 mmol, 1.1 equiv.) dissolved into DCM (50 mL) was added to the reaction at room temperature dropwise via syringe over 20 minutes with a room temperature water bath for cooling. After complete addition the reaction was stirred for 17 hours. TLC analysis (1:1, EA/Hex, Rf: 0.83, 0.33, 0.05) showed no presence of acid chloride. The reaction poured into a separatory funnel and the organic layer washed successively with 1 M HCl (2 x 200 mL), saturated sodium bicarbonate (200 mL) and brine (200 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated to an orange oil (42.40 g). The oil was loaded onto silica gel (30 g) and the mixture split into ~18 g portions and chromatographed on silica gel (4 x 100 g cartridges) with a gradient method 10-80 % EA/Hex. Fraction with Rf 0.33 spot were pooled and concentrated to give a yellow oil (34.02 g, 88.7 %).

[00179] Gradient method: 10 % EA/Hex hold 5 minutes, gradient to 80 % EA/Hex over 15 minutes, hold at 80 % EA/Hex for 10 minutes. Fractions with Rf 0.33 were pooled and concentrated.

Step 10:**Reaction to produce (R)-1-(2-(benzyloxy)ethyl)-3-methylpyrrolidine**

[00180] Aluminum trichloride (54.513 g, 408.8 mmol, 3.0 equiv.) was dissolved into anhydrous THF (750 mL) and cooled in an ice bath. Lithium aluminum hydride (35.688 g, 940.3 mmol, 6.9 equiv.) was added in small portions via a powder addition funnel to the above suspension over 35 minutes and stirred for an additional 10 minutes. The suspension was cooled to -78 °C for 15 minutes and a solution of (R)-2-(Benzyloxy)-1-(3-methylpyrrolidin-1-yl)ethanone (33.980 g, 136.3 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (150 mL) was added dropwise to the cold suspension via a pressure equalizing addition funnel

over 20 minutes. The reaction was kept at -78 °C for 1 hour and stirred at room temperature for 1 hours. The reaction was carefully quenched with 6 N HCl solution (100 mL) and stirred for 17 h to give grey suspension. A solution 6 N NaOH (216 mL) was added to the mixture to give a white suspension after stirring for 30 minutes. The mixture was filtered through a pad of Celite (4 cm). The solids were washed with DCM (5 x 500 mL). The filtrate was poured into a separatory funnel and the layers separated (~200 mL aqueous layer recovered). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 mL). The organic layers were combined and washed with brine (500 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to a yellow liquid (33.43 g). This liquid was loaded onto silica gel (25 g) and chromatographed through silica gel (2 x 100 g cartridge) with 50-100 % ethyl acetate in hexanes followed by 10-40 % methanol in dichloromethane to give a yellow oil (29.17 g, quant).

[00181] Gradient method: 50 % EA/Hex 4 minutes, gradient to 100 % EA over 6 minutes, hold at 100 % EA for 5 minutes, Solvent change to 10 % MeOH in DCM hold for 8 minutes, gradient to 40 % MeOH in DCM over 1 minute, hold at 40 % MeOH in DCM for 8 minutes. The fractions were pooled and concentrated to a yellow oil (29.17 g, quant).

Step 11:

[00182] (R)-1-(2-(benzyloxy)ethyl)-3-methylpyrrolidine (10.000 g, 45.6 mmol, 1.0 equiv.) (0.4822 g; 0.7137 g) was added to a 400 mL Parr flask, methanol (60 mL) was added and the solution cooled in an ice bath for 10 minutes. 20% Pd(OH)₂ on Carbon, 50 % H₂O (6.403 g, 45.6 mmol, 1.0 equiv.) was added to the cooled solution and flushed with nitrogen. Hydrochloric acid (6 M, 7.6 mL) was added to mixture. The flask was pressurized with hydrogen to 30 psi shaken for 1 minute and the hydrogen released. This was repeated twice more and pressurized to 100 psi with hydrogen. This suspension was shaken for 16 hours. A sample was taken and the TLC (10 % MeOH in DCM) indicated the reaction was incomplete and additional catalyst (2.0 g) was added to the mixture. The reaction was treated in a similar manner described above and shaken on the hydrogenator for an additional 30 hours. Celite (5 g) was added to the Parr flask and the mixture filtered through a pad of Celite (2 cm). The solid was washed with methanol (2 x 250 mL). The filtrate was concentrated on a rotovap to dryness to give a red oil (7.81 g). The oil was taken up in methanol (50 mL) and 25 % sodium methoxide in methanol (9.9 mL, 45.5 mmol, 1 equiv) was added to the methanolic solution to give a white suspension. The mixture was concentrated to dryness and taken up into

anhydrous DCM (35 mL). The suspension was centrifuged at 3K rpm for 5 minutes. The clear solution was collected and the solid resuspended into DCM (35 mL). This process was repeated a total of 4 times. The combined solution was concentrated to a yellow liquid (5.6341 g, 95.6 %).

[00183] Following the general method above and using the appropriate reagents and starting materials, OP-1046 and OP-1047 were synthesized.

Synthesis of HCl Salts of OP-1038 and OP-1074

[00184] 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (OP-1038; 0.020 g, 0.0 mmol, 1.0 equiv.) or (2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (OP-1074; 0.020 g, 0.0 mmol, 1.0 equiv.) (Compound 33) was placed into a 1 dram vial and dissolved into methanol (0.2 mL). 4 M HCl in methanol (200 μ L) was added to the solution and stirred for 15 minutes. The yellow solution was concentrated a yellow orange solid (0.022 g and 0.0206 respectively).

Synthesis of OP-1083

[00185] OP-1083 was prepared by air oxidation on OP-1074, followed by chromatographic separation of OP-1083 and OP-1074. The mixture of OP-1074 and OP-1083 (560 mg) was dissolved in methanol (15 mL) and mixed with silica gel (3 g). The mixture was dried to give a dark red powder. This powder was loaded into a cartridge and chromatographed on silica gel (4 g cartridge) with 0-25 % methanol in dichloromethane to give OP-1074 as an orange solid (0.261 g, 46.6 %) and OP-1083 as an orange solid (41.1 mg, 15 %)

[00186] Method: 0 % MeOH for 4 min, gradient to 5 % MeOH/DCM over 5 minutes, hold at 5 % for 6 minutes, gradient to 10 % MeOH/DCM over 2 minutes, hold at 10 % MeOH/DCM for 8 minutes, gradient to 25 % MeOH/DCM over 0 minutes, hold at 25 % for 5 minutes.

Synthesis of OP-1084

[00187] (2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (0.020 g, 0.0 mmol, 1.0 equiv.) was added to a 30 mL vial and suspended into anhydrous ethyl acetate (20 mL). Diisopropylethylamine (19 μ L, 0.1 mmol, 2.5 equiv.) was added to the suspension and the solution was cooled in an ice bath for 5 minutes. Ethyl chloroformate (10 μ L, 0.1 mmol, 2.3 equiv.) was added to the reaction via a gas tight syringe. The reaction immediately became a cloudy white suspension. The reaction was removed from the ice bath and stirred at room temperature for 16 h. The reaction was concentrated to dryness and dissolved into a minimum of DCM to load onto a 4 g silica gel cartridge. The crude material was eluted with 0-15 % MeOH/DCM to give the desired product as a pale yellow film (0.006.8 g, 27 %).

[00188] TLC (5 % MeOH/DCM): 4 spots, 0.84, 0.42, 0.26 (Product), 0.16 (Mono carbonate). Gradient method: 0 % MeOH/DCM hold for 2 minutes, gradient to 5 % MeOH/DCM over 5 minutes, hold at 5 % MeOH/DCM for 3 minutes, gradient to 15 % MeOH/DCM over 3 minutes, hold at 15 % MeOH/DCM for 2 minutes. Fractions 16-19 pooled: 6.8 mg LCMS (m/z): 602; HPLC (254 nm): 95.65 %.

Synthesis of OP-1085

[00189] (2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (0.035 g, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) was added to a dry 1 dram vial equipped with a stir bar under a stream of N₂. The vial was sealed with a septum and freshly distilled Pyridine (400 μ L, 5.0 mmol, 113.6 equiv.) was added to the vial via syringe to give pink red solution. The vial was cooled in a 0 °C ice/water bath for 10 minutes and Trimethylacetyl Chloride (100 μ L, 0.8 mmol, 10.6 equiv.) was added via a GC syringe in one portion to the solution. The solution immediately became a light yellow color and was stirred for 30 minutes at 0 °C. The reaction was allowed to reach room temperature over 30 min and stirred at room temperature for 1 h. A sample was analyzed by LCMS to show the presence of a mixture of mono ester and diester. The reaction mixture was concentrated to dryness and dissolved into a minimum amount of DCM and chromatographed on silica gel (4 g cartridge) with 0-25 MeOH/DCM. The fractions containing product were pooled and concentrated to give a pale yellow film (9.2 mg, 33 %).

[00190] Gradient: 0 % MeOH/DCM for 2 minutes, gradient to 2.5 % MeOH/DCM over 4 minutes, hold at 2.5 % MeOH/DCM for 5 minutes, gradient to 10 % MeOH/DCM over 1 minute, hold at 10 % MeOH/DCM for 4 minutes, gradient to 25 % MeOH/DCM over 2 minutes, hold at 25 % for 7 minutes. Fractions 11-17 and 19-28 pooled. LCMS (m/z): M+1, 626; HPLC (254 nm): 98.0 %.

Synthesis of OP-1086 and OP-1088

[00191] Pyridine (2000 μ L, 24.8 mmol, 113.6 equiv.) was added to a dry 1 dram vial with a stir bar. The vial was cooled in a -15 °C dry ice methanol/water bath. Phosphorus oxychloride (71 μ L, 0.8 mmol, 3.5 equiv.) was added via a GC syringe in one portion to the solution. The solution was stirred for 5 minutes then the solid 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (OP-1038; 0.100 g, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) or (2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (OP-1074; 0.100 g, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) was added in one portion under a stream of N₂. The reaction stirred at this temperature for 1.5 h. The solution became slurry after ~45 minutes. The reaction was allowed to reach room temperature over 45 min and stirred at room temperature for 2 h. A sample was quenched with water and analysis showed the mass of the desired product. The reaction mixture was concentrated to dryness. The crude mixture was suspended into 2 N HCl (5 mL). The suspension was sonicated and centrifuged at 5000 rpm for 6 minutes. The supernatant was decanted and the solid resuspended into 5 mL of 2 N HCl and the process was repeated. The solid was dried under vacuum to give 129 mg of the crude product. The solid was suspended into water (2 mL) and 6 N sodium hydroxide solution (174 μ L, 1 mmol, 5 equiv) was added to give an orange solution. This was purified by Preparative LC with acetonitrile and water to give the product as a tan solid.

Synthesis of OP-1087

[00192] (2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol (0.020 g, 0.0 mmol, 1.0 equiv.) was added to a 30 mL vial and suspended into anhydrous ethyl acetate (20 mL). Diisopropylethylamine (19 μ L, 0.1 mmol, 2.5 equiv.) was added to the suspension and the solution was cooled in an ice bath for 5 minutes. Methyl chloroformate (7 μ L, 0.1 mmol, 2.2 equiv.) was added to the reaction via a

gas tight syringe. The reaction immediately became a cloudy white suspension. The reaction was removed from the ice bath and stirred at room temperature for 16 h. The reaction was concentrated to dryness and dissolved into a minimum of DCM to load onto a 4 g silica gel cartridge. The crude material was eluted with 0-15 % MeOH/DCM to give the desired product as a pale yellow film (0.0096 g, 40 %).

[00193] TLC (5 % MeOH/DCM): 4 spots, 0.95, 0.55, 0.38 (Product), 0.25 (Mono carbonate).

[00194] Gradient method: 0 % MeOH/DCM hold for 2 minutes, gradient to 5 % MeOH/DCM over 5 minutes, hold at 5 % MeOH/DCM for 3 minutes, gradient to 15 % MeOH/DCM over 3 minutes, hold at 15 % MeOH/DCM for 2 minutes. Fractions 11-15 pooled: 9.6 mg. LCMS (m/z): 574; HPLC (254 nm): 95.08 %.

Exemplary Compounds of the Invention

[00195] Figures 1A and 1B depicts the structure of compounds, with stereochemistry as defined herein, which have been or can be prepared according to the synthetic methods described herein. Figure 1A also shows the structure of representative reference compounds used for comparison, including Aragon 28 (Example 28 of WO2011/156518); Gauthier 1A (Gauthier et al. "Synthesis and structure-activity relationships of analogs of EM-652(acolbifene), a pure selective estrogen receptor modulator. Study of nitrogen substitution" Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2005; 20(2): 165-177); EM-343, EM-651 and EM-652 (Acolbifene). Figure 1B depicts representative prodrugs and salts of OP-1038 and OP-1074.

ASSAYS

[00196] Compounds provided herein can be evaluated using various in vitro and in vivo assays; examples of which are described below.

[00197] The following biological examples are offered to illustrate the compounds, pharmaceutical compositions and methods provided herein and are not to be construed in any way as limiting the scope thereof.

**Demonstration of the Superiority of OP-1038 and OP-1074 Using
Sensitive *In vitro* Estrogenicity Assays**

[00198] Method for performing the alkaline phosphatase (AP) assay. ECC-1 cells (American Type Culture Collection, Manassus, VA) were maintained in RPMI medium plus 10% fetal bovine serum at 37°C. At the beginning of the assay trypsinized cells were resuspended in RPMI medium plus 5% charcoal dextran stripped serum (CDSS, (Hyclone, Logan, UT)) and plated at a density of 25-50k cells per well into a 96-well plate for at least 6 hours. Compounds were diluted in serum-free medium and added 1:1 to plated cells in replicate wells (2.5% CDSS final). Plates were incubated for 3 days at 37°C and subsequently frozen at -80°C to lyse cells after removing the medium. Thawed plates were incubated with a chromogenic substrate of AP, p-nitrophenyl phosphate (Invitrogen, Grand Island, NY), for 40 minutes at 40°C. Absorbance was read at 405nm using a plate spectrophotometer. This assay is shown to correlate with the *in vivo* studies comparing uterine wet weight in ovariectomized rats following treatment with a number of anti-estrogens as shown in Figure 2. This AP assay is used herein for a number of studies as described in Figures 3 through 8. Specifically, Figure 3 demonstrates that OP-1038 and OP-1074 lack estrogenic activity in the alkaline phosphatase assay in ECC1 cells as compared to a number of other anti-estrogens. Figure 4 demonstrates that OP-1038 is less estrogenic than the Aragon Compound 28 at a number of doses tested in the AP assay. Figure 5 demonstrates that OP-1038 lacks estrogenic activity in the AP assay, in contrast to other mono-methyl substituted pyrrolidines. Figure 6A demonstrates that OP-1038 and OP-1074 inhibit estrogen-stimulated AP in ECC-1 cells. Figures 6B and 6C demonstrates that OP-1038 is more potent than Aragon Cpd. 28 in inhibition of E2-stimulated AP activity in ECC-1 cells. Figure 7 demonstrates that OP-1038 is more potent than EM-652 in the AP assay in ECC-1 cells. *In vivo* activity comparing uterine wet weight in ovariectomized rats was then confirmed for OP-1038 and OP-1074 as shown in Figure 9.

[00199] Compounds of invention are tested for their inhibitory activity of estrogen according to the assay methods described in Hodges-Gallagher, L., Valentine, C.V., El Bader, S. and Kushner, P.J. (2007) "Histone Deacetylase Inhibitors Enhance the Efficacy of Hormonal Therapy Agents on Breast Cancer Cells and Blocks Anti-estrogen-Driven Uterine Cell Proliferation" *Breast Cancer Res Treat*, Nov; 105(3):297-309. Specifically, an estrogen-responsive reporter gene (ERE-tk109-Luc) was transiently transfected into MCF-7 cells and treated with anti-estrogens in triplicate in the presence of 100 pM 17β-estradiol (E2) for 18-

22 hours. Luciferase activity was normalized to activity of E2 alone and IC₅₀'s were calculated using the least squares fit method. This method is also described in legend for Figure 10. OP-1038 and OP-1074 are potent antagonists of estrogen-stimulated ERE-regulated reporter gene activity. OP-1038 and OP-1074 have improved potency for inhibition of E2 induced transcription compared to tamoxifen, EM-343 and raloxifene.

[00200] Proliferation in MCF-7 was measured using a fluorescent DNA binding dye 6-8 days after treatment in triplicate with anti-estrogens in the presence of 100 pM E2 and as described in the legend to, and depicted in Figure 11. OP-1038 and OP-1074 are potent antagonists of estrogen in MCF-7 cells. OP-1038 and OP-1074 have improved potency for inhibition of E2 stimulated proliferation over tamoxifen, EM-343, and raloxifene.

[00201] ER α expression was detected in MCF-7 cell lysates treated with 100 nM anti-estrogens in serum-free medium for 22-24 hours and immunoblotted with an antibody specific to ER α as described in the legend to, and depicted in Figure 12. OP-1074 and OP-1038 induce degradation of estrogen receptor-alpha in human breast and endometrial cells in a manner comparable to fulvestrant.

[00202] OP-1038 and OP-1074 inhibit E2 induced transcription, E2 stimulated proliferation and they induce degradation of the estrogen receptor-alpha in a manner comparable to Aragon Compound 28.

Mammary Tumor Xenograft Study

[00203] The purpose of this study is to examine the ability of OP-1074, to slow or shrink a tamoxifen resistant tumor (MCF-7 HER2/neu Clone 18) xenograft growing on ovariectomized athymic nude mice under stimulation from exogenous estrogen. Clone 18 cells grown in culture are implanted along with 0.18 mg estradiol/ 90 day release pellets (Innovative Research, Sarasota Florida) into 55 mice to initiate the experiment. When the tumors have reached 250 cubic millimeters the mice are divided into four groups of 10 mice each and dosing initiated. The four groups are:

[00204] 1) No hormonal treatment- this group receives daily gavage with vehicle.

[00205] 2) Tamoxifen citrate 100mg/kg daily by oral gavage in vehicle.

[00206] 3) Faslodex 100mg/kg delivered daily by subcutaneous injection.

[00207] 4) OP-1074 100mg/kg twice daily by oral gavage in vehicle with the exception of two weekends in which dosing was once daily.

[00208] Results are shown in Figures 13A, 13B and 13C. OP-1074 induces rapid and complete regression of MCF-7 Clone 18 HER2/neu xenografts growing on nude mice stimulated by estrogen.

Single Dose Oral Pharmacokinetics Study in Female Rats

[00209] The oral bioavailability in rats of OP-1038 was determined in the following study. 3 rats (female Sprague Dawley, non-fasted) were dosed by oral gavage (5 mg/kg body weight) in 0.5% CMC in water with a comparison to intravenous dosing (3 mg/kg body weight). Plasma was collected at the following hourly time points from rats in both groups (0, 0.08, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0, 24.0, 48.0 and 96.0 hours post dosing). Plasma concentrations of OP-1038 were determined by HPLC. The results are shown in Table 2 below. OP-1038 is shown to be orally bioavailable.

Table 2: PK data for OP-1038

Single Dose Oral Pharmacokinetics Study in Female S.D.Rats	
Parameters	OP-1038
Route of administration	Oral
Dose (mg/kg)	5.00
C _{max} (ng/mL)	24.8 ± 3.00
T _{max} (h)	2.33 ± 1.53
AUC _{last} (h*ng/mL) (0 to 96 h)	603 ± 46.7
AUC _{inf} (h*ng/mL)	671 ± 44.8
AUC _{extrap} (%)	10.1 ± 6.26
T _{1/2} (h)	28.5 ± 11.6
MRT _{last}	25.9 ± 3.37
V _{ss} (L/kg)	-
CL (mL/min/kg)	-
F% (Oral bioavailability)	18.9%

DEFINITIONS

[00210] Compounds described herein can comprise one or more asymmetric centers, and thus can exist in various isomeric forms, *e.g.*, enantiomers and/or diastereomers. For example, the compounds described herein can be in the form of an individual enantiomer, diastereomer or geometric isomer, or can be in the form of a mixture of stereoisomers, including racemic mixtures and mixtures enriched in one or more stereoisomer. Isomers can be isolated from mixtures by methods known to those skilled in the art, including chiral high pressure liquid chromatography (HPLC) and the formation and crystallization of chiral salts; or preferred isomers can be prepared by asymmetric syntheses. See, for example, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Unless otherwise stated, the invention encompasses compounds described herein as individual isomers substantially free of other isomers, and alternatively, as mixtures of various isomers.

[00211] When a range of values is listed, it is intended to encompass each value and sub-range within the range. For example “C₁₋₆ alkyl” is intended to encompass, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, and C₅₋₆ alkyl.

[00212] The articles “a” and “an” may be used herein to refer to one or to more than one (*i.e.* at least one) of the grammatical objects of the article. By way of example “an analogue” means one analogue or more than one analogue.

[00213] “Alkyl” refers to a radical of a straight-chain or branched saturated hydrocarbon group which in one embodiment has from 1 to 20 carbon atoms (“C₁₋₂₀ alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 12 carbon atoms (“C₁₋₁₂ alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 10 carbon atoms (“C₁₋₁₀ alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 9 carbon atoms (“C₁₋₉ alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 8 carbon atoms (“C₁₋₈ alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 7 carbon atoms (“C₁₋₇ alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (“C₁₋₆ alkyl”, also referred to herein as “lower alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 5 carbon atoms (“C₁₋₅ alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 4 carbon atoms (“C₁₋₄ alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 3 carbon atoms (“C₁₋₃ alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 1 to 2 carbon atoms (“C₁₋₂ alkyl”).

In some embodiments, an alkyl group has 1 carbon atom (“C₁ alkyl”). In some embodiments, an alkyl group has 2 to 6 carbon atoms (“C₂₋₆ alkyl”). Examples of C₁₋₆ alkyl groups include methyl (C₁), ethyl (C₂), n-propyl (C₃), isopropyl (C₃), n-butyl (C₄), tert-butyl (C₄), sec-butyl (C₄), iso-butyl (C₄), n-pentyl (C₅), 3-pentanyl (C₅), amyl (C₅), neopentyl (C₅), 3-methyl-2-butanyl (C₅), tertiary amyl (C₅), and n-hexyl (C₆). Additional examples of alkyl groups include n-heptyl (C₇), n-octyl (C₈) and the like. Unless otherwise specified, each instance of an alkyl group is independently optionally substituted, *i.e.*, unsubstituted (an “unsubstituted alkyl”) or substituted (a “substituted alkyl”) with one or more substituents; *e.g.*, for instance from 1 to 5 substituents, 1 to 3 substituents, or 1 substituent. In certain embodiments, the alkyl group is unsubstituted C₁₋₁₀ alkyl (*e.g.*, -CH₃). In certain embodiments, the alkyl group is substituted C₁₋₁₀ alkyl.

[00214] “Alkylene” refers to a substituted or unsubstituted alkyl group, as defined above, wherein two hydrogens are removed to provide a divalent radical. Exemplary divalent alkylene groups include, but are not limited to, methylene (-CH₂-), ethylene (-CH₂CH₂-), the propylene isomers (*e.g.*, -CH₂CH₂CH₂- and -CH(CH₃)CH₂-) and the like.

[00215] “Alkenyl” refers to a radical of a straight-chain or branched hydrocarbon group which in one embodiment has from 2 to 20 carbon atoms, one or more carbon-carbon double bonds, and no triple bonds (“C₂₋₂₀ alkenyl”). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 10 carbon atoms (“C₂₋₁₀ alkenyl”). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 9 carbon atoms (“C₂₋₉ alkenyl”). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 8 carbon atoms (“C₂₋₈ alkenyl”). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 7 carbon atoms (“C₂₋₇ alkenyl”). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 6 carbon atoms (“C₂₋₆ alkenyl”). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 5 carbon atoms (“C₂₋₅ alkenyl”). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 4 carbon atoms (“C₂₋₄ alkenyl”). In some embodiments, an alkenyl group has 2 to 3 carbon atoms (“C₂₋₃ alkenyl”). In some embodiments, an alkenyl group has 2 carbon atoms (“C₂ alkenyl”). The one or more carbon-carbon double bonds can be internal (such as in 2-butenyl) or terminal (such as in 1-butenyl). Examples of C₂₋₄ alkenyl groups include ethenyl (C₂), 1-propenyl (C₃), 2-propenyl (C₃), 1-butenyl (C₄), 2-butenyl (C₄), butadienyl (C₄), and the like. Examples of C₂₋₆ alkenyl groups include the aforementioned C₂₋₄ alkenyl groups as well as pentenyl (C₅), pentadienyl (C₅), hexenyl (C₆), and the like. Additional examples of alkenyl include heptenyl (C₇), octenyl (C₈), octatrienyl (C₈), and the like. Unless otherwise specified, each instance of an alkenyl group is independently optionally substituted, *i.e.*, unsubstituted (an “unsubstituted alkenyl”) or substituted (a “substituted alkenyl”) with one or more substituents *e.g.*, for instance from 1

to 5 substituents, 1 to 3 substituents, or 1 substituent. In certain embodiments, the alkenyl group is unsubstituted C₂₋₁₀ alkenyl. In certain embodiments, the alkenyl group is substituted C₂₋₁₀ alkenyl.

[00216] “Alkenylene” refers a substituted or unsubstituted alkenyl group, as defined above, wherein two hydrogens are removed to provide a divalent radical. Exemplary divalent alkenylene groups include, but are not limited to, ethenylene (-CH=CH-), propenylenes (*e.g.*, -CH=CHCH₂- and -C(CH₃)=CH- and -CH=C(CH₃)-) and the like.

[00217] “Alkynyl” refers to a radical of a straight-chain or branched hydrocarbon group which in one embodiment has from 2 to 20 carbon atoms, one or more carbon-carbon triple bonds, and optionally one or more double bonds (“C₂₋₂₀ alkynyl”). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 10 carbon atoms (“C₂₋₁₀ alkynyl”). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 9 carbon atoms (“C₂₋₉ alkynyl”). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 8 carbon atoms (“C₂₋₈ alkynyl”). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 7 carbon atoms (“C₂₋₇ alkynyl”). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 6 carbon atoms (“C₂₋₆ alkynyl”). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 5 carbon atoms (“C₂₋₅ alkynyl”). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 4 carbon atoms (“C₂₋₄ alkynyl”). In some embodiments, an alkynyl group has 2 to 3 carbon atoms (“C₂₋₃ alkynyl”). In some embodiments, an alkynyl group has 2 carbon atoms (“C₂ alkynyl”). The one or more carbon-carbon triple bonds can be internal (such as in 2-butyne) or terminal (such as in 1-butyne). Examples of C₂₋₄ alkynyl groups include, without limitation, ethynyl (C₂), 1-propynyl (C₃), 2-propynyl (C₃), 1-butyne (C₄), 2-butyne (C₄), and the like. Examples of C₂₋₆ alkenyl groups include the aforementioned C₂₋₄ alkynyl groups as well as pentynyl (C₅), hexynyl (C₆), and the like. Additional examples of alkynyl include heptyne (C₇), octynyl (C₈), and the like. Unless otherwise specified, each instance of an alkynyl group is independently optionally substituted, *i.e.*, unsubstituted (an “unsubstituted alkynyl”) or substituted (a “substituted alkynyl”) with one or more substituents; *e.g.*, for instance from 1 to 5 substituents, 1 to 3 substituents, or 1 substituent. In certain embodiments, the alkynyl group is unsubstituted C₂₋₁₀ alkynyl. In certain embodiments, the alkynyl group is substituted C₂₋₁₀ alkynyl.

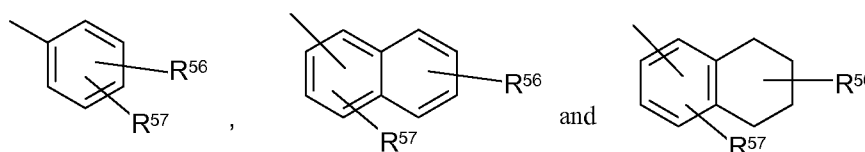
[00218] “Alkynylene” refers a substituted or unsubstituted alkynyl group, as defined above, wherein two hydrogens are removed to provide a divalent radical. Exemplary divalent alkynylene groups include, but are not limited to, ethynylene, propynylene, and the like.

[00219] Naturally occurring or non-naturally occurring “amino acids” can be used in the preparation of compounds of the invention as described herein. For example, natural amino acids include valine, leucine, isoleucine, methionine, phenylalanine, asparagine, glutamic acid, glutamine, histidine, lysine, arginine, aspartic acid, glycine, alanine, serine, threonine, tyrosine, tryptophan, cysteine, proline, 4-hydroxyproline, g-carboxyglutamic acid, selenocysteine, desmosine, 6-N-methyllysine, e-N,N,N-trimethyllysine, 3-methylhistidine, O-phosphoserine, 5-hydroxylysine, e-N-acetyllysine, s-N-methylarginine, N-acetylserine, g-aminobutyric acid, citrulline, ornithine, azaserine, homocysteine, b-cyanoalanine and S-adenosylmethionine. Non-limiting examples of non-naturally occurring amino acids include phenyl glycine, meta-tyrosine, para-amino phenylalanine, 3-(3-pyridyl)-L-alanine, 4-(trifluoromethyl)-D-phenylalanine, and the like. In one embodiment, an L-amino acid is used.

[00220] “Aryl” refers to a radical of a monocyclic or polycyclic (*e.g.*, bicyclic or tricyclic) $4n+2$ aromatic ring system (*e.g.*, having 6, 10, or 14 π electrons shared in a cyclic array) having 6–14 ring carbon atoms and zero heteroatoms provided in the aromatic ring system (“C_{6–14} aryl”). In some embodiments, an aryl group has six ring carbon atoms (“C₆ aryl”; *e.g.*, phenyl). In some embodiments, an aryl group has ten ring carbon atoms (“C₁₀ aryl”; *e.g.*, naphthyl such as 1-naphthyl and 2-naphthyl). In some embodiments, an aryl group has fourteen ring carbon atoms (“C₁₄ aryl”; *e.g.*, anthracyl). “Aryl” also includes ring systems wherein the aryl ring, as defined above, is fused with one or more carbocyclyl or heterocyclyl groups wherein the radical or point of attachment is on the aryl ring, and in such instances, the number of carbon atoms continue to designate the number of carbon atoms in the aryl ring system. Typical aryl groups include, but are not limited to, groups derived from aceanthrylene, acenaphthylene, acephenanthrylene, anthracene, azulene, benzene, chrysene, coronene, fluoranthene, fluorene, hexacene, hexaphene, hexalene, as-indacene, s-indacene, indane, indene, naphthalene, octacene, octaphene, octalene, ovalene, penta-2,4-diene, pentacene, pentalene, pentaphene, perylene, phenalene, phenanthrene, picene, pleiadene, pyrene, pyranthrene, rubicene, triphenylene, and trinaphthalene. Particularly aryl groups include phenyl, naphthyl, indenyl, and tetrahydronaphthyl. Unless otherwise specified, each instance of an aryl group is independently optionally substituted, *i.e.*, unsubstituted (an “unsubstituted aryl”) or substituted (a “substituted aryl”) with one or more substituents. In certain embodiments, the aryl group is unsubstituted C_{6–14} aryl. In certain embodiments, the aryl group is substituted C_{6–14} aryl.

[00221] In certain embodiments, an aryl group substituted with one or more of groups selected from halo, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ haloalkyl, cyano, hydroxy, C₁-C₈ alkoxy, and amino.

[00222] Examples of representative substituted aryls include the following:



In these Formula one of R^{56} and R^{57} may be hydrogen and at least one of R^{56} and R^{57} is each independently selected from C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 haloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, alkanoyl, C_1 - C_8 alkoxy, heteroaryloxy, alkylamino, arylamino, heteroarylamino, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$, $NR^{58}SO_2R^{59}$, COOalkyl, COOaryl, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-alkyl, SOalkyl, SO_2 alkyl, Saryl, SOaryl, SO_2 aryl; or R^{56} and R^{57} may be joined to form a cyclic ring (saturated or unsaturated) from 5 to 8 atoms, optionally containing one or more heteroatoms selected from the group N, O, or S. R^{60} and R^{61} are independently hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, C_6 - C_{10} aryl, substituted C_6 - C_{10} aryl, 5-10 membered heteroaryl, or substituted 5-10 membered heteroaryl.

[00223] “Fused aryl” refers to an aryl having two of its ring carbon in common with a second aryl ring or with an aliphatic ring.

[00224] “Aralkyl” is a subset of alkyl and aryl, as defined herein, and refers to an optionally substituted alkyl group substituted by an optionally substituted aryl group.

[00225] “Heteroaryl” refers to a radical of a 5–10 membered monocyclic or bicyclic $4n+2$ aromatic ring system (*e.g.*, having 6 or 10 π electrons shared in a cyclic array) having ring carbon atoms and 1–4 ring heteroatoms provided in the aromatic ring system, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur (“5–10 membered heteroaryl”). In heteroaryl groups that contain one or more nitrogen atoms, the point of attachment can be a carbon or nitrogen atom, as valency permits. Heteroaryl bicyclic ring systems can include one or more heteroatoms in one or both rings. “Heteroaryl” includes ring systems wherein the heteroaryl ring, as defined above, is fused with one or more carbocyclyl or heterocyclyl groups wherein the point of attachment is on the heteroaryl ring, and in such instances, the number of ring members continue to designate the number of ring members in the heteroaryl ring system. “Heteroaryl” also includes ring systems wherein the heteroaryl ring, as defined above, is fused with one or more aryl groups wherein the point of attachment is either on the aryl or heteroaryl ring, and in such instances, the number of ring members designates the number of ring members in the fused (aryl/heteroaryl) ring system. Bicyclic heteroaryl groups wherein one ring does not contain a heteroatom (*e.g.*, indolyl,

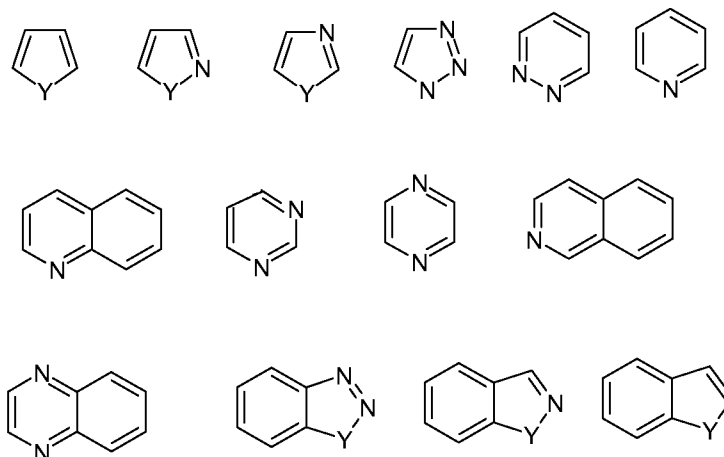
quinolinyl, carbazolyl, and the like) the point of attachment can be on either ring, *i.e.*, either the ring bearing a heteroatom (*e.g.*, 2-indolyl) or the ring that does not contain a heteroatom (*e.g.*, 5-indolyl).

[00226] In some embodiments, a heteroaryl group is a 5–10 membered aromatic ring system having ring carbon atoms and 1–4 ring heteroatoms provided in the aromatic ring system, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur (“5–10 membered heteroaryl”). In some embodiments, a heteroaryl group is a 5–8 membered aromatic ring system having ring carbon atoms and 1–4 ring heteroatoms provided in the aromatic ring system, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur (“5–8 membered heteroaryl”). In some embodiments, a heteroaryl group is a 5–6 membered aromatic ring system having ring carbon atoms and 1–4 ring heteroatoms provided in the aromatic ring system, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur (“5–6 membered heteroaryl”). In some embodiments, the 5–6 membered heteroaryl has 1–3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. In some embodiments, the 5–6 membered heteroaryl has 1–2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. In some embodiments, the 5–6 membered heteroaryl has 1 ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. Unless otherwise specified, each instance of a heteroaryl group is independently optionally substituted, *i.e.*, unsubstituted (an “unsubstituted heteroaryl”) or substituted (a “substituted heteroaryl”) with one or more substituents. In certain embodiments, the heteroaryl group is unsubstituted 5–14 membered heteroaryl. In certain embodiments, the heteroaryl group is substituted 5–14 membered heteroaryl.

[00227] Exemplary 5-membered heteroaryl groups containing one heteroatom include, without limitation, pyrrolyl, furanyl and thiophenyl. Exemplary 5-membered heteroaryl groups containing two heteroatoms include, without limitation, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, and isothiazolyl. Exemplary 5-membered heteroaryl groups containing three heteroatoms include, without limitation, triazolyl, oxadiazolyl, and thiadiazolyl. Exemplary 5-membered heteroaryl groups containing four heteroatoms include, without limitation, tetrazolyl. Exemplary 6-membered heteroaryl groups containing one heteroatom include, without limitation, pyridinyl. Exemplary 6-membered heteroaryl groups containing two heteroatoms include, without limitation, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl. Exemplary 6-membered heteroaryl groups containing three or four heteroatoms include, without limitation, triazinyl and tetrazinyl, respectively. Exemplary 7-membered heteroaryl groups containing one heteroatom include, without limitation, azepinyl, oxepinyl,

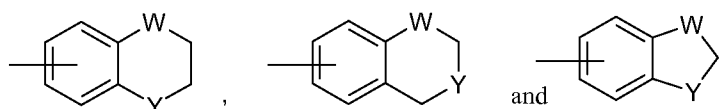
and thiepinyl. Exemplary 5,6-bicyclic heteroaryl groups include, without limitation, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, isobenzothiophenyl, benzofuranyl, benzoisofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzthiadiazolyl, indolizinyl, and purinyl. Exemplary 6,6-bicyclic heteroaryl groups include, without limitation, naphthyridinyl, pteridiny, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, and quinazolinyl.

[00228] Examples of representative heteroaryls include the following:



wherein each Y is selected from carbonyl, N, NR^{65} , O, and S; and R^{65} is independently hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, and 5-10 membered heteroaryl.

[00229] Examples of representative aryl having hetero atoms containing substitution include the following:



wherein each W is selected from $\text{C}(\text{R}^{66})_2$, NR^{66} , O, and S; and each Y is selected from carbonyl, NR^{66} , O and S; and R^{66} is independently hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl, and 5-10 membered heteroaryl.

[00230] “Heteroaralkyl” is a subset of alkyl and heteroaryl, as defined herein, and refers to an optionally substituted alkyl group substituted by an optionally substituted heteroaryl group.

[00231] “Carbocyclyl” or “carbocyclic” refers to a radical of a non-aromatic cyclic hydrocarbon group having from 3 to 10 ring carbon atoms (“ C_{3-10} carbocyclyl”) and zero heteroatoms in the non-aromatic ring system. In some embodiments, a carbocyclyl group has 3 to 8 ring carbon atoms (“ C_{3-8} carbocyclyl”). In some embodiments, a carbocyclyl group has

3 to 6 ring carbon atoms (“C₃₋₆ carbocyclyl”). In some embodiments, a carbocyclyl group has 3 to 6 ring carbon atoms (“C₃₋₆ carbocyclyl”). In some embodiments, a carbocyclyl group has 5 to 10 ring carbon atoms (“C₅₋₁₀ carbocyclyl”). Exemplary C₃₋₆ carbocyclyl groups include, without limitation, cyclopropyl (C₃), cyclopropenyl (C₃), cyclobutyl (C₄), cyclobutenyl (C₄), cyclopentyl (C₅), cyclopentenyl (C₅), cyclohexyl (C₆), cyclohexenyl (C₆), cyclohexadienyl (C₆), and the like. Exemplary C₃₋₈ carbocyclyl groups include, without limitation, the aforementioned C₃₋₆ carbocyclyl groups as well as cycloheptyl (C₇), cycloheptenyl (C₇), cycloheptadienyl (C₇), cycloheptatrienyl (C₇), cyclooctyl (C₈), cyclooctenyl (C₈), bicyclo[2.2.1]heptanyl (C₇), bicyclo[2.2.2]octanyl (C₈), and the like. Exemplary C₃₋₁₀ carbocyclyl groups include, without limitation, the aforementioned C₃₋₈ carbocyclyl groups as well as cyclononyl (C₉), cyclononenyl (C₉), cyclodecyl (C₁₀), cyclodecenyl (C₁₀), octahydro-1*H*-indenyl (C₉), decahydronaphthalenyl (C₁₀), spiro[4.5]decanyl (C₁₀), and the like. As the foregoing examples illustrate, in certain embodiments, the carbocyclyl group is either monocyclic (“monocyclic carbocyclyl”) or contain a fused, bridged or spiro ring system such as a bicyclic system (“bicyclic carbocyclyl”) and can be saturated or can be partially unsaturated. “Carbocyclyl” also includes ring systems wherein the carbocyclyl ring, as defined above, is fused with one or more aryl or heteroaryl groups wherein the point of attachment is on the carbocyclyl ring, and in such instances, the number of carbons continue to designate the number of carbons in the carbocyclic ring system. Unless otherwise specified, each instance of a carbocyclyl group is independently optionally substituted, *i.e.*, unsubstituted (an “unsubstituted carbocyclyl”) or substituted (a “substituted carbocyclyl”) with one or more substituents. In certain embodiments, the carbocyclyl group is unsubstituted C₃₋₁₀ carbocyclyl. In certain embodiments, the carbocyclyl group is a substituted C₃₋₁₀ carbocyclyl.

[00232] In some embodiments, “carbocyclyl” is a monocyclic, saturated carbocyclyl group having from 3 to 10 ring carbon atoms (“C₃₋₁₀ cycloalkyl”). In some embodiments, a cycloalkyl group has 3 to 8 ring carbon atoms (“C₃₋₈ cycloalkyl”). In some embodiments, a cycloalkyl group has 3 to 6 ring carbon atoms (“C₃₋₆ cycloalkyl”). In some embodiments, a cycloalkyl group has 5 to 6 ring carbon atoms (“C₅₋₆ cycloalkyl”). In some embodiments, a cycloalkyl group has 5 to 10 ring carbon atoms (“C₅₋₁₀ cycloalkyl”). Examples of C₅₋₆ cycloalkyl groups include cyclopentyl (C₅) and cyclohexyl (C₅). Examples of C₃₋₆ cycloalkyl groups include the aforementioned C₅₋₆ cycloalkyl groups as well as cyclopropyl (C₃) and cyclobutyl (C₄). Examples of C₃₋₈ cycloalkyl groups include the aforementioned C₃₋₆ cycloalkyl groups as well as cycloheptyl (C₇) and cyclooctyl (C₈). Unless otherwise specified,

each instance of a cycloalkyl group is independently unsubstituted (an “unsubstituted cycloalkyl”) or substituted (a “substituted cycloalkyl”) with one or more substituents. In certain embodiments, the cycloalkyl group is unsubstituted C₃₋₁₀ cycloalkyl. In certain embodiments, the cycloalkyl group is substituted C₃₋₁₀ cycloalkyl.

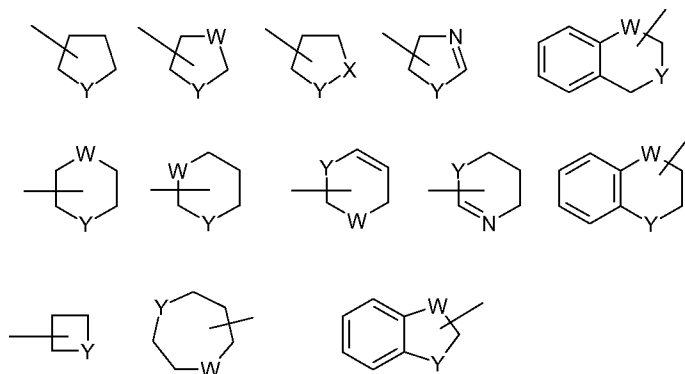
[00233] “Heterocyclyl” or “heterocyclic” refers to a radical of a 3- to 10-membered non-aromatic ring system having ring carbon atoms and 1 to 4 ring heteroatoms, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen, sulfur, boron, phosphorus, and silicon (“3-10 membered heterocyclyl”). In heterocyclyl groups that contain one or more nitrogen atoms, the point of attachment can be a carbon or nitrogen atom, as valency permits. A heterocyclyl group can either be monocyclic (“monocyclic heterocyclyl”) or a fused, bridged or spiro ring system such as a bicyclic system (“bicyclic heterocyclyl”), and can be saturated or can be partially unsaturated. Heterocyclyl bicyclic ring systems can include one or more heteroatoms in one or both rings. “Heterocyclyl” also includes ring systems wherein the heterocyclyl ring, as defined above, is fused with one or more carbocyclyl groups wherein the point of attachment is either on the carbocyclyl or heterocyclyl ring, or ring systems wherein the heterocyclyl ring, as defined above, is fused with one or more aryl or heteroaryl groups, wherein the point of attachment is on the heterocyclyl ring, and in such instances, the number of ring members continue to designate the number of ring members in the heterocyclyl ring system. Unless otherwise specified, each instance of heterocyclyl is independently optionally substituted, *i.e.*, unsubstituted (an “unsubstituted heterocyclyl”) or substituted (a “substituted heterocyclyl”) with one or more substituents. In certain embodiments, the heterocyclyl group is unsubstituted 3-10 membered heterocyclyl. In certain embodiments, the heterocyclyl group is substituted 3-10 membered heterocyclyl.

[00234] In some embodiments, a heterocyclyl group is a 5-10 membered non-aromatic ring system having ring carbon atoms and 1-4 ring heteroatoms, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen, sulfur, boron, phosphorus, and silicon (“5-10 membered heterocyclyl”). In some embodiments, a heterocyclyl group is a 5-8 membered non-aromatic ring system having ring carbon atoms and 1-4 ring heteroatoms, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur (“5-8 membered heterocyclyl”). In some embodiments, a heterocyclyl group is a 5-6 membered non-aromatic ring system having ring carbon atoms and 1-4 ring heteroatoms, wherein each heteroatom is independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur (“5-6 membered heterocyclyl”). In some embodiments, the 5-6 membered heterocyclyl has 1-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. In some embodiments, the 5-6

membered heterocyclyl has 1–2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. In some embodiments, the 5–6 membered heterocyclyl has one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen, and sulfur.

[00235] Exemplary 3–membered heterocyclyl groups containing one heteroatom include, without limitation, azirdinyl, oxiranyl, thioranyl. Exemplary 4–membered heterocyclyl groups containing one heteroatom include, without limitation, azetidiny, oxetanyl and thietanyl. Exemplary 5–membered heterocyclyl groups containing one heteroatom include, without limitation, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, dihydrothiophenyl, pyrrolidinyl, dihydropyrrolyl and pyrrolyl–2,5–dione. Exemplary 5–membered heterocyclyl groups containing two heteroatoms include, without limitation, dioxolanyl, oxasulfuranyl, disulfuranyl, and oxazolidin-2-one. Exemplary 5–membered heterocyclyl groups containing three heteroatoms include, without limitation, triazolinyl, oxadiazolinyl, and thiadiazolinyl. Exemplary 6–membered heterocyclyl groups containing one heteroatom include, without limitation, piperidinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyridinyl, and thianyl. Exemplary 6–membered heterocyclyl groups containing two heteroatoms include, without limitation, piperazinyl, morpholinyl, dithianyl, dioxanyl. Exemplary 6–membered heterocyclyl groups containing two heteroatoms include, without limitation, triazinanyl. Exemplary 7–membered heterocyclyl groups containing one heteroatom include, without limitation, azepanyl, oxepanyl and thiepanyl. Exemplary 8–membered heterocyclyl groups containing one heteroatom include, without limitation, azocanyl, oxecanyl and thiocanyl. Exemplary 5-membered heterocyclyl groups fused to a C₆ aryl ring (also referred to herein as a 5,6-bicyclic heterocyclic ring) include, without limitation, indolinyl, isoindolinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, benzoxazolinonyl, and the like. Exemplary 6-membered heterocyclyl groups fused to an aryl ring (also referred to herein as a 6,6-bicyclic heterocyclic ring) include, without limitation, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, and the like.

[00236] Particular examples of heterocyclyl groups are shown in the following illustrative examples:



wherein each W is selected from CR⁶⁷, C(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷, O, and S; and each Y is selected from NR⁶⁷, O, and S; and R⁶⁷ is independently hydrogen, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, C₆-C₁₀ aryl, 5-10 membered heteroaryl. These heterocyclyl rings may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of the group consisting of acyl, acylamino, acyloxy, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylamino, amino, substituted amino, aminocarbonyl (carbamoyl or amido), aminocarbonylamino, aminosulfonyl, sulfonylamino, aryl, aryloxy, azido, carboxyl, cyano, cycloalkyl, halogen, hydroxy, keto, nitro, thiol, -S-alkyl, -S-aryl, -S(O)-alkyl, -S(O)-aryl, -S(O)₂-alkyl, and -S(O)₂-aryl. Substituting groups include carbonyl or thiocarbonyl which provide, for example, lactam and urea derivatives.

[00237] “Hetero” when used to describe a compound or a group present on a compound means that one or more carbon atoms in the compound or group have been replaced by a nitrogen, oxygen, or sulfur heteroatom. Hetero may be applied to any of the hydrocarbyl groups described above such as alkyl, *e.g.*, heteroalkyl, cycloalkyl, *e.g.*, heterocyclyl, aryl, *e.g.*, heteroaryl, cycloalkenyl, *e.g.*, cycloheteroalkenyl, and the like having from 1 to 5, and particularly from 1 to 3 heteroatoms.

[00238] “Acyl” refers to a radical -C(O)R^{20} , where R^{20} is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl, as defined herein. “Alkanoyl” is an acyl group wherein R^{20} is a group other than hydrogen. Representative acyl groups include, but are not limited to, formyl (-CHO), acetyl (-C(=O)CH_3), cyclohexylcarbonyl, cyclohexylmethylcarbonyl, benzoyl (-C(=O)Ph), benzylcarbonyl ($\text{-C(=O)CH}_2\text{Ph}$), $\text{-C(O)-C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $\text{-C(O)-(CH}_2\text{)}_t\text{(C}_6\text{-C}_{10}\text{ aryl)}$, $\text{-C(O)-(CH}_2\text{)}_t\text{(5-10 membered heteroaryl)}$, $\text{-C(O)-(CH}_2\text{)}_t\text{(C}_3\text{-C}_{10}\text{ cycloalkyl)}$, and $\text{-C(O)-(CH}_2\text{)}_t\text{(4-10 membered heterocyclyl)}$, wherein t is an integer from 0 to 4. In certain embodiments, R^{21} is $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, substituted with halo or

hydroxy; or C₃-C₁₀ cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, C₆-C₁₀ aryl, arylalkyl, 5-10 membered heteroaryl or heteroarylalkyl, each of which is substituted with unsubstituted C₁-C₄ alkyl, halo, unsubstituted C₁-C₄ alkoxy, unsubstituted C₁-C₄ haloalkyl, unsubstituted C₁-C₄ hydroxyalkyl, or unsubstituted C₁-C₄ haloalkoxy or hydroxy.

[00239] “Acylamino” refers to a radical -NR²²C(O)R²³, where each instance of R²² and R²³ is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl, as defined herein, or R²² is an amino protecting group. Exemplary “acylamino” groups include, but are not limited to, formylamino, acetylamino, cyclohexylcarbonylamino, cyclohexylmethyl-carbonylamino, benzoylamino and benzylcarbonylamino. Particular exemplary “acylamino” groups are -NR²⁴C(O)-C₁-C₈ alkyl, -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ aryl), -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(5-10 membered heteroaryl), -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(C₃-C₁₀ cycloalkyl), and -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(4-10 membered heterocyclyl), wherein t is an integer from 0 to 4, and each R²⁴ independently represents H or C₁-C₈ alkyl. In certain embodiments,

R²⁵ is H, C₁-C₈ alkyl, substituted with halo or hydroxy; C₃-C₁₀ cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, C₆-C₁₀ aryl, arylalkyl, 5-10 membered heteroaryl or heteroarylalkyl, each of which is substituted with unsubstituted C₁-C₄ alkyl, halo, unsubstituted C₁-C₄ alkoxy, unsubstituted C₁-C₄ haloalkyl, unsubstituted C₁-C₄ hydroxyalkyl, or unsubstituted C₁-C₄ haloalkoxy or hydroxy; and

R²⁶ is H, C₁-C₈ alkyl, substituted with halo or hydroxy; C₃-C₁₀ cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, C₆-C₁₀ aryl, arylalkyl, 5-10 membered heteroaryl or heteroarylalkyl, each of which is substituted with unsubstituted C₁-C₄ alkyl, halo, unsubstituted C₁-C₄ alkoxy, unsubstituted C₁-C₄ haloalkyl, unsubstituted C₁-C₄ hydroxyalkyl, or unsubstituted C₁-C₄ haloalkoxy or hydroxyl; provided at least one of R²⁵ and R²⁶ is other than H.

[00240] “Acyloxy” refers to a radical -OC(O)R²⁷, where R²⁷ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl, as defined herein. Representative examples include, but are not limited to, formyl, acetyl, cyclohexylcarbonyl, cyclohexylmethylcarbonyl, benzoyl and benzylcarbonyl. In certain embodiments,

R^{28} is C_1 - C_8 alkyl, substituted with halo or hydroxy; C_3 - C_{10} cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, C_6 - C_{10} aryl, arylalkyl, 5-10 membered heteroaryl or heteroarylalkyl, each of which is substituted with unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, halo, unsubstituted C_1 - C_4 alkoxy, unsubstituted C_1 - C_4 haloalkyl, unsubstituted C_1 - C_4 hydroxyalkyl, or unsubstituted C_1 - C_4 haloalkoxy or hydroxy.

[00241] “Alkoxy” refers to the group $-OR^{29}$ where R^{29} is substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl. Particular alkoxy groups are methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, and 1,2-dimethylbutoxy. Particular alkoxy groups are lower alkoxy, *i.e.* with between 1 and 6 carbon atoms. Further particular alkoxy groups have between 1 and 4 carbon atoms.

[00242] In certain embodiments, R^{29} is a group that has 1 or more substituents, for instance from 1 to 5 substituents, and particularly from 1 to 3 substituents, in particular 1 substituent, selected from the group consisting of amino, substituted amino, C_6 - C_{10} aryl, aryloxy, carboxyl, cyano, C_3 - C_{10} cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, halogen, 5-10 membered heteroaryl, hydroxyl, nitro, thioalkoxy, thioaryloxy, thiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂- and aryl-S(O)₂-. Exemplary ‘substituted alkoxy’ groups include, but are not limited to, $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-O-(CH_2)_t(5-10 \text{ membered heteroaryl})$, $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, and $-O-(CH_2)_t(4-10 \text{ membered heterocyclyl})$, wherein t is an integer from 0 to 4 and any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocyclyl groups present, may themselves be substituted by unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, halo, unsubstituted C_1 - C_4 alkoxy, unsubstituted C_1 - C_4 haloalkyl, unsubstituted C_1 - C_4 hydroxyalkyl, or unsubstituted C_1 - C_4 haloalkoxy or hydroxy. Particular exemplary ‘substituted alkoxy’ groups are $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-OCH_2$ -cyclopropyl, $-OCH_2CH_2OH$, and $-OCH_2CH_2NMe_2$.

[00243] “Amino” refers to the radical $-NH_2$.

[00244] “Substituted amino” refers to an amino group of the formula $-N(R^{38})_2$ wherein R^{38} is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, or an amino protecting group, wherein at least one of R^{38} is not a hydrogen. In certain embodiments,

each R^{38} is independently selected from: hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_8 alkenyl, C_3 - C_8 alkynyl, C_6 - C_{10} aryl, 5-10 membered heteroaryl, 4-10 membered heterocyclyl, or C_3 - C_{10} cycloalkyl; or C_1 - C_8 alkyl, substituted with halo or hydroxy; C_3 - C_8 alkenyl, substituted with halo or hydroxy; C_3 - C_8 alkynyl, substituted with halo or hydroxy, or $-(CH_2)_t(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-(CH_2)_t(5-10 \text{ membered heteroaryl})$, $-(CH_2)_t(C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, or $-(CH_2)_t(4-10 \text{ membered heterocyclyl})$, wherein t is an integer between 0 and 8, each of which is substituted by unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, halo, unsubstituted C_1 - C_4 alkoxy, unsubstituted C_1 - C_4 haloalkyl, unsubstituted C_1 - C_4 hydroxyalkyl, or unsubstituted C_1 - C_4 haloalkoxy or hydroxy; or both R^{38} groups are joined to form an alkylene group.

[00245] Exemplary ‘substituted amino’ groups are $-NR^{39}-C_1-C_8$ alkyl, $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-NR^{39}-(CH_2)_t(5-10 \text{ membered heteroaryl})$, $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_3-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, and $-NR^{39}-(CH_2)_t(4-10 \text{ membered heterocyclyl})$, wherein t is an integer from 0 to 4, for instance 1 or 2, each R^{39} independently represents H or C_1 - C_8 alkyl; and any alkyl groups present, may themselves be substituted by halo, substituted or unsubstituted amino, or hydroxy; and any aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocyclyl groups present, may themselves be substituted by unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, halo, unsubstituted C_1 - C_4 alkoxy, unsubstituted C_1 - C_4 haloalkyl, unsubstituted C_1 - C_4 hydroxyalkyl, or unsubstituted C_1 - C_4 haloalkoxy or hydroxy. For the avoidance of doubt the term ‘substituted amino’ includes the groups alkylamino, substituted alkylamino, alkylarylamino, substituted alkylarylamino, arylamino, substituted arylamino, dialkylamino, and substituted dialkylamino as defined below.

Substituted amino encompasses both monosubstituted amino and disubstituted amino groups.

[00246] “Azido” refers to the radical $-N_3$.

[00247] “Carbamoyl” or “amido” refers to the radical $-C(O)NH_2$.

[00248] “Substituted carbamoyl” or “substituted amido” refers to the radical $-C(O)N(R^{62})_2$ wherein each R^{62} is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, or an amino protecting group, wherein at least one of R^{62} is not a hydrogen. In certain embodiments, R^{62} is selected from H, C_1 - C_8 alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, C_6 - C_{10} aryl, aralkyl, 5-10 membered heteroaryl, and heteroaralkyl; or C_1 - C_8 alkyl substituted with halo or hydroxy; or C_3 - C_{10} cycloalkyl, 4-10 membered heterocyclyl, C_6 - C_{10} aryl, aralkyl, 5-10 membered heteroaryl, or heteroaralkyl, each of which is substituted by unsubstituted C_1 - C_4 alkyl, halo,

unsubstituted C₁-C₄ alkoxy, unsubstituted C₁-C₄ haloalkyl, unsubstituted C₁-C₄ hydroxyalkyl, or unsubstituted C₁-C₄ haloalkoxy or hydroxy; provided that at least one R⁶² is other than H.

[00249] Exemplary 'substituted carbamoyl' groups include, but are not limited to, -C(O)NR⁶⁴-C₁-C₈ alkyl, -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ aryl), -C(O)N⁶⁴-(CH₂)_t(5-10 membered heteroaryl), -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(C₃-C₁₀ cycloalkyl), and -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(4-10 membered heterocyclyl), wherein t is an integer from 0 to 4, each R⁶⁴ independently represents H or C₁-C₈ alkyl and any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocyclyl groups present, may themselves be substituted by unsubstituted C₁-C₄ alkyl, halo, unsubstituted C₁-C₄ alkoxy, unsubstituted C₁-C₄ haloalkyl, unsubstituted C₁-C₄ hydroxyalkyl, or unsubstituted C₁-C₄ haloalkoxy or hydroxy.

[00250] 'Carboxy' refers to the radical -C(O)OH.

[00251] 'Cyano' refers to the radical -CN.

[00252] 'Halo' or 'halogen' refers to fluoro (F), chloro (Cl), bromo (Br), and iodo (I). In certain embodiments, the halo group is either fluoro or chloro. In further embodiments, the halo group is iodo.

[00253] 'Hydroxy' refers to the radical -OH.

[00254] 'Nitro' refers to the radical -NO₂.

[00255] 'Cycloalkylalkyl' refers to an alkyl radical in which the alkyl group is substituted with a cycloalkyl group. Typical cycloalkylalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl, cyclooctylmethyl, cyclopropylethyl, cyclobutylethyl, cyclopentylethyl, cyclohexylethyl, cycloheptylethyl, and cyclooctylethyl, and the like.

[00256] 'Heterocyclylalkyl' refers to an alkyl radical in which the alkyl group is substituted with a heterocyclyl group. Typical heterocyclylalkyl groups include, but are not limited to, pyrrolidinylmethyl, piperidinylmethyl, piperazinylmethyl, morpholinylmethyl, pyrrolidinyethyl, piperidinyethyl, piperazinylethyl, morpholinylethyl, and the like.

[00257] 'Cycloalkenyl' refers to substituted or unsubstituted carbocyclyl group having from 3 to 10 carbon atoms and having a single cyclic ring or multiple condensed rings, including fused and bridged ring systems and having at least one and particularly from 1 to 2 sites of olefinic unsaturation. Such cycloalkenyl groups include, by way of example, single ring structures such as cyclohexenyl, cyclopentenyl, cyclopropenyl, and the like.

[00258] 'Fused cycloalkenyl' refers to a cycloalkenyl having two of its ring carbon atoms in common with a second aliphatic or aromatic ring and having its olefinic unsaturation located to impart aromaticity to the cycloalkenyl ring.

- [00259] “Ethenyl” refers to substituted or unsubstituted $-(C=C)-$.
- [00260] “Ethylene” refers to substituted or unsubstituted $-(C-C)-$.
- [00261] “Ethynyl” refers to $-(C\equiv C)-$.
- [00262] “Nitrogen-containing heterocyclyl” group means a 4- to 7- membered non-aromatic cyclic group containing at least one nitrogen atom, for example, but without limitation, morpholine, piperidine (*e.g.* 2-piperidinyl, 3-piperidinyl and 4-piperidinyl), pyrrolidine (*e.g.* 2-pyrrolidinyl and 3-pyrrolidinyl), azetidine, pyrrolidone, imidazoline, imidazolidinone, 2-pyrazoline, pyrazolidine, piperazine, and N-alkyl piperazines such as N-methyl piperazine. Particular examples include azetidine, piperidone and piperazone.
- [00263] “Thioketo” refers to the group $=S$.
- [00264] Exemplary carbon atom substituents include, but are not limited to, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR_{aa}$, $-ON(R_{bb})_2$, $-N(R_{bb})_2$, $-N(R_{bb})_3+X-$, $-N(OR_{cc})R_{bb}$, $-SH$, $-SR_{aa}$, $-SSR_{cc}$, $-C(=O)R_{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR_{cc})_2$, $-CO_2R_{aa}$, $-OC(=O)R_{aa}$, $-OCO_2R_{aa}$, $-C(=O)N(R_{bb})_2$, $-OC(=O)N(R_{bb})_2$, $-NR_{bb}C(=O)R_{aa}$, $-NR_{bb}CO_2R_{aa}$, $-NR_{bb}C(=O)N(R_{bb})_2$, $-C(=NR_{bb})R_{aa}$, $-C(=NR_{bb})OR_{aa}$, $-OC(=NR_{bb})R_{aa}$, $-OC(=NR_{bb})OR_{aa}$, $-C(=NR_{bb})N(R_{bb})_2$, $-OC(=NR_{bb})N(R_{bb})_2$, $-NR_{bb}C(=NR_{bb})N(R_{bb})_2$, $-C(=O)NR_{bb}SO_2R_{aa}$, $-NR_{bb}SO_2R_{aa}$, $-SO_2N(R_{bb})_2$, $-SO_2R_{aa}$, $-SO_2OR_{aa}$, $-OSO_2R_{aa}$, $-S(=O)R_{aa}$, $-OS(=O)R_{aa}$, $-Si(R_{aa})_3$, $-OSi(R_{aa})_3$, $-C(=S)N(R_{bb})_2$, $-C(=O)SR_{aa}$, $-C(=S)SR_{aa}$, $-SC(=S)SR_{aa}$, $-SC(=O)SR_{aa}$, $-OC(=O)SR_{aa}$, $-SC(=O)OR_{aa}$, $-SC(=O)R_{aa}$, $-P(=O)_2R_{aa}$, $-OP(=O)_2R_{aa}$, $-P(=O)(R_{aa})_2$, $-OP(=O)(R_{aa})_2$, $-OP(=O)(OR_{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R_{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R_{bb})_2$, $-P(=O)(NR_{bb})_2$, $-OP(=O)(NR_{bb})_2$, $-NR_{bb}P(=O)(OR_{cc})_2$, $-NR_{bb}P(=O)(NR_{bb})_2$, $-P(R_{cc})_2$, $-P(R_{cc})_3$, $-OP(R_{cc})_2$, $-OP(R_{cc})_3$, $-B(R_{aa})_2$, $-B(OR_{cc})_2$, $-BR_{aa}(OR_{cc})$, C1–10 alkyl, C1–10 perhaloalkyl, C2–10 alkenyl, C2–10 alkynyl, C3–10 carbocyclyl, 3–14 membered heterocyclyl, C6–14 aryl, and 5–14 membered heteroaryl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 Rdd groups; or two geminal hydrogens on a carbon atom are replaced with the group $=O$, $=S$, $=NN(R_{bb})_2$, $=NNR_{bb}C(=O)R_{aa}$, $=NNR_{bb}C(=O)OR_{aa}$, $=NNR_{bb}S(=O)_2R_{aa}$, $=NR_{bb}$, or $=NOR_{cc}$;

each instance of Raa is, independently, selected from C1–10 alkyl, C1–10 perhaloalkyl, C2–10 alkenyl, C2–10 alkynyl, C3–10 carbocyclyl, 3–14 membered heterocyclyl, C6–14 aryl, and 5–14 membered heteroaryl, or two Raa groups are joined to form a 3–14 membered heterocyclyl or 5–14 membered heteroaryl ring, wherein each alkyl,

alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 Rdd groups;

each instance of Rbb is, independently, selected from hydrogen, -OH, -ORaa, -N(Rcc)2, -CN, -C(=O)Raa, -C(=O)N(Rcc)2, -CO2Raa, -SO2Raa, -C(=NRcc)ORaa, -C(=NRcc)N(Rcc)2, -SO2N(Rcc)2, -SO2Rcc, -SO2ORcc, -SORaa, -C(=S)N(Rcc)2, -C(=O)SRcc, -C(=S)SRcc, -P(=O)2Raa, -P(=O)(Raa)2, -P(=O)2N(Rcc)2, -P(=O)(NRcc)2, C1-10 alkyl, C1-10 perhaloalkyl, C2-10 alkenyl, C2-10 alkynyl, C3-10 carbocyclyl, 3-14 membered heterocyclyl, C6-14 aryl, and 5-14 membered heteroaryl, or two Rbb groups are joined to form a 3-14 membered heterocyclyl or 5-14 membered heteroaryl ring, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 Rdd groups;

each instance of Rcc is, independently, selected from hydrogen, C1-10 alkyl, C1-10 perhaloalkyl, C2-10 alkenyl, C2-10 alkynyl, C3-10 carbocyclyl, 3-14 membered heterocyclyl, C6-14 aryl, and 5-14 membered heteroaryl, or two Rcc groups are joined to form a 3-14 membered heterocyclyl or 5-14 membered heteroaryl ring, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 Rdd groups;

each instance of Rdd is, independently, selected from halogen, -CN, -NO2, -N3, -SO2H, -SO3H, -OH, -ORee, -ON(Rff)2, -N(Rff)2, -N(Rff)3+X-, -N(ORee)Rff, -SH, -SRee, -SSRee, -C(=O)Ree, -CO2H, -CO2Ree, -OC(=O)Ree, -OCO2Ree, -C(=O)N(Rff)2, -OC(=O)N(Rff)2, -NRffC(=O)Ree, -NRffCO2Ree, -NRffC(=O)N(Rff)2, -C(=NRff)ORee, -OC(=NRff)Ree, -OC(=NRff)ORee, -C(=NRff)N(Rff)2, -OC(=NRff)N(Rff)2, -NRffC(=NRff)N(Rff)2, -NRffSO2Ree, -SO2N(Rff)2, -SO2Ree, -SO2ORee, -OSO2Ree, -S(=O)Ree, -Si(Ree)3, -OSi(Ree)3, -C(=S)N(Rff)2, -C(=O)SRee, -C(=S)SRee, -SC(=S)SRee, -P(=O)2Ree, -P(=O)(Ree)2, -OP(=O)(Ree)2, -OP(=O)(ORee)2, C1-6 alkyl, C1-6 perhaloalkyl, C2-6 alkenyl, C2-6 alkynyl, C3-10 carbocyclyl, 3-10 membered heterocyclyl, C6-10 aryl, 5-10 membered heteroaryl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 Rgg groups, or two geminal Rdd substituents can be joined to form =O or =S;

each instance of Ree is, independently, selected from C1-6 alkyl, C1-6 perhaloalkyl, C2-6 alkenyl, C2-6 alkynyl, C3-10 carbocyclyl, C6-10 aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 3-10 membered heteroaryl, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 Rgg groups;

each instance of Rff is, independently, selected from hydrogen, C1–6 alkyl, C1–6 perhaloalkyl, C2–6 alkenyl, C2–6 alkynyl, C3–10 carbocyclyl, 3–10 membered heterocyclyl, C6–10 aryl and 5–10 membered heteroaryl, or two Rff groups are joined to form a 3–14 membered heterocyclyl or 5–14 membered heteroaryl ring, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 Rgg groups; and

each instance of Rgg is, independently, halogen, –CN, –NO₂, –N₃, –SO₂H, –SO₃H, –OH, –OC1–6 alkyl, –ON(C1–6 alkyl)₂, –N(C1–6 alkyl)₂, –N(C1–6 alkyl)₃+X[–], –NH(C1–6 alkyl)₂+X[–], –NH₂(C1–6 alkyl) +X[–], –NH₃+X[–], –N(OC1–6 alkyl)(C1–6 alkyl), –N(OH)(C1–6 alkyl), –NH(OH), –SH, –SC1–6 alkyl, –SS(C1–6 alkyl), –C(=O)(C1–6 alkyl), –CO₂H, –CO₂(C1–6 alkyl), –OC(=O)(C1–6 alkyl), –OCO₂(C1–6 alkyl), –C(=O)NH₂, –C(=O)N(C1–6 alkyl)₂, –OC(=O)NH(C1–6 alkyl), –NHC(=O)(C1–6 alkyl), –N(C1–6 alkyl)C(=O)(C1–6 alkyl), –NHCO₂(C1–6 alkyl), –NHC(=O)N(C1–6 alkyl)₂, –NHC(=O)NH(C1–6 alkyl), –NHC(=O)NH₂, –C(=NH)O(C1–6 alkyl), –OC(=NH)(C1–6 alkyl), –OC(=NH)OC1–6 alkyl, –C(=NH)N(C1–6 alkyl)₂, –C(=NH)NH(C1–6 alkyl), –C(=NH)NH₂, –OC(=NH)N(C1–6 alkyl)₂, –OC(NH)NH(C1–6 alkyl), –OC(NH)NH₂, –NHC(NH)N(C1–6 alkyl)₂, –NHC(=NH)NH₂, –NHSO₂(C1–6 alkyl), –SO₂N(C1–6 alkyl)₂, –SO₂NH(C1–6 alkyl), –SO₂NH₂, –SO₂C1–6 alkyl, –SO₂OC1–6 alkyl, –OSO₂C1–6 alkyl, –SOC1–6 alkyl, –Si(C1–6 alkyl)₃, –OSi(C1–6 alkyl)₃, –C(=S)N(C1–6 alkyl)₂, C(=S)NH(C1–6 alkyl), C(=S)NH₂, –C(=O)S(C1–6 alkyl), –C(=S)SC1–6 alkyl, –SC(=S)SC1–6 alkyl, –P(=O)₂(C1–6 alkyl), –P(=O)(C1–6 alkyl)₂, –OP(=O)(C1–6 alkyl)₂, –OP(=O)(OC1–6 alkyl)₂, C1–6 alkyl, C1–6 perhaloalkyl, C2–6 alkenyl, C2–6 alkynyl, C3–10 carbocyclyl, C6–10 aryl, 3–10 membered heterocyclyl, 5–10 membered heteroaryl; or two geminal Rgg substituents can be joined to form =O or =S; wherein X[–] is a counterion.

[00265] Alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl groups, as defined herein, are optionally substituted (*e.g.*, “substituted” or “unsubstituted” alkyl, “substituted” or “unsubstituted” alkenyl, “substituted” or “unsubstituted” alkynyl, “substituted” or “unsubstituted” carbocyclyl, “substituted” or “unsubstituted” heterocyclyl, “substituted” or “unsubstituted” aryl or “substituted” or “unsubstituted” heteroaryl group). In general, the term “substituted”, whether preceded by the term “optionally” or not, means that at least one hydrogen present on a group (*e.g.*, a carbon or nitrogen atom) is replaced with a permissible substituent, *e.g.*, a substituent which upon substitution results in a stable compound, *e.g.*, a compound which does not spontaneously undergo transformation such as by rearrangement, cyclization, elimination, or other reaction. Unless otherwise indicated, a

“substituted” group has a substituent at one or more substitutable positions of the group, and when more than one position in any given structure is substituted, the substituent is either the same or different at each position. The term “substituted” is contemplated to include substitution with all permissible substituents of organic compounds, any of the substituents described herein that results in the formation of a stable compound. The present invention contemplates any and all such combinations in order to arrive at a stable compound. For purposes of this invention, heteroatoms such as nitrogen may have hydrogen substituents and/or any suitable substituent as described herein which satisfy the valencies of the heteroatoms and results in the formation of a stable moiety.

[00266] A “counterion” or “anionic counterion” is a negatively charged group associated with a cationic quaternary amino group in order to maintain electronic neutrality. Exemplary counterions include halide ions (*e.g.*, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , sulfonate ions (*e.g.*, methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate, *p*-toluenesulfonate, benzenesulfonate, 10-camphor sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, naphthalene-1-sulfonic acid-5-sulfonate, ethan-1-sulfonic acid-2-sulfonate, and the like), and carboxylate ions (*e.g.*, acetate, ethanoate, propanoate, benzoate, glycerate, lactate, tartrate, glycolate, and the like).

[00267] Nitrogen atoms can be substituted or unsubstituted as valency permits, and include primary, secondary, tertiary, and quaternary nitrogen atoms. Exemplary nitrogen atom substituents include, but are not limited to, hydrogen, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-10} carbocyclyl, 3–14 membered heterocyclyl, C_{6-14} aryl, and 5–14 membered heteroaryl, or two R^{cc} groups attached to a nitrogen atom are joined to form a 3–14 membered heterocyclyl or 5–14 membered heteroaryl ring, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{dd} groups, and wherein R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} and R^{dd} are as defined above.

[00268] In certain embodiments, the substituent present on a nitrogen atom is a nitrogen protecting group (also referred to as an amino protecting group). Nitrogen protecting groups include, but are not limited to, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} alkyl (*e.g.*, aralkyl,

heteroaralkyl), C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl, C₃₋₁₀ carbocyclyl, 3-14 membered heterocyclyl, C₆₋₁₄ aryl, and 5-14 membered heteroaryl groups, wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, aralkyl, aryl, and heteroaryl is independently substituted with 0, 1, 2, 3, 4, or 5 R^{dd} groups, and wherein R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} and R^{dd} are as defined herein. Nitrogen protecting groups are well known in the art and include those described in detail in *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, incorporated herein by reference.

[00269] For example, nitrogen protecting groups such as amide groups (*e.g.*, -C(=O)R^{aa}) include, but are not limited to, formamide, acetamide, chloroacetamide, trichloroacetamide, trifluoroacetamide, phenylacetamide, 3-phenylpropanamide, picolinamide, 3-pyridylcarboxamide, *N*-benzoylphenylalanyl derivative, benzamide, *p*-phenylbenzamide, *o*-nitrophenylacetamide, *o*-nitrophenoxycetamide, acetoacetamide, (*N*'-dithiobenzoyloxyacylamino)acetamide, 3-(*p*-hydroxyphenyl)propanamide, 3-(*o*-nitrophenyl)propanamide, 2-methyl-2-(*o*-nitrophenoxy)propanamide, 2-methyl-2-(*o*-phenylazophenoxy)propanamide, 4-chlorobutanamide, 3-methyl-3-nitrobutanamide, *o*-nitrocinnamide, *N*-acetylmethionine derivative, *o*-nitrobenzamide and *o*-(benzoyloxymethyl)benzamide.

[00270] Nitrogen protecting groups such as carbamate groups (*e.g.*, -C(=O)OR^{aa}) include, but are not limited to, methyl carbamate, ethyl carbamate, 9-fluorenylmethyl carbamate (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenylmethyl carbamate, 9-(2,7-dibromo)fluorenylmethyl carbamate, 2,7-di-*t*-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]methyl carbamate (DBD-Tmoc), 4-methoxyphenacyl carbamate (Phenoc), 2,2,2-trichloroethyl carbamate (Troc), 2-trimethylsilylethyl carbamate (Teoc), 2-phenylethyl carbamate (hZ), 1-(1-adamantyl)-1-methylethyl carbamate (Adpoc), 1,1-dimethyl-2-haloethyl carbamate, 1,1-dimethyl-2,2-dibromoethyl carbamate (DB-*t*-BOC), 1,1-dimethyl-2,2,2-trichloroethyl carbamate (TCBOC), 1-methyl-1-(4-biphenyl)ethyl carbamate (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butylphenyl)-1-methylethyl carbamate (*t*-Bumeoc), 2-(2'- and 4'-pyridyl)ethyl carbamate (Pyoc), 2-(*N,N*-dicyclohexylcarboxamido)ethyl carbamate, *t*-butyl carbamate (BOC), 1-adamantyl carbamate (Adoc), vinyl carbamate (Voc), allyl carbamate (Alloc), 1-isopropylallyl carbamate (Ipaoc), cinnamyl carbamate (Coc), 4-nitrocinnamyl carbamate (Noc), 8-quinolyl carbamate, *N*-hydroxypiperidinyl carbamate, alkylidithio carbamate, benzyl carbamate (Cbz), *p*-methoxybenzyl carbamate (Moz), *p*-nitrobenzyl carbamate, *p*-bromobenzyl carbamate, *p*-chlorobenzyl carbamate, 2,4-dichlorobenzyl carbamate, 4-methylsulfinylbenzyl carbamate (MsZ), 9-anthrylmethyl carbamate, diphenylmethyl

carbamate, 2-methylthioethyl carbamate, 2-methylsulfonyl ethyl carbamate, 2-(*p*-toluenesulfonyl)ethyl carbamate, [2-(1,3-dithianyl)]methyl carbamate (Dmoc), 4-methylthiophenyl carbamate (Mtpc), 2,4-dimethylthiophenyl carbamate (Bmpc), 2-phosphonioethyl carbamate (Peoc), 2-triphenylphosphonioisopropyl carbamate (Ppoc), 1,1-dimethyl-2-cyanoethyl carbamate, *m*-chloro-*p*-acyloxybenzyl carbamate, *p*-(dihydroxyboryl)benzyl carbamate, 5-benzisoxazolylmethyl carbamate, 2-(trifluoromethyl)-6-chromonylmethyl carbamate (Tcroc), *m*-nitrophenyl carbamate, 3,5-dimethoxybenzyl carbamate, *o*-nitrobenzyl carbamate, 3,4-dimethoxy-6-nitrobenzyl carbamate, phenyl(*o*-nitrophenyl)methyl carbamate, *t*-amyl carbamate, *S*-benzyl thiocarbamate, *p*-cyanobenzyl carbamate, cyclobutyl carbamate, cyclohexyl carbamate, cyclopentyl carbamate, cyclopropylmethyl carbamate, *p*-decyloxybenzyl carbamate, 2,2-dimethoxyacetylvinyl carbamate, *o*-(*N,N*-dimethylcarboxamido)benzyl carbamate, 1,1-dimethyl-3-(*N,N*-dimethylcarboxamido)propyl carbamate, 1,1-dimethylpropynyl carbamate, di(2-pyridyl)methyl carbamate, 2-furanylmethyl carbamate, 2-iodoethyl carbamate, isoborynl carbamate, isobutyl carbamate, isonicotinyl carbamate, *p*-(*p*'-methoxyphenylazo)benzyl carbamate, 1-methylcyclobutyl carbamate, 1-methylcyclohexyl carbamate, 1-methyl-1-cyclopropylmethyl carbamate, 1-methyl-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl carbamate, 1-methyl-1-(*p*-phenylazophenyl)ethyl carbamate, 1-methyl-1-phenylethyl carbamate, 1-methyl-1-(4-pyridyl)ethyl carbamate, phenyl carbamate, *p*-(phenylazo)benzyl carbamate, 2,4,6-tri-*t*-butylphenyl carbamate, 4-(trimethylammonium)benzyl carbamate, and 2,4,6-trimethylbenzyl carbamate.

[00271] Nitrogen protecting groups such as sulfonamide groups (*e.g.*, $-S(=O)_2R^{aa}$) include, but are not limited to, *p*-toluenesulfonamide (Ts), benzenesulfonamide, 2,3,6-trimethyl-4-methoxybenzenesulfonamide (Mtr), 2,4,6-trimethoxybenzenesulfonamide (Mtb), 2,6-dimethyl-4-methoxybenzenesulfonamide (Pme), 2,3,5,6-tetramethyl-4-methoxybenzenesulfonamide (Mte), 4-methoxybenzenesulfonamide (Mbs), 2,4,6-trimethylbenzenesulfonamide (Mts), 2,6-dimethoxy-4-methylbenzenesulfonamide (iMDs), 2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonamide (Pmc), methanesulfonamide (Ms), β -trimethylsilyl ethanesulfonamide (SES), 9-anthracenesulfonamide, 4-(4',8'-dimethoxynaphthylmethyl)benzenesulfonamide (DNMBS), benzylsulfonamide, trifluoromethylsulfonamide, and phenacylsulfonamide.

[00272] Other nitrogen protecting groups include, but are not limited to, phenothiazinyl-(10)-acyl derivative, *N'*-*p*-toluenesulfonylaminoacyl derivative, *N'*-phenylaminothioacyl derivative, *N*-benzoylphenylalanyl derivative, *N*-acetylmethionine

derivative, 4,5-diphenyl-3-oxazolin-2-one, *N*-phthalimide, *N*-dithiasuccinimide (Dts), *N*-2,3-diphenylmaleimide, *N*-2,5-dimethylpyrrole, *N*-1,1,4,4-tetramethyldisilylazacyclopentane adduct (STABASE), 5-substituted 1,3-dimethyl-1,3,5-triazacyclohexan-2-one, 5-substituted 1,3-dibenzyl-1,3,5-triazacyclohexan-2-one, 1-substituted 3,5-dinitro-4-pyridone, *N*-methylamine, *N*-allylamine, *N*-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methylamine (SEM), *N*-3-acetoxypyrrolamine, *N*-(1-isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrroline-3-yl)amine, quaternary ammonium salts, *N*-benzylamine, *N*-di(4-methoxyphenyl)methylamine, *N*-5-dibenzosuberylamine, *N*-triphenylmethylamine (Tr), *N*-[(4-methoxyphenyl)diphenylmethyl]amine (MMTr), *N*-9-phenylfluorenylamine (PhF), *N*-2,7-dichloro-9-fluorenylmethyleneamine, *N*-ferrocenylmethylamino (Fcm), *N*-2-picolylamino *N*'-oxide, *N*-1,1-dimethylthiomethyleneamine, *N*-benzylideneamine, *N*-*p*-methoxybenzylideneamine, *N*-diphenylmethyleneamine, *N*-[(2-pyridyl)mesityl]methyleneamine, *N*-(*N*',*N*'-dimethylaminomethylene)amine, *N,N*'-isopropylidenediamine, *N*-*p*-nitrobenzylideneamine, *N*-salicylideneamine, *N*-5-chlorosalicylideneamine, *N*-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)phenylmethyleneamine, *N*-cyclohexylideneamine, *N*-(5,5-dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)amine, *N*-borane derivative, *N*-diphenylborinic acid derivative, *N*-[phenyl(pentaacylchromium- or tungsten)acyl]amine, *N*-copper chelate, *N*-zinc chelate, *N*-nitroamine, *N*-nitrosoamine, amine *N*-oxide, diphenylphosphinamide (Dpp), dimethylthiophosphinamide (Mpt), diphenylthiophosphinamide (Ppt), dialkyl phosphoramidates, dibenzyl phosphoramidate, diphenyl phosphoramidate, benzenesulfenamide, *o*-nitrobenzenesulfenamide (Nps), 2,4-dinitrobenzenesulfenamide, pentachlorobenzenesulfenamide, 2-nitro-4-methoxybenzenesulfenamide, triphenylmethylsulfenamide, and 3-nitropyridinesulfenamide (Npys).

[00273] In certain embodiments, the substituent present on an oxygen atom is an oxygen protecting group (also referred to as a hydroxyl protecting group). Oxygen protecting groups include, but are not limited to, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, and $-P(=O)(NR^{bb})_2$, wherein R^{aa} , R^{bb} , and R^{cc} are as defined herein. Oxygen protecting groups are well known in the art and include those described in detail in *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, incorporated herein by reference.

[00274] Exemplary oxygen protecting groups include, but are not limited to, methyl, methoxymethyl (MOM), methylthiomethyl (MTM), *t*-butylthiomethyl, (phenyldimethylsilyl)methoxymethyl (SMOM), benzyloxymethyl (BOM), *p*-methoxybenzyloxymethyl (PMBM), (4-methoxyphenoxy)methyl (*p*-AOM), guaiacolmethyl (GUM), *t*-butoxymethyl, 4-pentenylloxymethyl (POM), siloxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl (MEM), 2,2,2-trichloroethoxymethyl, bis(2-chloroethoxy)methyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEMOR), tetrahydropyranyl (THP), 3-bromotetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-methoxycyclohexyl, 4-methoxytetrahydropyranyl (MTHP), 4-methoxytetrahydrothiopyranyl, 4-methoxytetrahydrothiopyranyl S,S-dioxide, 1-[(2-chloro-4-methyl)phenyl]-4-methoxypiperidin-4-yl (CTMP), 1,4-dioxan-2-yl, tetrahydrofuran-yl, tetrahydrothiofuran-yl, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl, 1-ethoxyethyl, 1-(2-chloroethoxy)ethyl, 1-methyl-1-methoxyethyl, 1-methyl-1-benzyloxyethyl, 1-methyl-1-benzyloxy-2-fluoroethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-trimethylsilyl-ethyl, 2-(phenylselenyl)ethyl, *t*-butyl, allyl, *p*-chlorophenyl, *p*-methoxyphenyl, 2,4-dinitrophenyl, benzyl (Bn), *p*-methoxybenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-halobenzyl, 2,6-dichlorobenzyl, *p*-cyanobenzyl, *p*-phenylbenzyl, 2-picolyl, 4-picolyl, 3-methyl-2-picolyl *N*-oxido, diphenylmethyl, *p,p'*-dinitrobenzhydryl, 5-dibenzosuberonyl, triphenylmethyl, α -naphthyl-diphenylmethyl, *p*-methoxyphenyl-diphenylmethyl, di(*p*-methoxyphenyl)phenylmethyl, tri(*p*-methoxyphenyl)methyl, 4-(4'-bromophenacyloxyphenyl)diphenylmethyl, 4,4',4''-tris(4,5-dichlorophthalimidophenyl)methyl, 4,4',4''-tris(levulinoyloxyphenyl)methyl, 4,4',4''-tris(benzoyloxyphenyl)methyl, 3-(imidazol-1-yl)bis(4',4''-dimethoxyphenyl)methyl, 1,1-bis(4-methoxyphenyl)-1'-pyrenylmethyl, 9-anthryl, 9-(9-phenyl)xanthenyl, 9-(9-phenyl-10-oxo)anthryl, 1,3-benzodisulfuran-2-yl, benzisothiazolyl S,S-dioxido, trimethylsilyl (TMS), triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl (TIPS), dimethylisopropylsilyl (IPDMS), diethylisopropylsilyl (DEIPS), dimethylhexylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl (TBDMS), *t*-butyldiphenylsilyl (TBDPS), tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl, diphenylmethylsilyl (DPMS), *t*-butylmethoxyphenylsilyl (TBMPS), formate, benzoylformate, acetate, chloroacetate, dichloroacetate, trichloroacetate, trifluoroacetate, methoxyacetate, triphenylmethoxyacetate, phenoxyacetate, *p*-chlorophenoxyacetate, 3-phenylpropionate, 4-oxopentanoate (levulinate), 4,4-(ethylenedithio)pentanoate (levulinoyldithioacetal), pivaloate, adamantate, crotonate, 4-methoxycrotonate, benzoate, *p*-phenylbenzoate, 2,4,6-trimethylbenzoate (mesitoate), alkyl methyl carbonate, 9-

fluorenylmethyl carbonate (Fmoc), alkyl ethyl carbonate, alkyl 2,2,2-trichloroethyl carbonate (Troc), 2-(trimethylsilyl)ethyl carbonate (TMSEC), 2-(phenylsulfonyl) ethyl carbonate (Psec), 2-(triphenylphosphonio) ethyl carbonate (Peoc), alkyl isobutyl carbonate, alkyl vinyl carbonate, alkyl allyl carbonate, alkyl *p*-nitrophenyl carbonate, alkyl benzyl carbonate, alkyl *p*-methoxybenzyl carbonate, alkyl 3,4-dimethoxybenzyl carbonate, alkyl *o*-nitrobenzyl carbonate, alkyl *p*-nitrobenzyl carbonate, alkyl *S*-benzyl thiocarbonate, 4-ethoxy-1-naphthyl carbonate, methyl dithiocarbonate, 2-iodobenzoate, 4-azidobutyrate, 4-nitro-4-methylpentanoate, *o*-(dibromomethyl)benzoate, 2-formylbenzenesulfonate, 2-(methylthiomethoxy)ethyl, 4-(methylthiomethoxy)butyrate, 2-(methylthiomethoxymethyl)benzoate, 2,6-dichloro-4-methylphenoxyacetate, 2,6-dichloro-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxyacetate, 2,4-bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxyacetate, chlorodiphenylacetate, isobutyrate, monosuccinoate, (*E*)-2-methyl-2-butenate, *o*-(methoxyacyl)benzoate, α -naphthoate, nitrate, alkyl *N,N,N',N'*-tetramethylphosphorodiamidate, alkyl *N*-phenylcarbamate, borate, dimethylphosphinothioyl, alkyl 2,4-dinitrophenylsulfenate, sulfate, methanesulfonate (mesylate), benzylsulfonate, and tosylate (Ts).

[00275] In certain embodiments, the substituent present on a sulfur atom is an sulfur protecting group (also referred to as a thiol protecting group). Sulfur protecting groups include, but are not limited to, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, and $-P(=O)(NR^{bb})_2$, wherein R^{aa} , R^{bb} , and R^{cc} are as defined herein. Sulfur protecting groups are well known in the art and include those described in detail in *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, incorporated herein by reference.

Other definitions

[00276] “Pharmaceutically acceptable salt” refers to a salt of a compound of the invention that is pharmaceutically acceptable and that possesses the desired pharmacological activity of the parent compound. In particular, such salts are non-toxic may be inorganic or organic acid addition salts and base addition salts. Specifically, such salts include: (1) acid addition salts, formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like; or formed with organic acids such as acetic acid, propionic acid, hexanoic acid, cyclopentanepropionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, lactic acid, malonic acid, succinic acid, malic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric

acid, citric acid, benzoic acid, 3-(4-hydroxybenzoyl) benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, 1,2-ethane-disulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, 4-chlorobenzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 4-toluenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, 4-methylbicyclo[2.2.2]-oct-2-ene-1-carboxylic acid, glucoheptonic acid, 3-phenylpropionic acid, trimethylacetic acid, tertiary butylacetic acid, lauryl sulfuric acid, gluconic acid, glutamic acid, hydroxynaphthoic acid, salicylic acid, stearic acid, muconic acid, and the like; or (2) salts formed when an acidic proton present in the parent compound either is replaced by a metal ion, *e.g.*, an alkali metal ion, an alkaline earth ion, or an aluminum ion; or coordinates with an organic base such as ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, N-methylglucamine and the like. Salts further include, by way of example only, sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium, tetraalkylammonium, and the like; and when the compound contains a basic functionality, salts of non toxic organic or inorganic acids, such as hydrochloride, hydrobromide, tartrate, mesylate, acetate, maleate, oxalate and the like. The term “pharmaceutically acceptable cation” refers to an acceptable cationic counter-ion of an acidic functional group. Such cations are exemplified by sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium, tetraalkylammonium cations, and the like (see, *e.g.*, Berge, et al., J. Pharm. Sci. 66(1): 1-79 (Jan.’77)).

[00277] “Pharmaceutically acceptable vehicle” refers to a diluent, adjuvant, excipient or carrier with which a compound of the invention is administered.

“Pharmaceutically acceptable metabolically cleavable group” refers to a group which is cleaved *in vivo* to yield the parent molecule of the structural Formula indicated herein.

[00278] “Prodrugs” refers to compounds, including derivatives of the compounds of the invention, which have cleavable groups and become by solvolysis or under physiological conditions a compound of the invention that are pharmaceutically active *in vivo*.

[00279] “Solvate” refers to forms of the compound that are associated with a solvent or water (also referred to as “hydrate”), usually by a solvolysis reaction. This physical association includes hydrogen bonding. Conventional solvents include water, ethanol, acetic acid and the like. The compounds of the invention may be prepared *e.g.* in crystalline or liquid form and may be solvated or hydrated. Suitable solvates include pharmaceutically acceptable solvates, such as hydrates, and further include both stoichiometric solvates and non-stoichiometric solvates. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the

crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolable solvates.

Representative solvates include hydrates, ethanolates and methanolates.

[00280] A "subject" to which administration is contemplated includes, but is not limited to, humans (*i.e.*, a male or female of any age group, *e.g.*, a pediatric subject (*e.g.*, infant, child, adolescent) or adult subject (*e.g.*, young adult, middle-aged adult or senior adult)) and/or a non-human animal, *e.g.*, a mammal such as primates (*e.g.*, cynomolgus monkeys, rhesus monkeys), cattle, pigs, horses, sheep, goats, rodents, cats, and/or dogs. In certain embodiments, the subject is a human. In certain embodiments, the subject is a non-human animal. The terms "human", "patient" and "subject" are used interchangeably herein.

[00281] As used herein the term "enantiomerically pure" or "pure enantiomer" denotes that the compound comprises more than 95% by weight. In alternative embodiments, when specified, the term may refer to more than 96% by weight, more than 97% by weight, more than 98% by weight, more than 98.5% by weight, more than 99% by weight, more than 99.2% by weight, more than 99.5% by weight, more than 99.6% by weight, more than 99.7% by weight, more than 99.8% by weight or more than 99.9% by weight, of the enantiomer. The weights are based upon total weight of all enantiomers or stereoisomers of the compound.

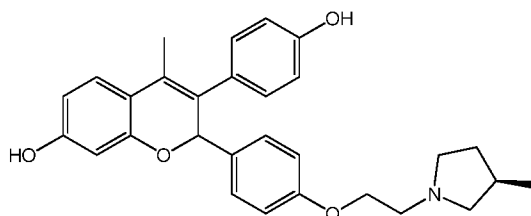
[00282] As used herein and unless otherwise indicated, the term "enantiomerically pure R-compound" refers to at least 95% by weight R-compound and at most about 5% by weight S-compound. In alternative embodiments, when specified, the term can refer to at least about 99% by weight R-compound and at most about 1% by weight S-compound or at least about 99.9% by weight R-compound or at most about 0.1% by weight S-compound. In certain embodiments, the weights are based upon total weight of compound.

[00283] As used herein and unless otherwise indicated, the term "enantiomerically pure S-compound" or "S-compound" refers to at least about 95% by weight S-compound and at most about 5% by weight R-compound. In alternative embodiments, when specified, the term can refer to at least about 99% by weight S-compound and at most about 1% by weight R-compound or at least about 99.9% by weight S-compound and at most about 0.1% by weight R-compound. In certain embodiments, the weights are based upon total weight of compound.

[00284] These and other exemplary substituents are described in more detail in the Detailed Description, Examples, and claims. The invention is not intended to be limited in any manner by the above exemplary listing of substituents.

WHAT IS CLAIMED IS:

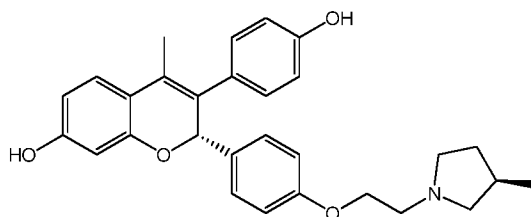
1. The compound 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol, which has the chemical structure:



OP-1038

or a salt thereof.

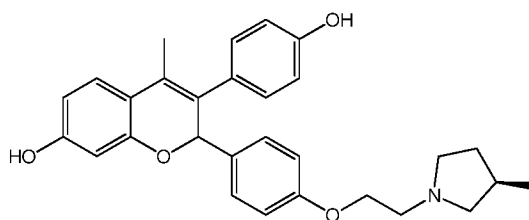
2. The compound (2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol which has the chemical structure:



OP-1074

or a salt thereof.

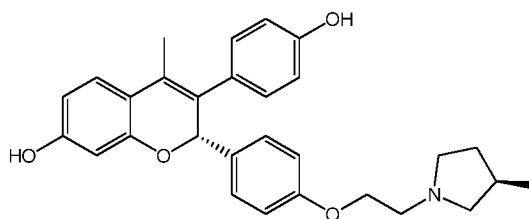
3. The compound 3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol, which has the chemical structure:



OP-1038

in the form of a solvate, hydrate, or N-oxide.

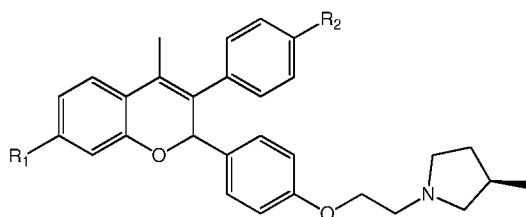
4. The compound (2S)-3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4-{2-[(3R)-3-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-2H-chromen-7-ol, which has the chemical structure:



OP-1074

in the form of a solvate, hydrate, or N-oxide.

5. The compound of claim 1 wherein the salt is pharmaceutically acceptable.
6. The compound of claim 2 wherein the salt is pharmaceutically acceptable.
7. The compound of claim 1 which is not in the form of a salt.
8. The compound of claim 2 which is not in the form of a salt.
9. A compound of the structure:



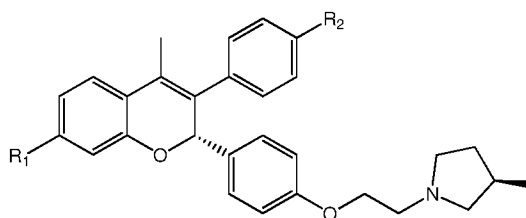
wherein R^1 and R^2 are independently either:

- (ii) R^9 which is independently selected from H, halogen (Cl, Br, I or F), natural or non-naturally occurring amino acid (bound through either the $OC(O)-$ or $C(O)O-$ (an ester) or the amino (through either $-C(O)-N-$ or $-N-C(O)-$ (an amide linkage)), R^{10} , $-OR^{10}$, or $-SR^{10}$

where R^{10} is $-C(=O)R^{C1}$, $-C(=O)OR^{C1}$, $-C(=O)SR^{C1}$, $-C(=O)N(R^{C1})_2$; or polyethylene glycol, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; $-S(=O)_2R^{C1}$, $-S(=O)_2OR^{C1}$, $-S(=O)R^{C1}$, $-S(=O)OR^{C1}$, $-P(=O)_2R^{C1}$, $-P(=O)_2OR^{C1}$, $-P(=O)(OR^{C1})_2$, $-P(=O)(R^{C1})_2$, or $-P(R^{C1})(OR^{C1})$; or oxygen attached to an oxygen protecting group (to produce OH on administration), sulfur attached to a sulfur protecting group (to produce SH or a disulfide on administration), or nitrogen attached to a nitrogen protecting group (to produce $-NH-$ on administration); and R^{C1} can be independently selected from hydrogen, polyethylene glycol, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl, or two R^{C1} groups are joined to form an substituted or unsubstituted heterocyclic ring.

or its pharmaceutically acceptable salt.

10. A compound of the structure:



wherein R^1 and R^2 are independently either:

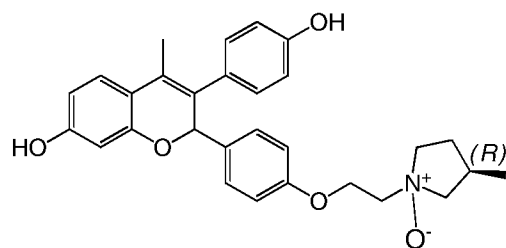
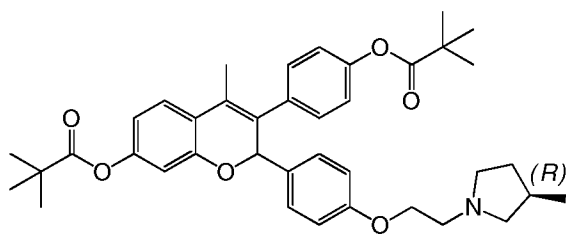
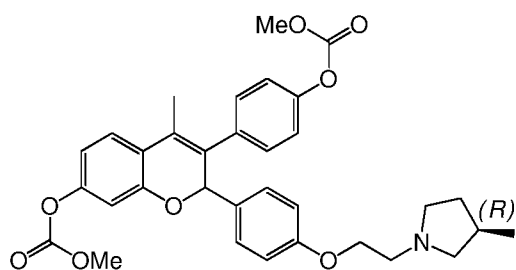
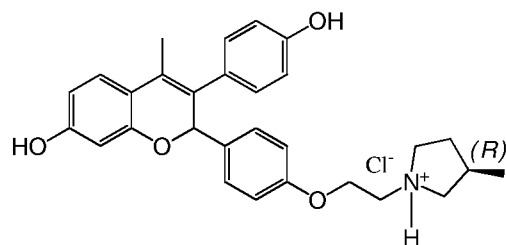
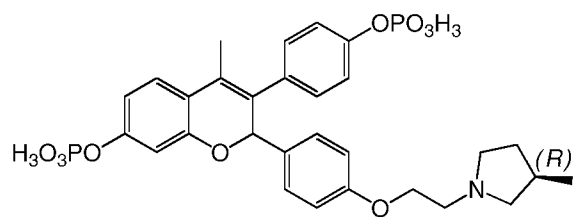
R^9 which is independently selected from H, halogen (Cl, Br, I or F), natural or non-naturally occurring amino acid (bound through either the $OC(O)-$ or $C(O)O-$ (an ester) or the amino (through either $-C(O)-N-$ or $-N-C(O)-$ (an amide linkage)), R^{10} , $-OR^{10}$, or $-SR^{10}$

where R^{10} is $-C(=O)R^{C1}$, $-C(=O)OR^{C1}$, $-C(=O)SR^{C1}$, $-C(=O)N(R^{C1})_2$; or polyethylene glycol, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl; $-S(=O)_2R^{C1}$, $-S(=O)_2OR^{C1}$, $-S(=O)R^{C1}$, $-S(=O)OR^{C1}$, $-P(=O)_2R^{C1}$, $-P(=O)_2OR^{C1}$, $-P(=O)(OR^{C1})_2$, $-P(=O)(R^{C1})_2$, or $-P(R^{C1})(OR^{C1})$; or oxygen attached to an oxygen protecting group (to produce OH on administration), sulfur attached to a sulfur protecting group (to produce SH or a disulfide on administration), or nitrogen attached to a nitrogen protecting group (to produce $-NH-$ on administration); and R^{C1} can be independently selected from hydrogen, polyethylene glycol, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted carbocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl, or two R^{C1} groups are joined to form an substituted or unsubstituted heterocyclic ring.

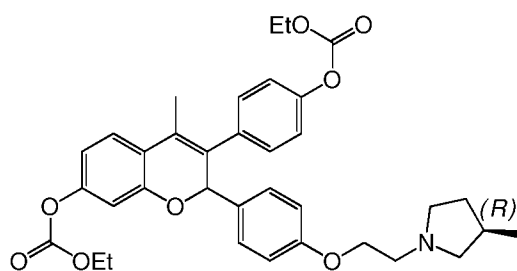
or its pharmaceutically acceptable salt.

11. The compound of claim 9, wherein R_1 and R_2 are $-OR_9$.
12. The compound of claim 10, wherein R_1 and R_2 are $-OR_9$.
13. The compound of claim 9, wherein R_1 is hydrogen.
14. The compound of claim 10, wherein R_1 is hydrogen.
15. The compound of claim 11, wherein $-OR_9$ is $C(O)alkyl$.
16. The compound of claim 12, wherein $-OR_9$ is $C(O)alkyl$.
17. The compound of claim 11, wherein $-OR_9$ is $C(O)aryl$.
18. The compound of claim 12, wherein $-OR_9$ is $C(O)aryl$.
19. The compound of claim 11, wherein $-OR_9$ is OPO_3H_3 .
20. The compound of claim 12, wherein $-OR_9$ is OPO_3H_3 .
21. The compound of claim 9, selected from

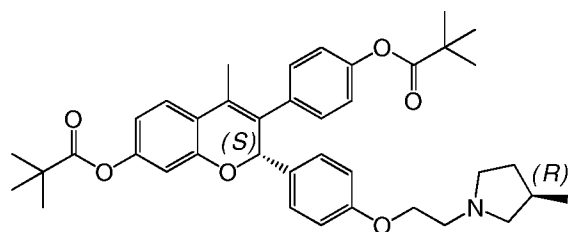
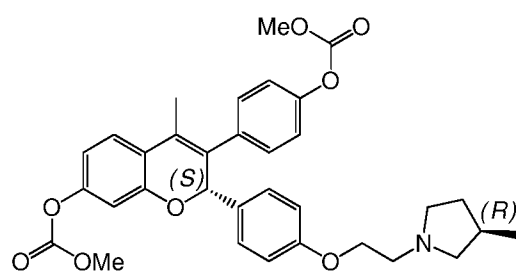
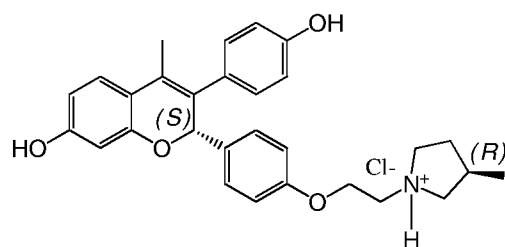
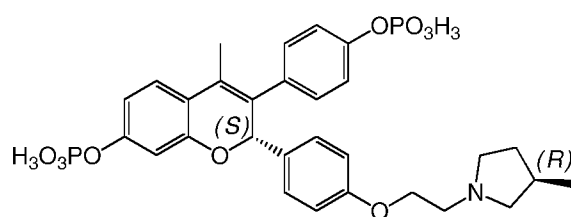
95



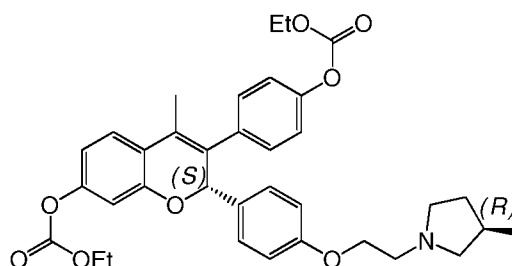
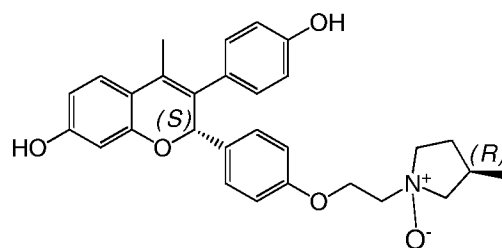
96



22. The compound of claim 10, selected from



97



23. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound of claim 1 in a pharmaceutically acceptable carrier.
24. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound of claim 2 in a pharmaceutically acceptable carrier.
25. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound of claim 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, or 19 in a pharmaceutically acceptable carrier.
26. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound of claim 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 or 20 in a pharmaceutically acceptable carrier.
27. The pharmaceutical composition of Claim 21 wherein the carrier is suitable for oral delivery.
28. The pharmaceutical composition of claim 22 wherein the carrier is suitable for oral delivery.
29. A method for treating a disorder mediated by the estrogen receptor in a patient, which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 1, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier
30. A method for treating a disorder mediated by the estrogen receptor in a patient, which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 2, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

31. A method for treating a disorder mediated by the estrogen receptor in a patient, which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, or 19, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier
32. A method for treating a disorder mediated by the estrogen receptor in a patient, which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of claim 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 or 20, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.
33. The method of claim 27, wherein the disorder is breast cancer.
34. The method of claim 28, wherein the disorder is breast cancer.
35. The method of claim 29, wherein the disorder is breast cancer.
36. The method of claim 30, wherein the disorder is breast cancer.
37. The method of claim 27, wherein the disorder is selected from the group consisting of ovarian, endometrial, or vaginal cancer, endometriosis or lung cancer.
38. The method of claim 28, wherein the disorder is selected from the group consisting of ovarian, endometrial, or vaginal cancer, endometriosis or lung cancer.
39. The compound of claim 1 for use in medical therapy.
40. The compound of claim 2 for use in medical therapy.
41. The compound of claim 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, or 19, for use in medical therapy.
42. The compound of claim 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 or 20, for use in medical therapy.
43. The method of claim 29, further comprising administering the compound in combination or alternation with another anti-cancer agent for the treatment of cancer.
44. The method of claim 30, further comprising administering the compound in combination or alternation with another anti-cancer agent for the treatment of cancer.
45. The method of claim 31, further comprising administering the compound in combination or alternation with another anti-cancer agent for the treatment of cancer.
46. The method of claim 32, further comprising administering the compound in combination or alternation with another anti-cancer agent for the treatment of cancer.
47. The method of claim 29, further comprising administering the compound in combination or alternation with estrogen or a partial estrogen receptor antagonist for the treatment of a postmenopausal disorder.
48. The method of claim 30, further comprising administering the compound in combination or alternation with estrogen or a partial estrogen receptor antagonist for the treatment of a postmenopausal disorder.

49. The method of claim 31, further comprising administering the compound in combination or alternation with estrogen or a partial estrogen receptor antagonist for the treatment of a postmenopausal disorder another anti-cancer agent.
50. The method of claim 32, further comprising administering the compound in combination or alternation with estrogen or a partial estrogen receptor antagonist for the treatment of a postmenopausal disorder.

1/18

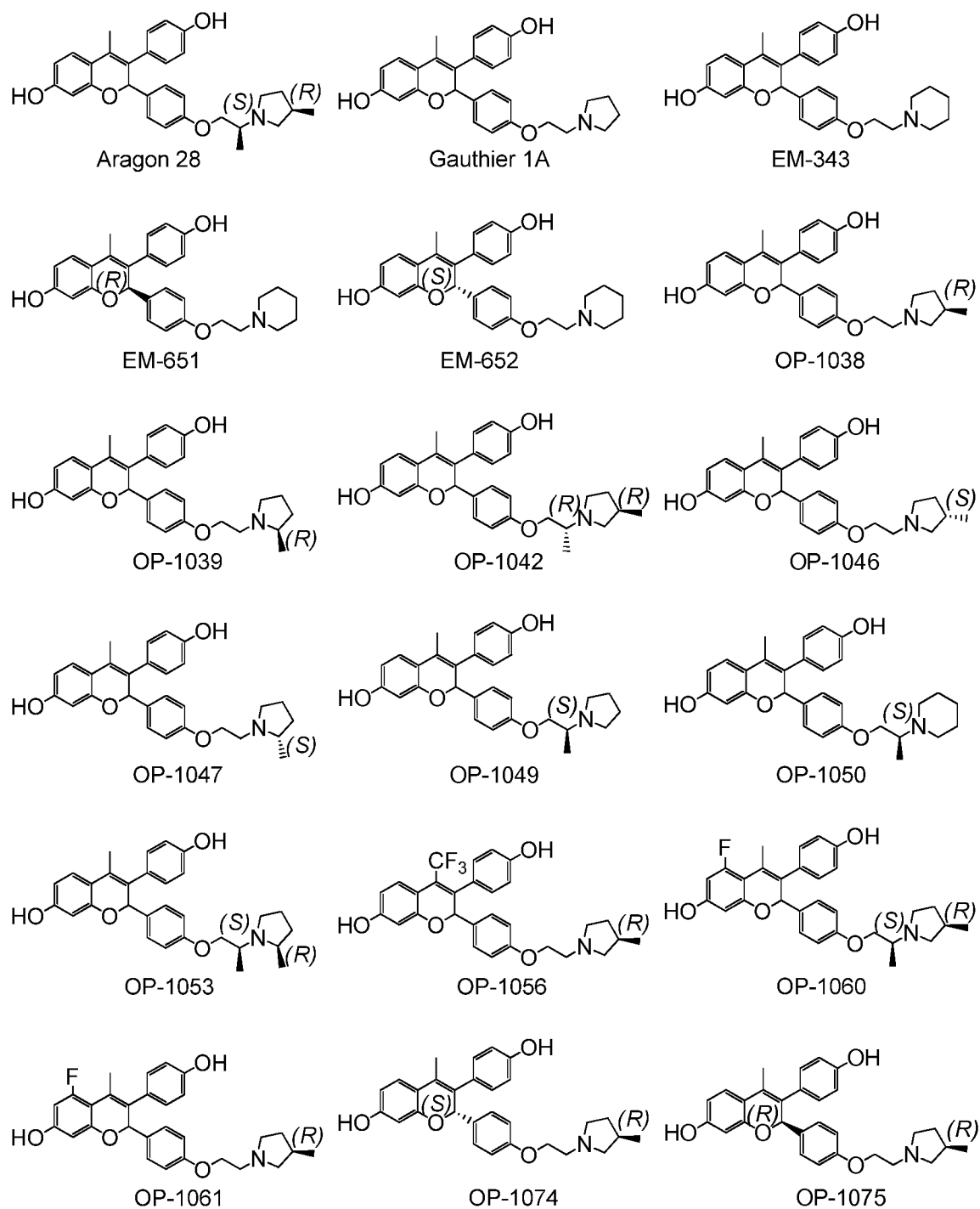


FIG. 1A

2/18

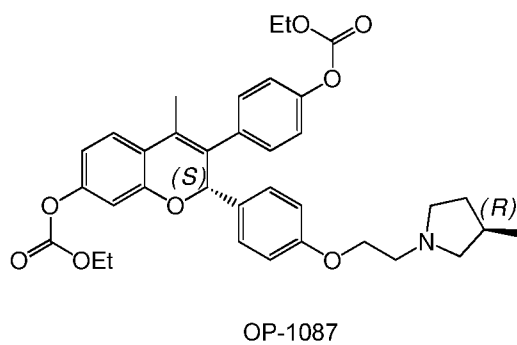
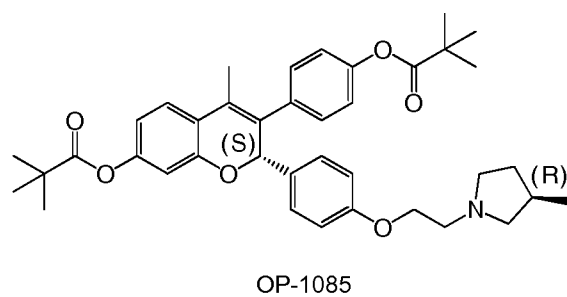
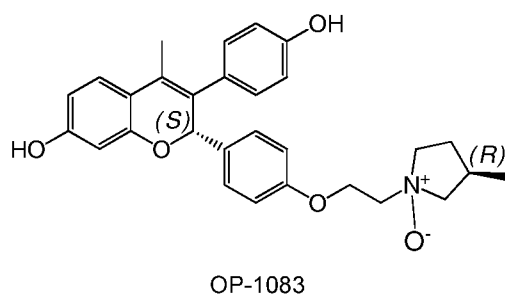
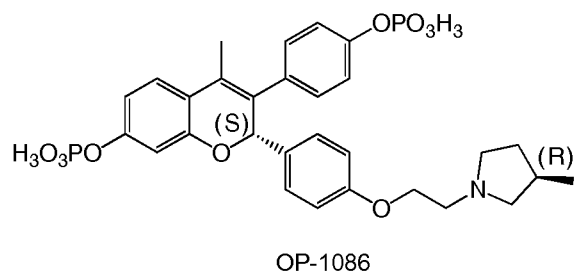
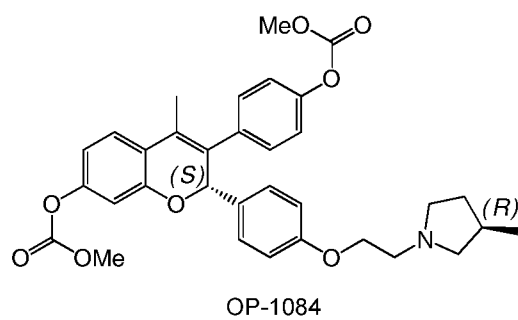
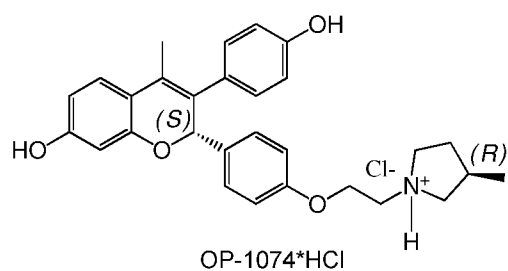
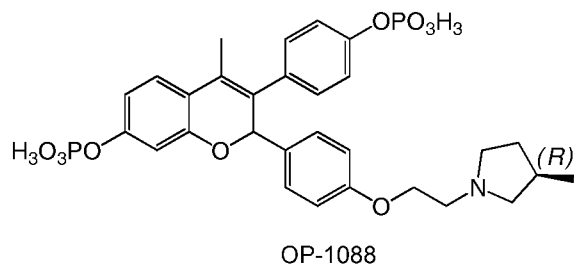


FIG. 1B

3/18

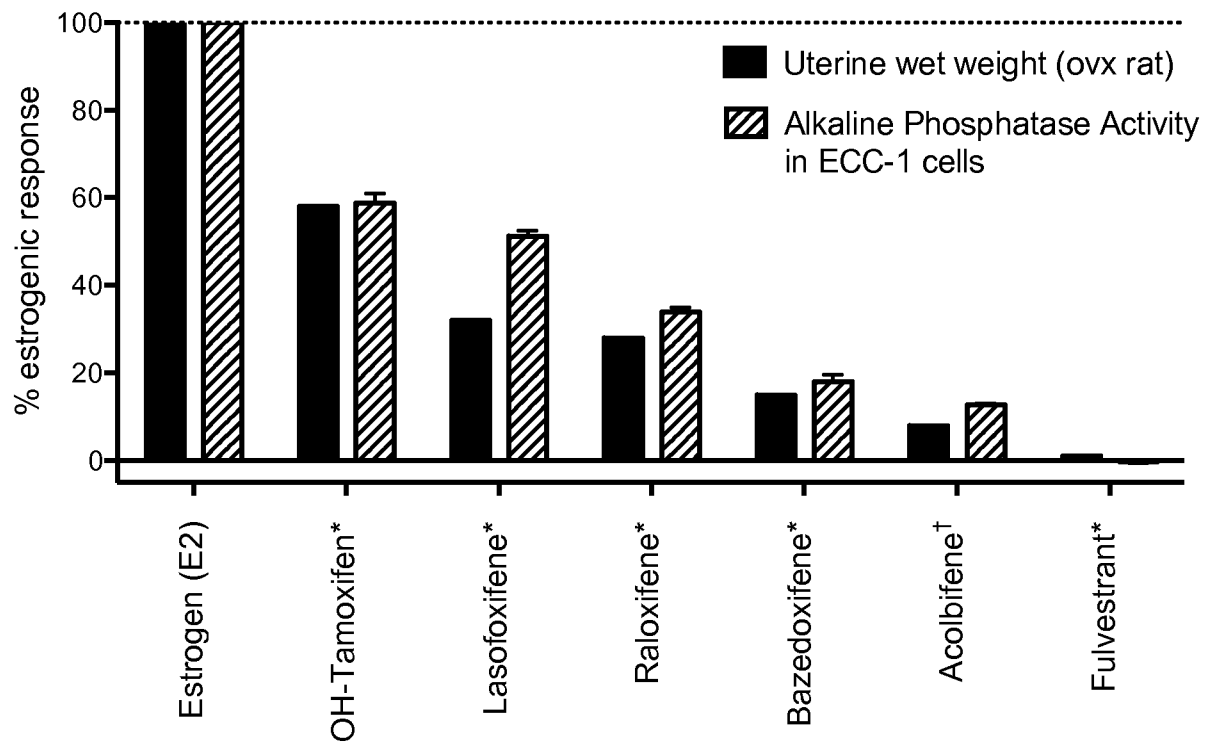


FIG. 2

4/18

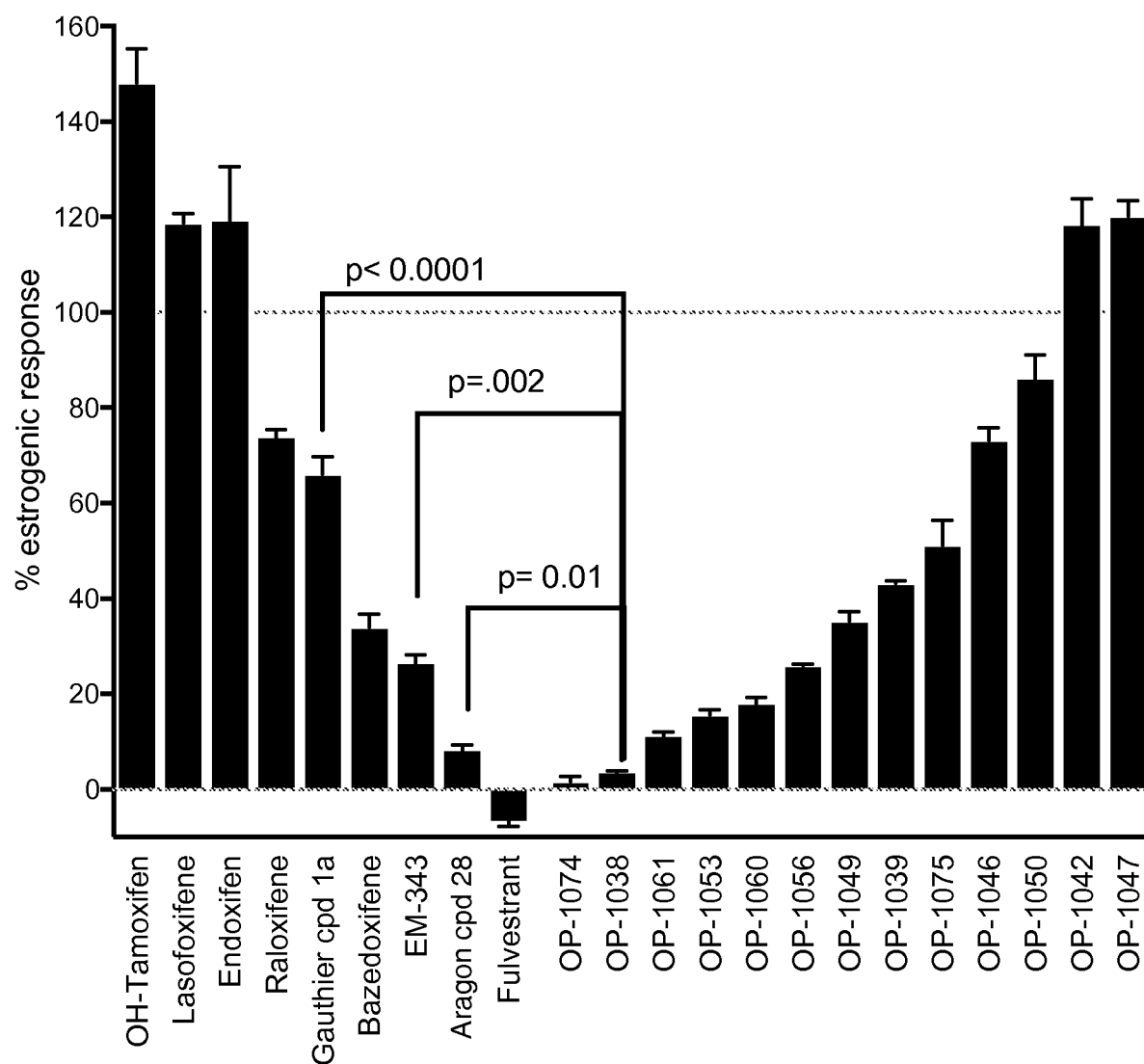


FIG. 3

5/18

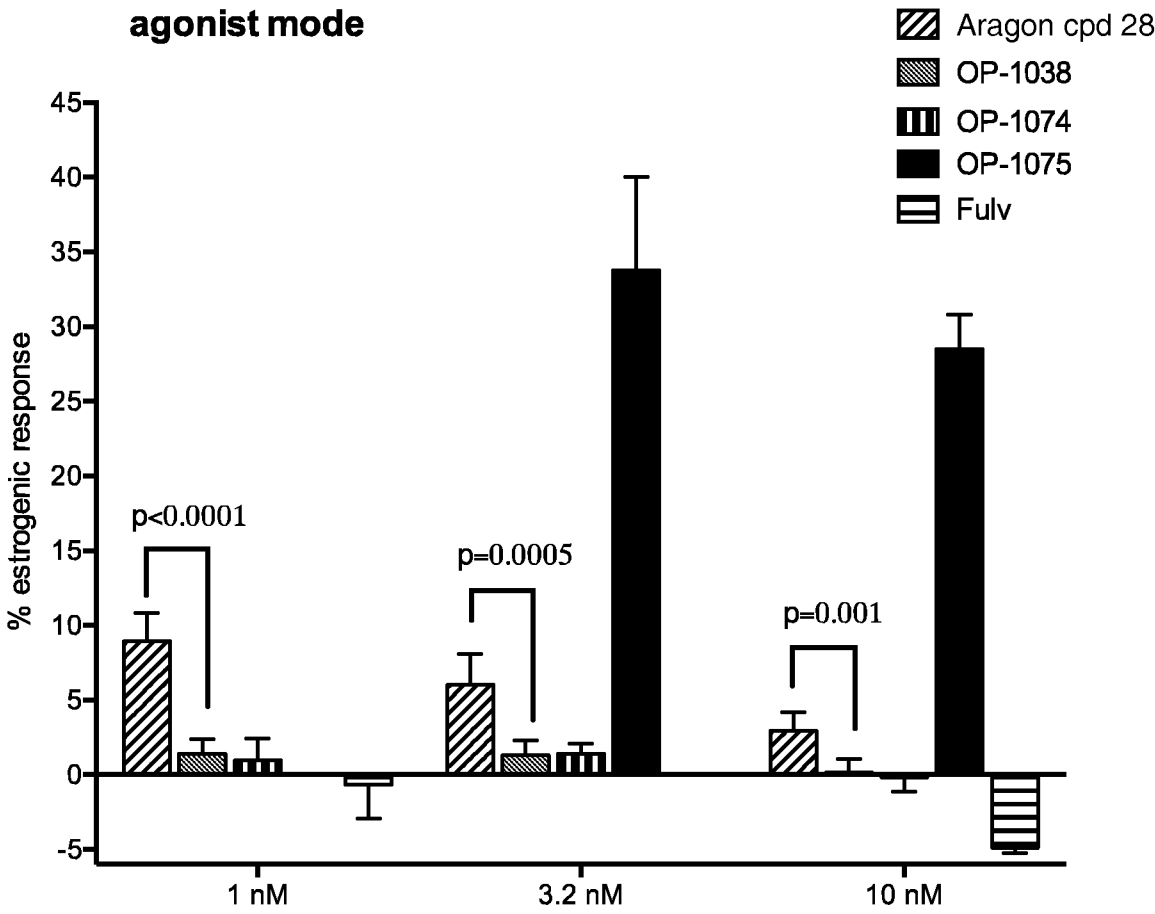


FIG. 4

6/18

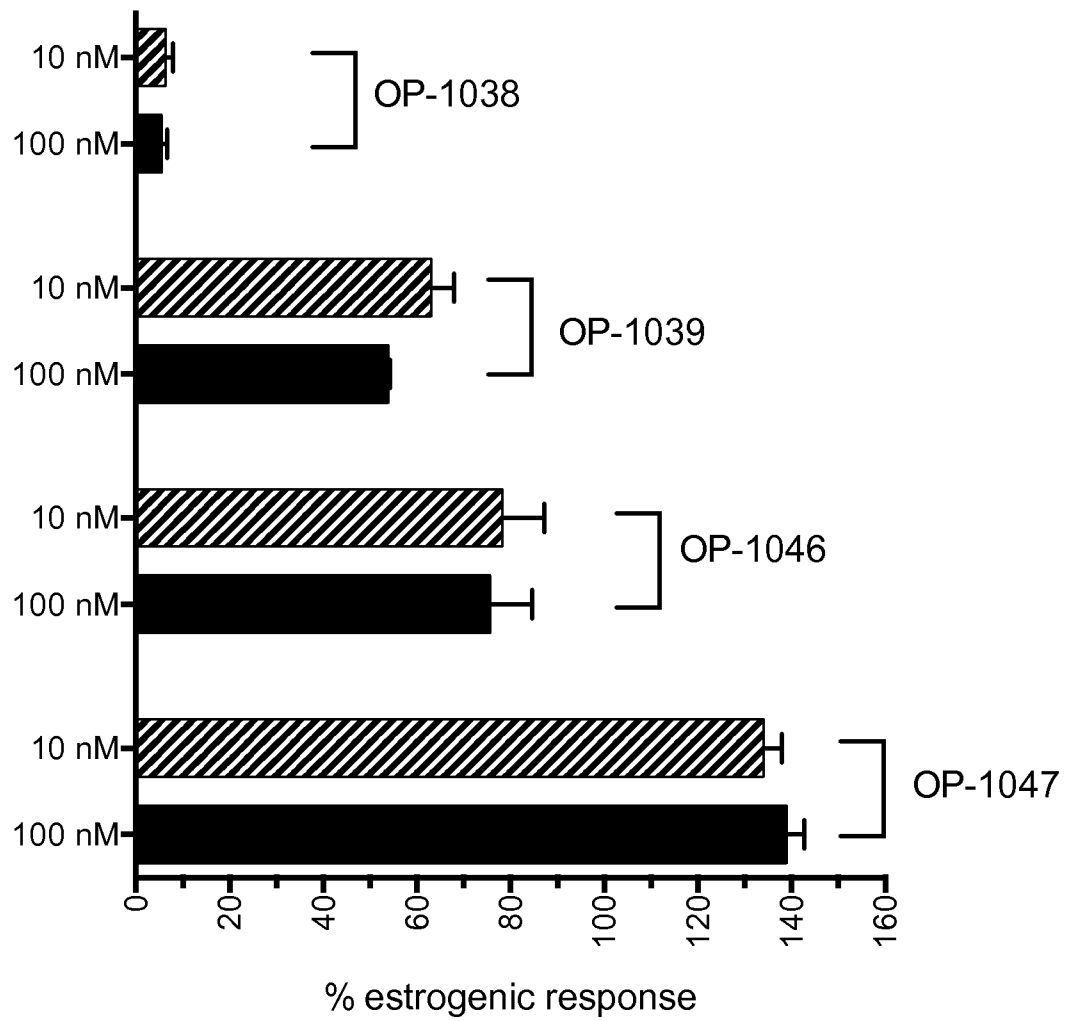


FIG. 5

7/18

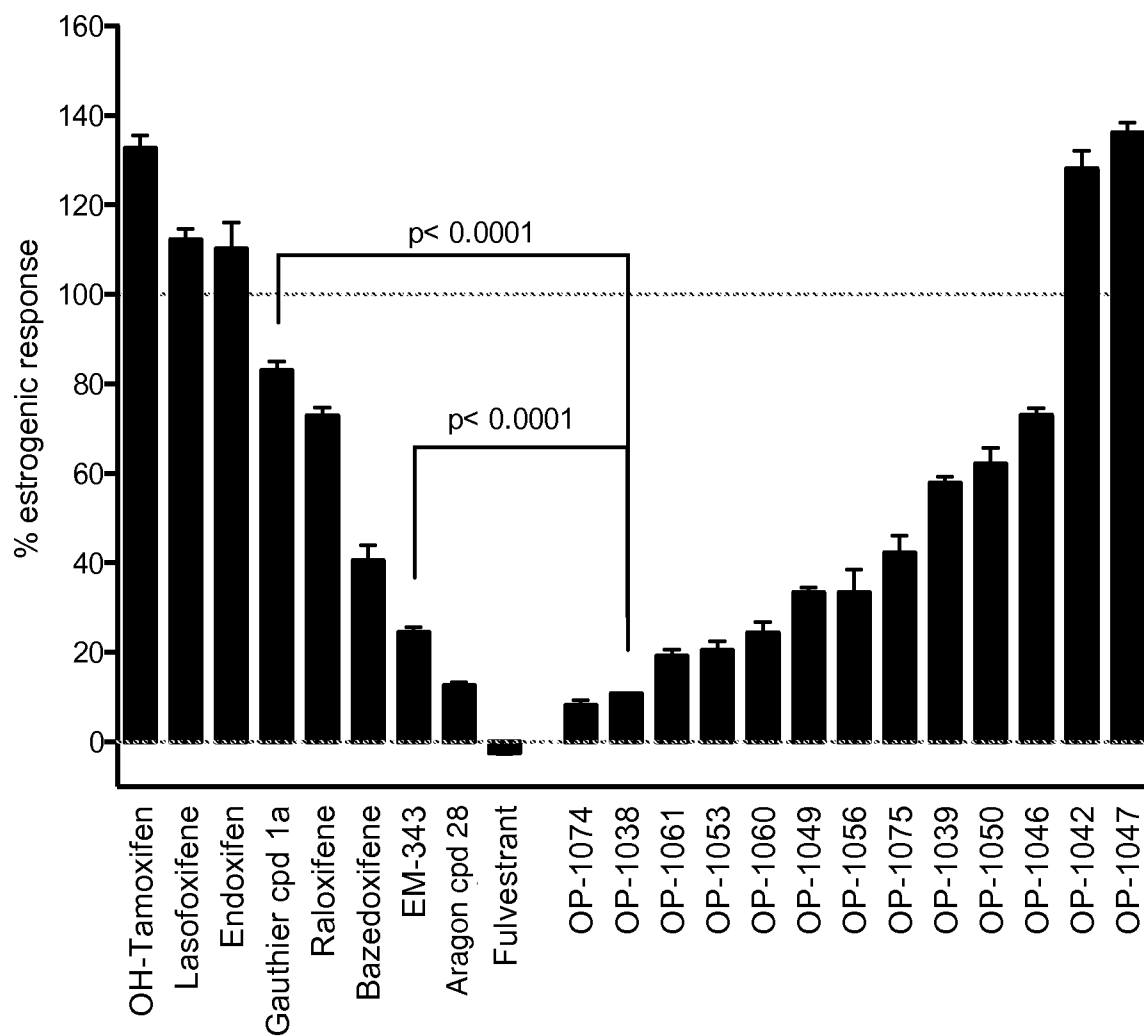


FIG. 6A

8/18

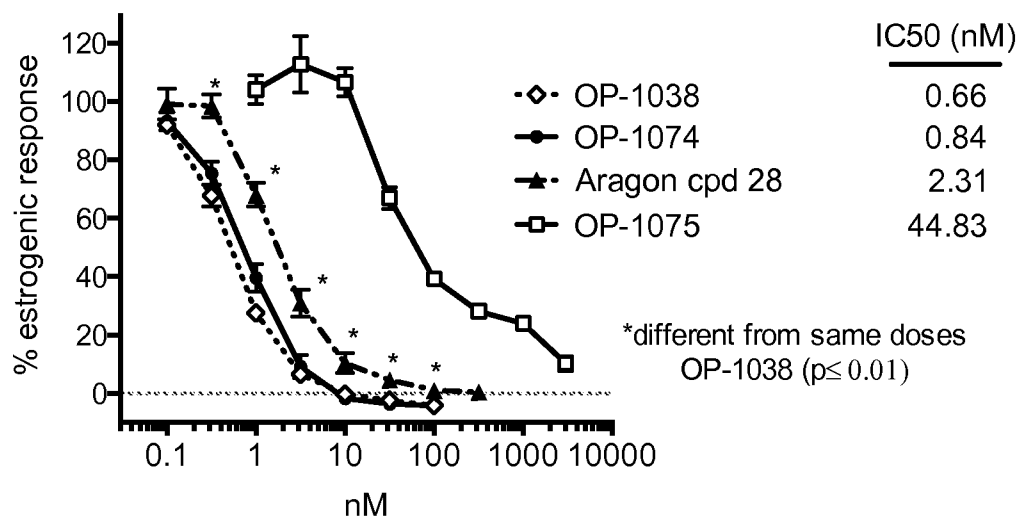


FIG. 6B

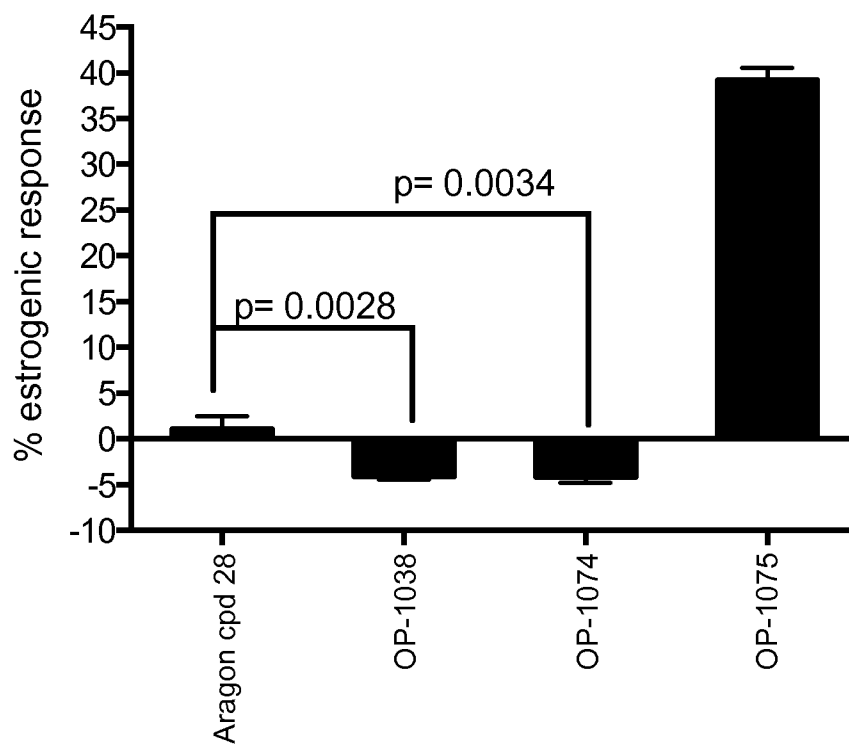


FIG. 6C

9/18

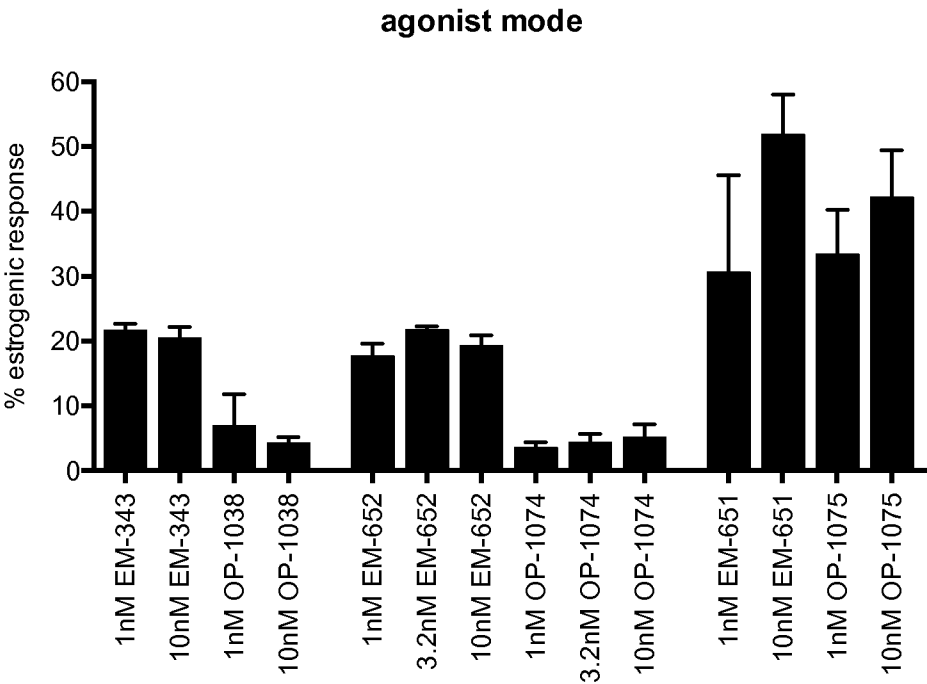


FIG. 7A

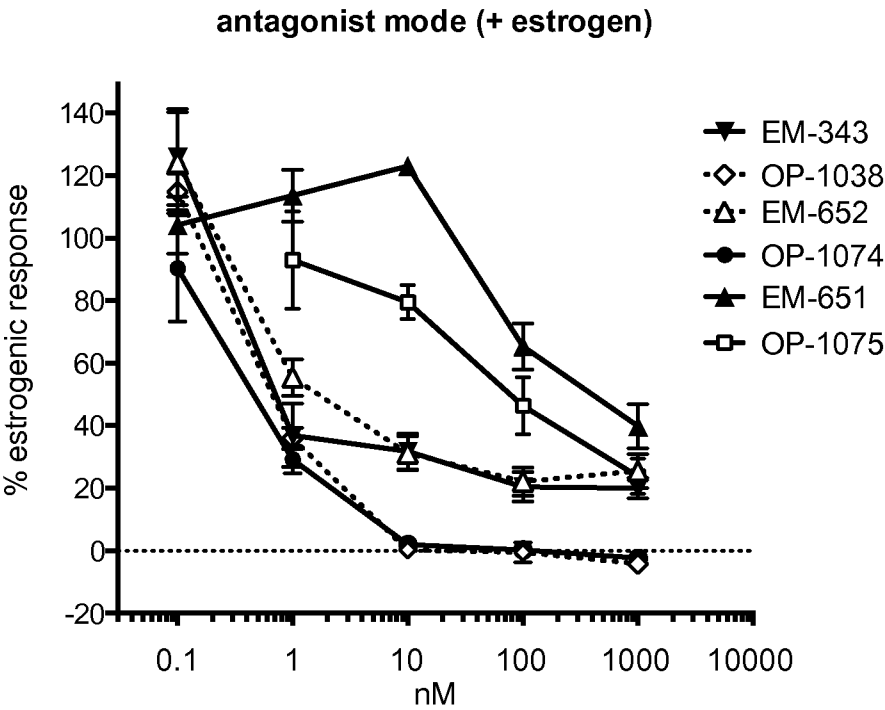


FIG. 7B

10/18

agonist mode

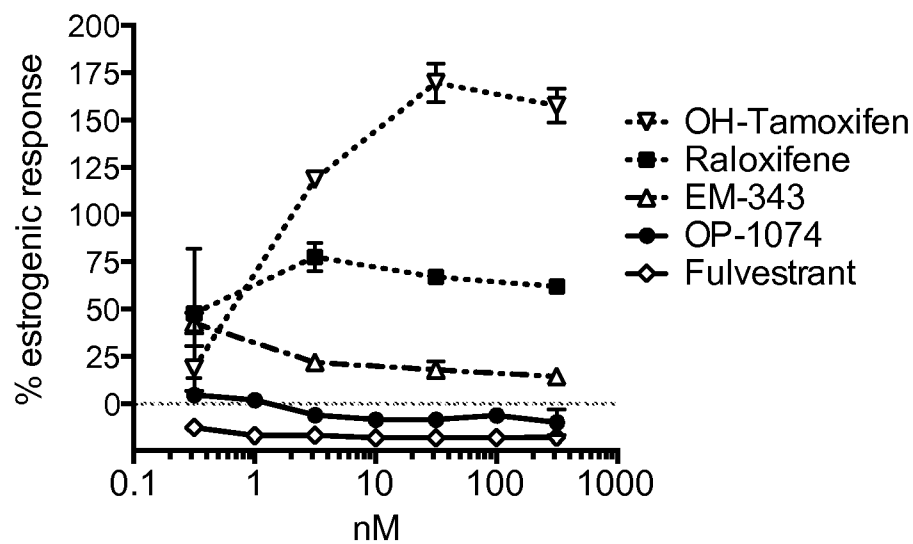


FIG. 8A

antagonist mode (+ estrogen)

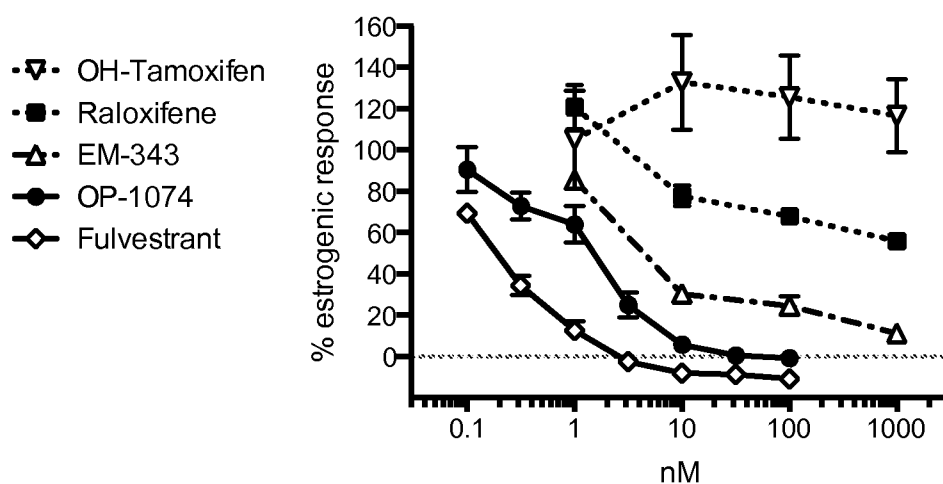


FIG. 8B

agonist mode

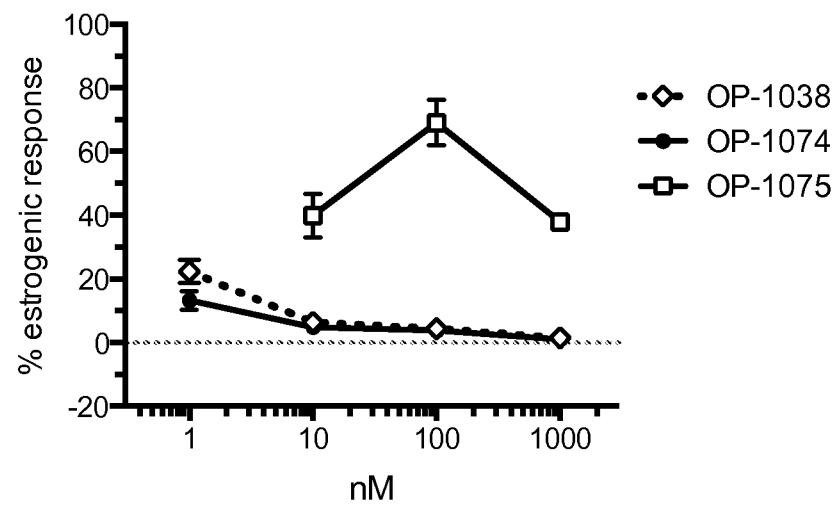


FIG. 8C

antagonist mode (+ estrogen)

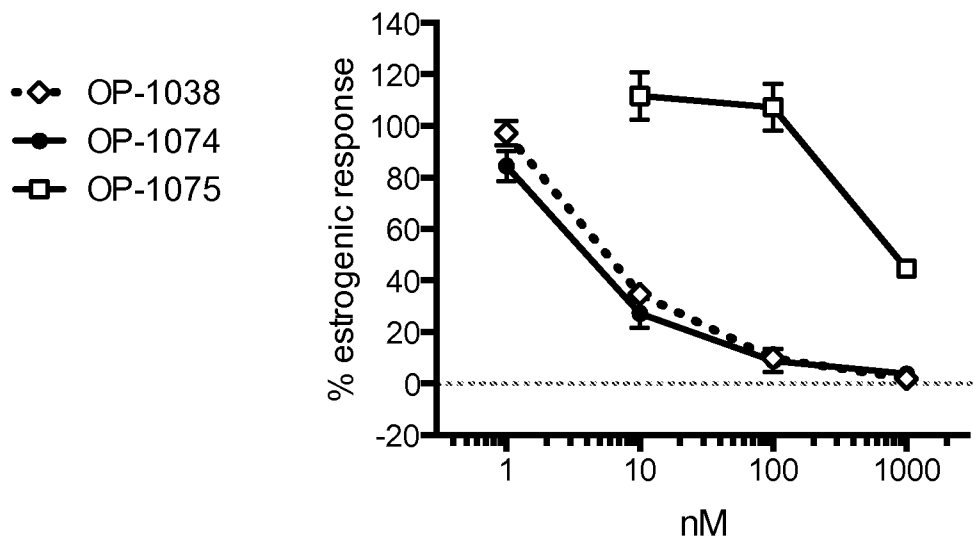


FIG. 8D

12/18

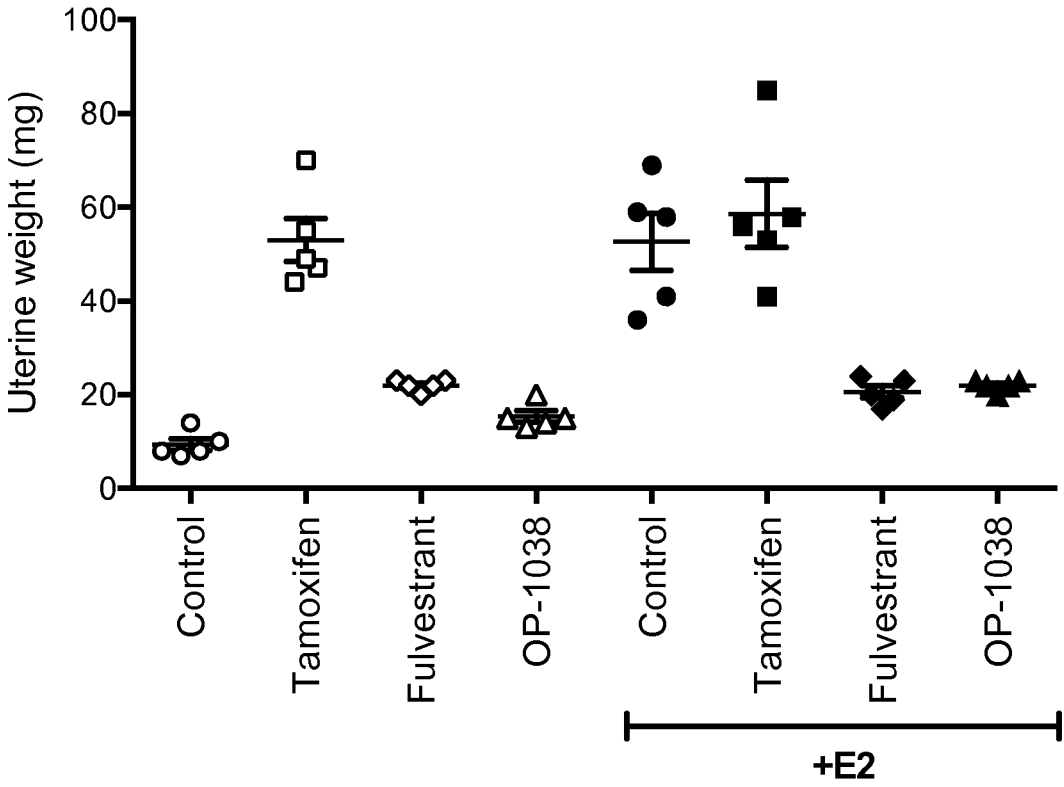


FIG. 9

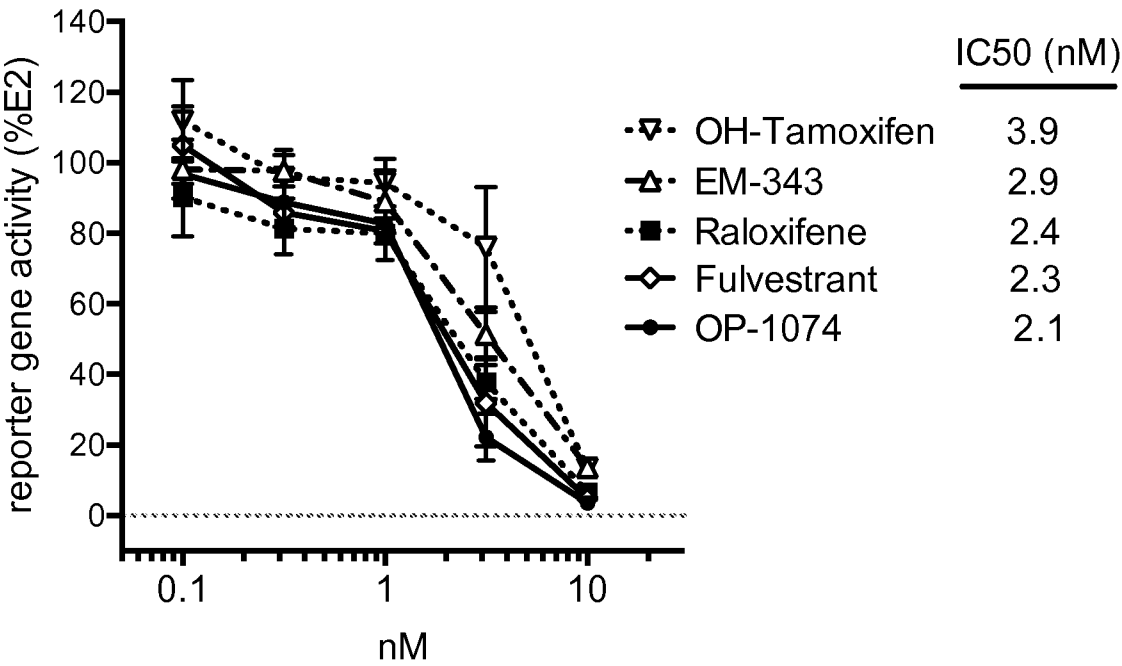


FIG. 10A

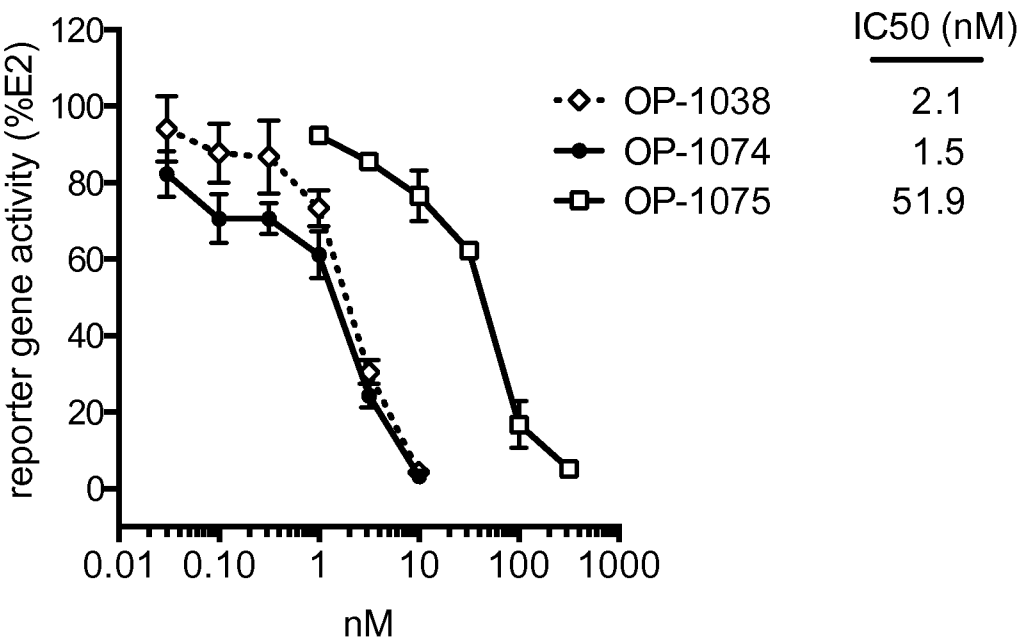


FIG. 10B

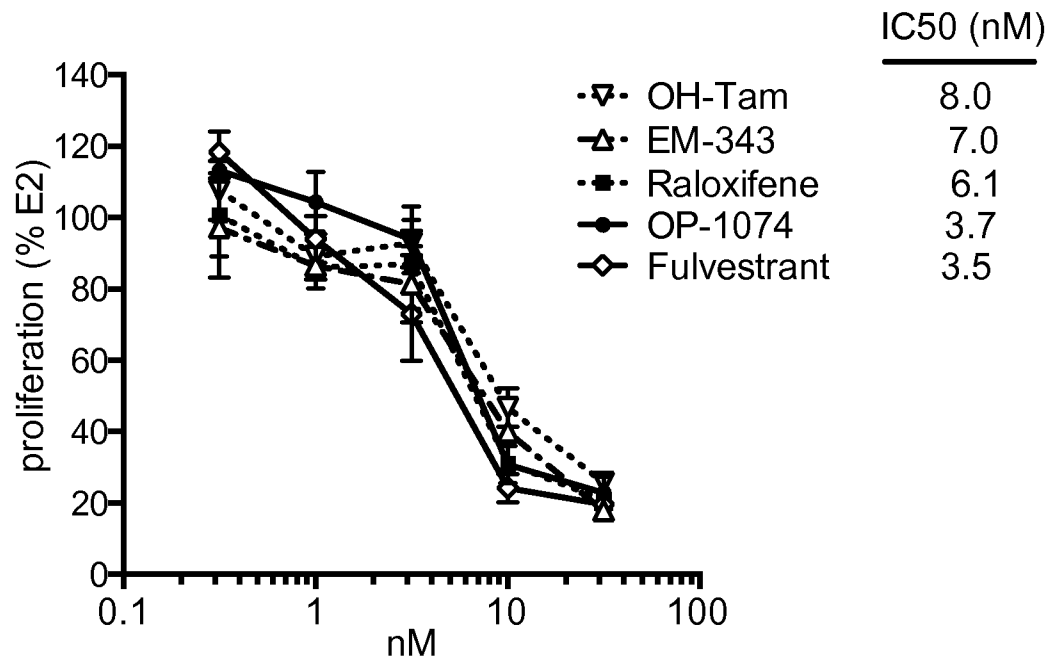


FIG. 11A

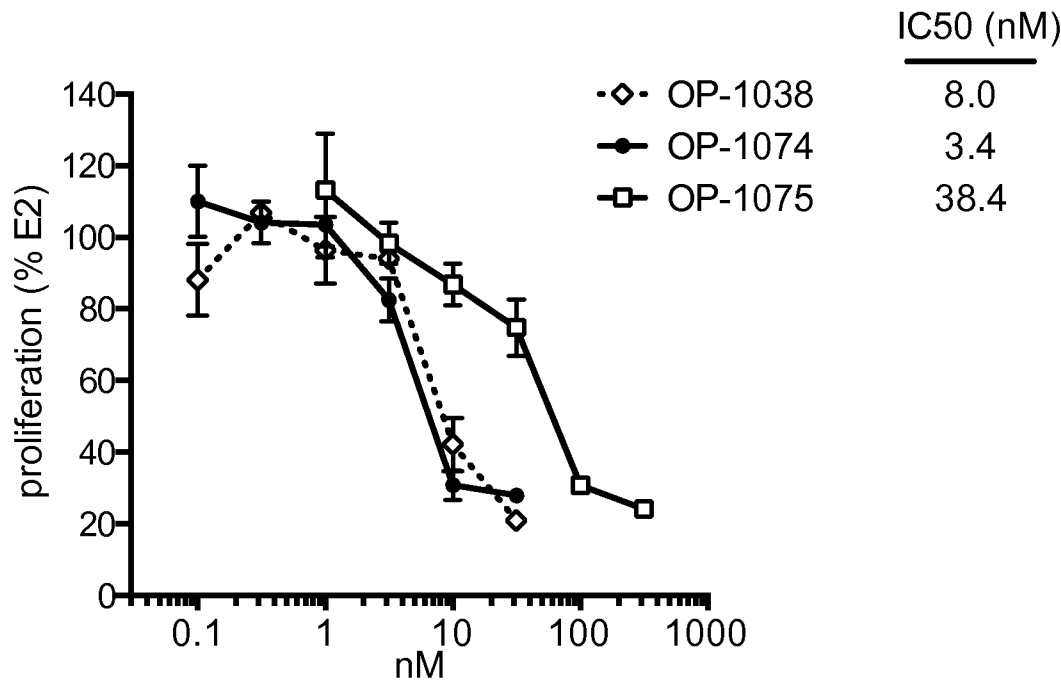


FIG. 11B

MCF7-cells:

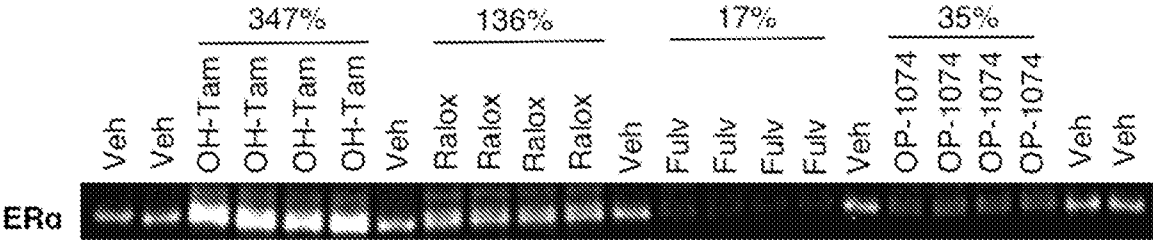
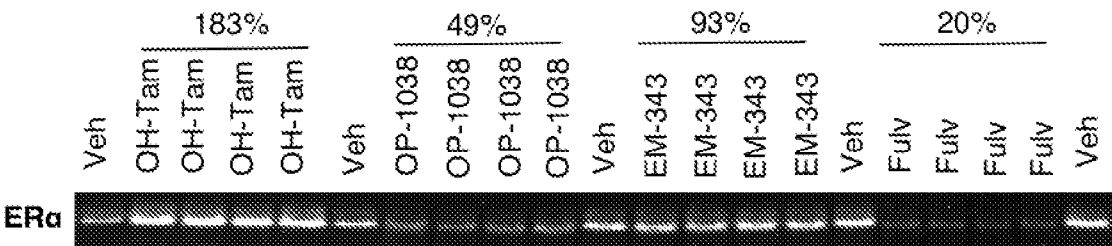


FIG. 12A

MCF-7 cells:



ECC-1 cells:

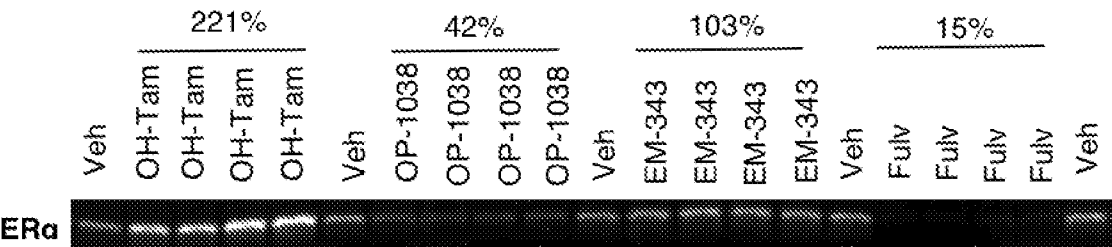
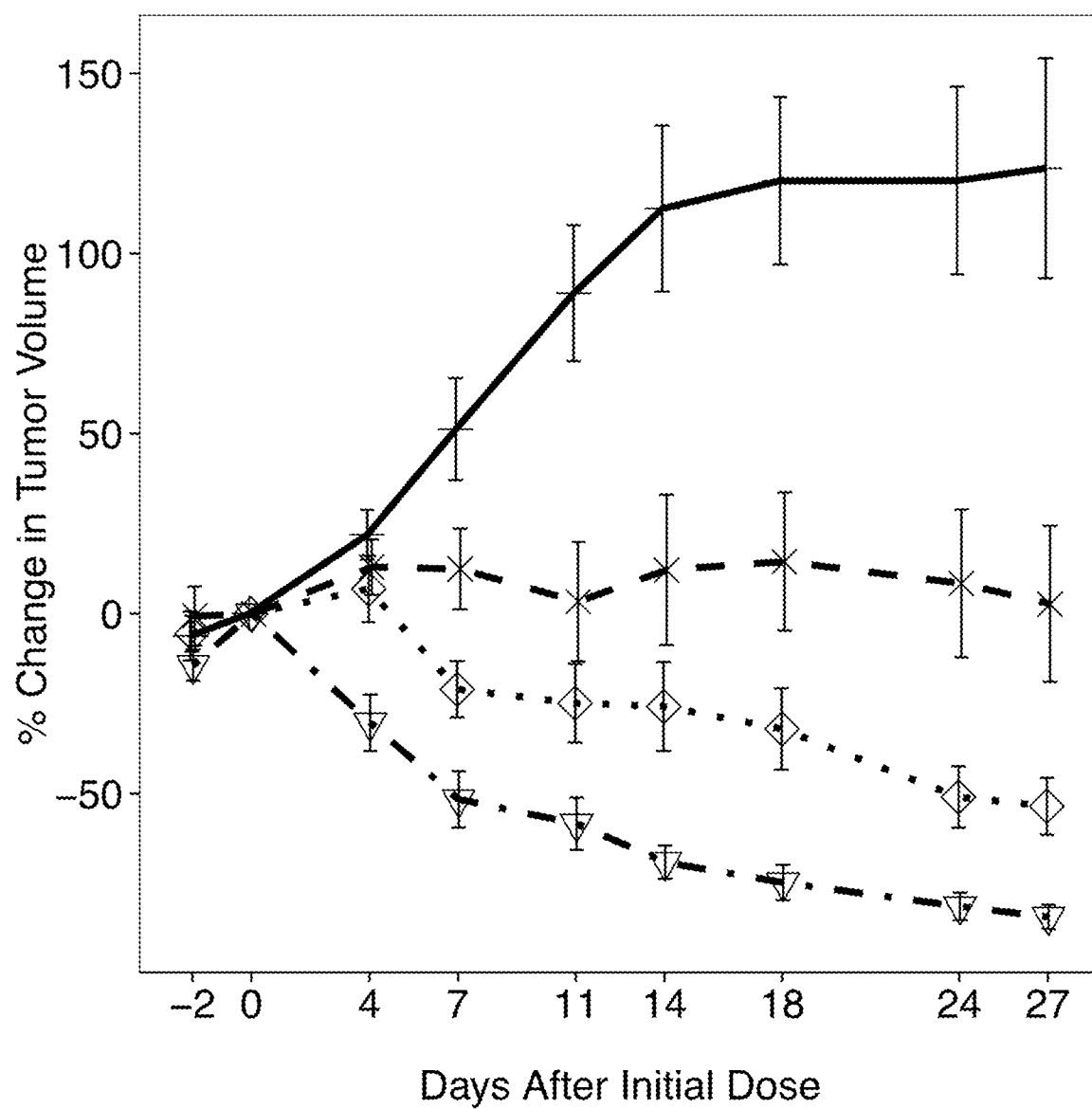


FIG. 12B

16/18

**Treatment**

- + Control
- x Tam (oral, 100 mg/kg q.d.)
- ◇ Fulv (s.c., 100 mg/kg q.d.)
- ▽ OP-1074 (oral, 100 mg/kg b.i.d.)

FIG. 13A

17/18

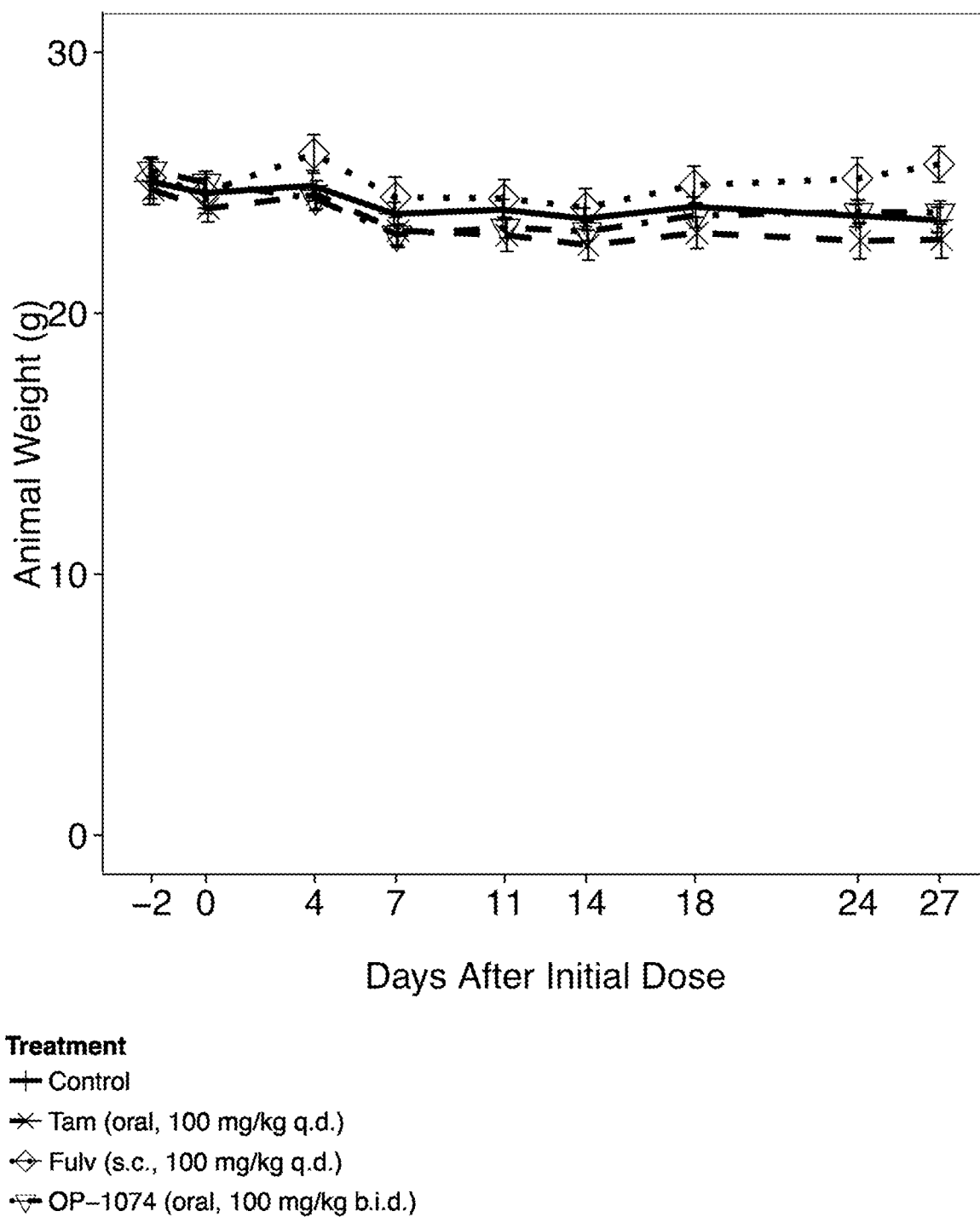


FIG. 13B

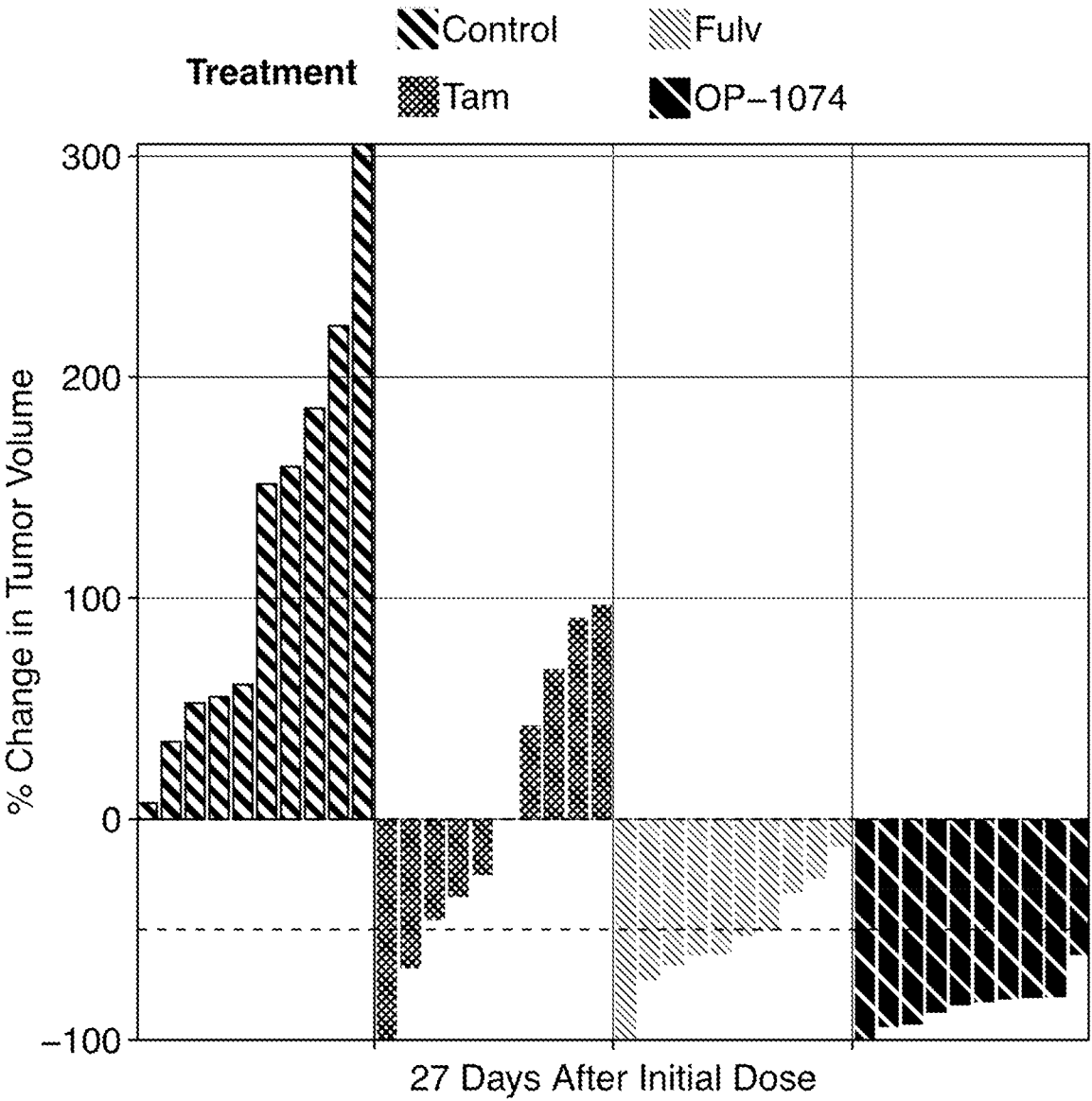


FIG. 13C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/70168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C07D 311/00 (2013.01)

USPC - 549/401

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC - 549/401 (see search terms below)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

USPC - 549/398 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatBase keywords: benzopyrans, antiestrogenic, addition salts, pyrrolidine, optical isomers, pure antiestrogens, antagonists, oral administration, treating, estrogen-dependent disease, breast cancer, endometriosis, estrogen receptor, crystal structure, ligand-binding domain, binding site, benzopyran derivatives, N-oxides, combination therapy, tamox

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,844,336 B2 (KUENZER et al.) 18 January 2005 (18.01.2005), col 1, ln 5-59; col 1, ln 66 - col 2, ln 4; col 2, ln 9-11; col 3, ln 10-17; col 4, ln 34, 36-42; col 7, ln 41-42; col 9, ln 44-57; col 10, ln 3-5, 7-19, 37-39; col 10, ln 66 - col 11, ln 5; col 12, ln 6-10.	1-50
Y	RUFF et al., Estrogen receptor transcription and transactivation: Structure-function relationship in DNA- and ligand-binding domains of estrogen receptors, Breast Cancer Res. 2(5), pp 1-7 [pp 353-359], 2000, pg 3 - pg 5. Downloaded at http://breast-cancer-research.com/content/2/5/353	1-50
Y	US 2009/0082467 A1 (FISCH) 26 March 2009 (26.03.2009), para [0015]; [0017].	3-4 and 7-8
Y	WO 03/041654 A2 (SIRBASKU) 22 May 2003 (22.05.2003), pg 7, ln 13-26; pg 10, ln 27 - pg 11, ln 4.	43-46

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2013 (28.01.2013)

Date of mailing of the international search report

26 FEB 2013

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

**COMPUESTOS NOVEDOSOS DE BENZOPIRANO, COMPOSICIONES
Y USOS DE LOS MISMOS**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud reclama prioridad a la solicitud provisional de E.U.A. No. 61/576,890, presentada el 16 de diciembre de 2011, los contenidos de la cual se incorporan a la presente por referencia.

10

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención está en el campo de farmacéuticos y es en particular compuestos de benzopirano novedosos, y sales, profármacos y derivados de los mismos y sus usos médicos, incluyendo como moduladores receptores de estrógeno y para condiciones médicas lo que beneficiaría de un fármaco anti-estrogénico y composiciones farmacéuticas de las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

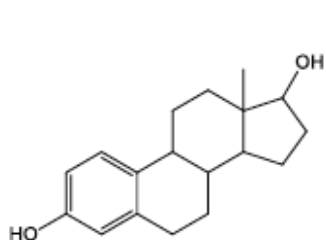
20

Los moduladores receptores de estrógeno son una clase de compuestos que actúan en el receptor de estrógeno. Estos compuestos pueden ser agonistas puros (estrógeno mimético), antagonistas puros, o agonistas-antagonistas mixtos (algunas veces referidos como Moduladores Receptores de Estrógeno Selectivo

(SERMs)). Por ejemplo, estradiol (A) es un agonista puro, Fulvestrant (B) es un antagonista completo, y tamoxifeno (C) y raloxifeno (D) son SERMs.

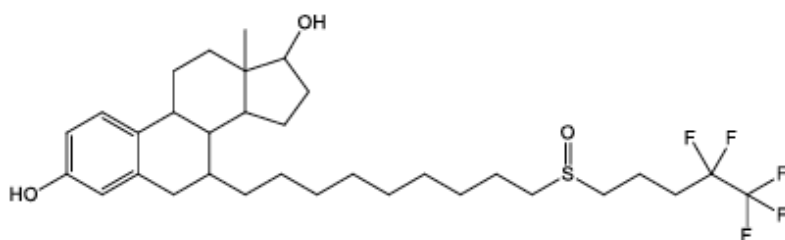
La mayoría de los cánceres de mama expresan receptores de estrógeno (ER), y su crecimiento es impulsado por la acción de estrógeno en sus receptores, principalmente en ER alfa. Este tipo de cáncer es tratado con un antagonista de estrógeno, el cual compite con estrógeno para unirse al receptor, pero no lo activa, previniendo crecimiento impulsado por estrógeno. Anti-estrógenos parciales como raloxifeno y tamoxifeno retienen algunos efectos como estrógeno, incluyendo una estimulación como estrógeno de crecimiento uterino, y también, en algunos casos, una acción de tipo estrógeno durante el progreso del cáncer de mama que en realidad estimula el crecimiento de tumor. En contraste, fulvestrant, un anti-estrógeno completo, está libre de acción como estrógeno en el útero y es efectivo en tumores resistentes a tamoxifeno. Un estudio reciente también sugiere que fulvestrant es sustancialmente superior al inhibidor anastrozol de aromatasa en tratar cáncer de mama metastásico (Robertson y otros J Clin Oncol (2009) 27(27):4530-5).

Estradiol es una hormona estrogénica femenina que ocurre de manera natural. Raloxifeno fue descrito por Eli Lilly en 1981 (patente de E.U.A. No. 4,418,068; 5,478,847; 5,393,763; y 5,457,117) para la prevención de cáncer de mama y tratamiento de osteoporosis. Fulvestrant fue descrito por Imperial Chemical Industries (ICI) en 1983 (patente de E.U.A. No. 4,659,516, venció en 2007 con una



estradiol

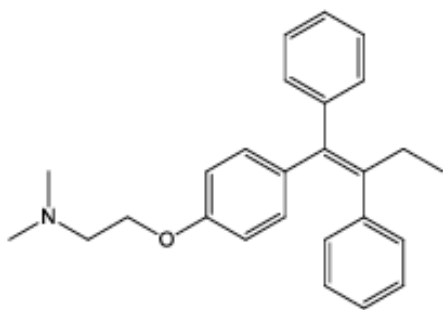
A



fulvestrant

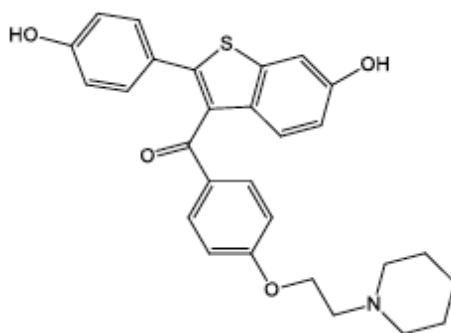
B

10



tamoxifeno

C



raloxifeno

D

15 El grado de anti-estrogenicidad a menudo es probado al
exponer roedores hembra, inmaduros (preferiblemente
ovariectomizados) para probar dosis del compuesto tanto en

ausencia (modo agonista) como presencia (modo antagonista) de estrógeno. Tamoxifeno y otros anti-estrógenos parciales estimulan la ganancia de peso en el modo agonista y sólo en parte ganancia de peso uterino impulsado por estrógeno de bloque en el modo antagonista. Fulvestrant y otros anti-estrógenos completos no estimulan ganancia de peso uterino en el modo agonista y ganancia de peso impulsada por estrógeno completamente de bloque en el modo antagonista. La inducción de expresión de fosfatasa alcalina regulada por estrógeno en crecimiento celular de cáncer uterino humano en cultivo se puede usar para distinguir anti-estrogenicidad parcial y completa y se correlaciona bien con el ensayo de ganancia de peso de roedores.

Tamoxifeno y fulvestrant ambos inhiben proliferación celular de cáncer de mama humano cultivada provocada por estrógeno. Sin embargo, fulvestrant inhibe de manera más completa la proliferación al ser provocada con factores de crecimiento, en especial de la familia de factor de crecimiento de insulina/tipo insulina. De esta manera, la inhibición de proliferación celular de cáncer de mama impulsada por factor de crecimiento y el efecto sobre peso uterino proveen dos ensayos que pueden distinguir entre anti-estrógenos completos y parciales.

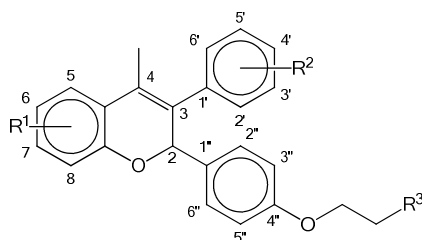
La unión a tamoxifeno estabiliza el receptor de estrógeno mientras que fulvestrant y anti-estrógenos químicamente relacionados, tales como ICI-164384 y RU-58668, causan degradación del receptor de estrógeno. (Dodge y otros, J. Bone

Miner. Res., 8 (Supl. 1, S278 (1993); Wakeling, Breast Cancer Res. Treat. 25, 1 (1993); Baer y otros, Calcified Tissue Int., 55, 338 (1994)). Sin embargo, algunos compuestos, como GW-5638 (Wu y otros, Mol Cell., 18, 413 (2005), y OP1075, descritos más adelante, degradan el receptor pero son estrógenos parciales, es decir, no anti-estrógenos completos. De esta manera, la habilidad de degradar el receptor de estrógeno no asegura anti-estrogenicidad completa. La habilidad de inducir degradación del receptor no obstante es un factor que diferencia el comportamiento de tamoxifeno y fulvestrant y puede ser deseable en un fármaco para tratar cáncer de mama.

Fulvestrant, el cual degrada el receptor de estrógeno, incorpora un número de 17-beta estradiol. Tiene una cadena lateral alifática larga que bloquea absorción oral. El núcleo de estradiol bloquea absorción oral y la cadena lateral alifática flexible larga hace al fármaco muy insoluble que empeora el problema. Fulvestrant debe ser inyectado debido a la biodisponibilidad oral pobre. Dos inyecciones de depósito intramuscular de 5 ml, uno en cada nalga, se debe administrar mensualmente por un profesional de la salud. Además, no queda claro si estas dos inyecciones proveen suficiente exposición de fármaco para acción óptima. El fármaco parece no funcionar en mujeres pre-menopáusicas.

En 1990, un paso importante en un desarrollo anti-estrógeno oral llegó con el descubrimiento de una familia de anti-estrógenos de benzopirano de alta afinidad por Kapil y co-trabajadores. (Sharma y otros (1990) J Med Chem, 33(12):3222-9; Sharma y otros (1990) J

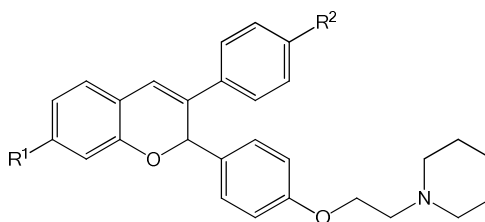
Med Chem, 33(12):3216-22). El esquema de numeración de benzopiranos típicamente es:

**F**

5

Sharma y otros mostraron que la combinación de grupos 7-hidroxilo y 4'-hidroxilo confirió unión de alta afinidad del núcleo de benzopirano al receptor de estrógeno (Compuesto G; ver Compuesto 25 de Sharma y otros (1990) J Med Chem, 33(12):3222-9 en donde R¹ y R² son OH).

10

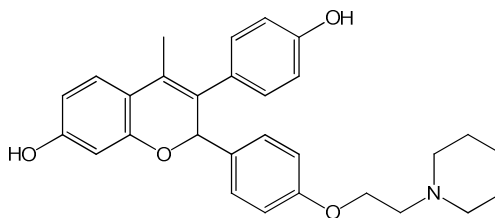
**G**

Además, Sharma y otros reportaron que la presencia de un grupo metilo en la posición 4 del núcleo de benzopirano mejoró la afinidad de unión a receptor, sin un grupo hidroxilo en la posición 4'.

15

En 1991, Labrie y los co-trabajadores presentaron una solicitud de patente que fue expedida como patente de E.U.A. No. 5,395,842 (ver reivindicación 29) que enseñó que EM-343 (H), mostró unión

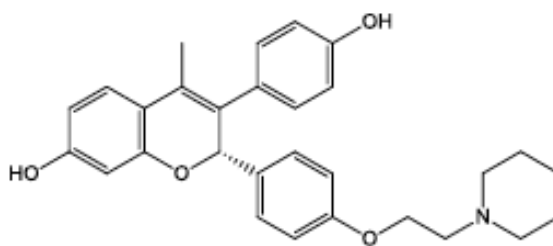
superior al receptor de estrógeno con ninguna pérdida de acción anti-estrógeno. EM-343 difirió de los compuestos Saeed al incluir el hidroxilo en la posición 4' de un 4-metilo, 7-hidroxilo benzopirano.



EM-343

5

En 1995, Labrie y otros presentaron una solicitud de patente de continuación en parte que fue expedida en 2000 como Patente de E.U.A. No. 6,060,503, describiendo profármacos y especies ópticamente activas de EM-343. Particularmente, Labrie y otros describieron un isómero puro de EM-343, EM-652, referido como un acolbifeno (I), que es (S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-7-ol.



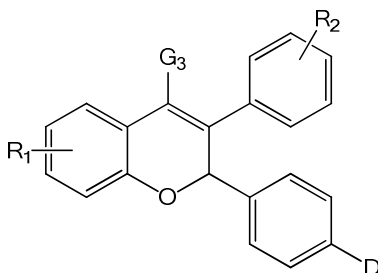
EM-652, acolbifeno

I

15

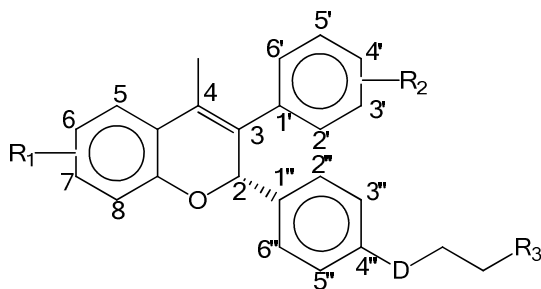
Labrie y otros en WO 01/54699 (ver figures 4a y 4b) también presentaron varias fórmulas amplias genéricas de Markush de compuestos que contienen benzopirano, incluyendo análogos de acolbifeno, en donde la cadena lateral termina en varios sistemas de anillo substituido incluyendo pirrolidinilo, piperidinilo y metil-1-pirrolidinilo y dimetil-1-pirrolidinilo.

Las patentes de E.U.A. Nos. 7,005,428 y 6,465,445 a Labrie, que reclaman prioridad a una solicitud de junio de 1998 describen las siguientes fórmulas genéricas para usarse como compuestos anti-estrogénicos:



en donde D es $-OCH_2CH_2N(R_3)R_4$ (R_3 y R_4 siendo independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de alquilo de C_1-C_4 , o R_3 , R_4 y el átomo de nitrógeno al que se unen juntos siendo una estructura de anillo seleccionada a partir del grupo que consiste de pirrolidino, dimetil-1-pirrolidino, metil-1-pirrolidinilo, piperidino, hexametilenoimino y morfolino); y

en donde R_1 y R_2 son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de hidrógeno y una porción convertida in vivo en hidroxilo, y



en donde R_1 y R_2 son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de hidroxilo y una porción convertida in vivo en hidroxilo;

en donde R_3 es una especie seleccionada a partir del grupo que consiste de pirrolidinilo saturado, insaturado o sustituido, piperidino insaturado o sustituido, piperidinilo insaturado o sustituido, morfolino saturado, insaturado o sustituido, porción cíclica que contiene nitrógeno, porción policíclica que contiene nitrógeno, y $NRaRb$ (Ra y Rb siendo independientemente hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 recto o ramificado, alquenilo de C_2 - C_6 recto o ramificado, y alquinilo de C_2 - C_6 recto o ramificado).

Acolbifeno se une al receptor alfa de estrógeno con tres veces la afinidad de 17-beta estradiol, el ligando nativo (Katzenellenbogen (2011) J Med Chem 54(15):5271-82). Ya que los anti-estrógenos deben competir con estradiol por unión al receptor de estrógeno, unión de alta afinidad es una virtud de fármaco importante. Tanto las patentes Labrie '842 como Labrie '503 describieron compuestos de benzopirano que pueden contener una pirrolidina no sustituida en la

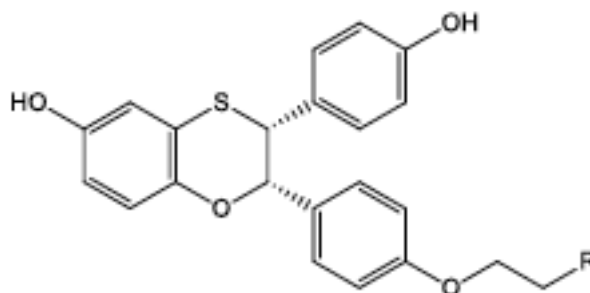
posición de “cola” o R₃ como se ilustra en el compuesto F. EM-800, un profármaco de pivalato de EM-652, y sales de clorhidrato de EM-652 también se describieron en la patente ‘503.

Al inicio se pensó que acolbifeno era un anti-estrógeno
5 completo. Sin embargo, estudios cuidadosos con el ensayo uterino de roedor y ensayos de fosfatasa alcalina celular uterina humana revelaron que retuvo algo de acción de tipo estrógeno, aproximadamente 12% de estradiol (Labrie y otros. “The combination
of a novel selective estrogen receptor modulator with an estrogen
10 protects the mammary gland and uterus in a rodent model: the future of postmenopausal women’s health?” – La combinación de un modulador receptor de estrógeno selectivo novedoso con un estrógeno protege la glándula mamaria y útero en un modelo roedor: el futuro de la salud de mujeres post-menopausia? – *Endocrinology*.
15 2003 144(11):4700-6). Esto contrasta con fulvestrant en donde la acción de tipo estrógeno residual es casi inmensurable. Además, la unión de fulvestrant induce degradación dramática del receptor de estrógeno, mientras que acolbifeno induce ninguna o modesta degradación de receptor. Raloxifeno y bazedoxifeno no degradan el
20 receptor, pero estabilizan el receptor a un grado mucho menor que tamoxifeno.

Acolbifeno está oralmente biodisponible y en la actualidad se está posicionando para pruebas clínicas de fase III para el
tratamiento de cáncer de mama por la compañía canadiense
25 Endoceutics (fundada por el Dr. Labrie). Una dosis oral diaria de 40

mg de acolbifeno o EM800 en mujeres produce exposiciones de fármaco promedio de 8.3 y 15 ng/ml de acolbifeno circulante, respectivamente. En estudios preclínicos ambas formas del fármaco son efectivas contra xenoinjertos de cáncer de mama humano resistente a tamoxifeno creciendo en ratones inmunocomprometidos. En estudios clínicos, la dosis de 40mg de EM800 fue numéricamente tan efectiva como anastrozol en prevenir el progreso de cáncer de mama positivo receptor de estrógeno metastásico.

A principios de 2005, Blizzard y co-trabajadores en Merck publicaron una serie de documentos sobre ligandos receptores de estrógeno. Primero se enfocaron en usar un número de dihidrobenzoxatina (**J**) con cadenas laterales de pirrolidina sustituida con alquilo y enlazadores como SERAMs (moduladores alfa receptores de estrógeno selectivo) (Blizzard y otros (2005) Bioorg Med Chem Lett. 15(1):107-13).

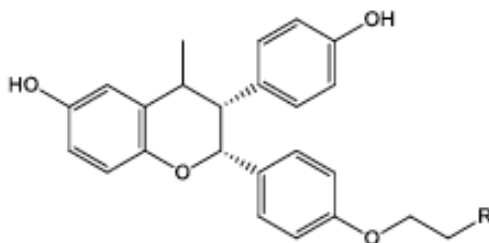


Núcleo de dihidrobenzoxatina de Merck

J

El grupo trató de maximizar la relación de selectividad de α/β receptora de estrógeno y minimizar actividad uterina (por ejemplo, maximizar antagonismo de actividad uterina). Registraron que el enlazador no ramificado con pirrolidinilo de 3-metilo y pirrolidinilo de 3,4-metilo así como el enlazador de α -metilo (es decir, un metilo en la posición α del etileno) con una cadena lateral de pirrolidinilo no sustituido fueron considerables. Blizzard y otros concluyeron que modificaciones menores en la cadena lateral o enlazador resultaron en efectos significativos en actividad biológica, en especial en tejido uterino.

Blizzard y otros también estudiaron un núcleo de cromano (Blizzard y otros (2005) *Bioorg Med Chem Lett.* 15(6):1675-81) (Compuesto K).



Núcleo de cromano de Merck

K

El núcleo de cromano de Merck difiere del núcleo de acolbifeno por ausencia de un enlace doble en el anillo de oxano. Estas estructuras también tuvieron un hidroxilo en la posición 6 (no 7) del anillo de benceno fusionado. Un núcleo de cromano con una pirrolidina de 2-metilo (pero no una de 3-metilo) con un metilo en el

enlazador creó un anti-estrógeno casi completo (ver **compuesto 12** del documento de Blizzard y otros). Blizzard y otros comentaron sobre las diferencias entre actividades anti-estrogénicos de núcleos diversos, y señalaron que el tamaño y colocación estereogénica de
5 sustitutos es crucial para la potencia y selectividad de receptor.

En la tercera publicación de esta serie (Blizzard y otros (2005) Bioorg Med Chem Lett. 15(17):3912-6); Blizzard y otros una vez más estudiaron el núcleo de dihidrobenzoxatina y registraron que sus estudios han resultado en el descubrimiento que la adición de un
10 grupo metilo a la cadena lateral en la posición apropiada y con la estereoquímica correcta, ya sea en el anillo de pirrolidina o en el enlazador sustancialmente aumentó la actividad antagonista de estrógeno en tejido uterino. Blizzard y otros también registraron que la mejor actividad antagonista de estrógeno en esta serie de
15 dihidrobenzoxatina se determinó por tener un grupo metilo en la pirrolidina y un grupo metilo en el enlazador, con el hidroxilo en la posición 6 del anillo de benceno fusionado. Blizzard y otros también señalaron que en su conocimiento, su cadena lateral optimizada con dos grupos metilo representó el primer ejemplo en donde una
20 modificación estructural relativamente pequeña de un SERM existente resultó en una conversión de un SERM a un SERAM/SERD (modulador alfa receptor de estrógeno selectivo y regulador descendente).

El equipo de Merck entonces investigó si la modificación de
25 cadena lateral optimizada registrada para el núcleo de dihidrobenzo-

xatina fue “portátil” y pudo conferir anti-estrogenicidad fuerte al agregarse a núcleos diferentes (Blizzard y otros (2005) Bioorg Med Chem Lett. 15(23):5214-8). Merck demostró que ninguno de los tres núcleos probados (raloxifeno, bazedoxifeno o lasofoxifeno) se
5 hicieron más anti-estrogénicos con la pirrolidina de 3-metilo o las modificaciones de cadena lateral quirál. Blizzard y otros concluyeron que “La falta de un efecto dramático en el perfil uterino al incorporarse cadenas laterales A y B claramente indica que la Relación de Actividad de Estructura de cadena lateral de los
10 SERAMs de dihidrobenzoxatina no es transferible a otras plataformas”.

Todavía en otra publicación de investigación de 2005, Gauthier, Labrie y colegas reportaron la síntesis y relaciones de estructura-actividad de análogos de acolbifeno (Gauthier y otros (2005) J
15 Enzyme Inhib Med Chem, 20(2):165-77). Intentaron mejorar la anti-estrogenicidad de acolbifeno al crear análogos en donde la piperidina termina fue reemplazada por pirrolidina o sustituida en varias maneras. Todos estos análogos probaron ser más estrogénicos que acolbifeno como se reveló por el ensayo de útero
20 de roedor. Esta experiencia sugiere que la mejora de la anti-estrogenicidad de acolbifeno será un reto y las modificaciones proveen resultados impredecibles.

Blizzard revisó que la investigación de Merck sobre anti-estrógenos en 2008 (Curr Top Med Chem. 8(9):792-812). Señaló que:

“Moduladores receptores de estrógeno selectivo (SERMs) han sido el sujeto de esfuerzos químico medicinales extensos en varias compañías farmacéuticas, incluyendo Merck... El proyecto de SERM de Merck involucró un número grande de químicos y biólogos talentosos y dedicados que trabajaron durante varios años para descubrir clases novedosas de SERMs con un rango de selectividades ... ningún fármaco ha alcanzado todavía el mercado como resultado de este esfuerzo”.

10

De hecho, el esfuerzo de Merck comenzó a principios de los 1990 y continuó bien en los 2000, reflejando ciencia impresionante pero no productos comerciales. Sus compuestos más prometedores, que incluyeron cadenas laterales en donde el anillo de piperidina fue reemplazado con un anillo de pirrolidina mono- o di-sustituida agregado a un núcleo de benzoxatina, en especial con una terminal de pirrolidina de 3-R metilo, mostró anti-estrogenicidad, aunque no tan completo como fulvestrant en el ensayo de útero de roedor. Un metilo quiral en el átomo 2 del enlazador flexible también confirió anti-estrogenicidad mejorada. Las dos características juntas en una cadena lateral doblemente sustituida confirió anti-estrogenicidad que fue similar a fulvestrant. Desafortunadamente, el núcleo de Merck tuvo metabolitos reactivos problemáticos al investigarse en primates, lo que detuvo el desarrollo clínico.

Aragon Pharmaceuticals presentó PCT/US2011/039669 (publicada el 15 de diciembre de 2011 como WO2011/156518), que reclamó prioridad a la solicitud provisional de E.U.A. 61/353,531 titulada "Estrogen Receptor Modulators and Uses Thereof"
5 (Moduladores receptores de estrógeno y usos de los mismos) presentada en junio de 2010. Aragon describió géneros grandes de derivados de benzopirano y por lo menos 71 análogos de acolbifeno destinados para tratamiento de cáncer de mama resistente a tamoxifeno. Aragon parece haber tomado las enseñanzas de la
10 técnica previa de Merck con respecto a cómo optimizar el núcleo de dihidrobenzoxatina, y aplicó las enseñanzas al núcleo de benzopirano de acolbifeno. Aragon está considerando avanzar un fármaco a la clínica para enfermedad metastásica progresiva de etapa tardía.

15 Bazedoxifeno es un SERM, bajo desarrollo para prevención y tratamiento de osteoporosis postmanopáusica (Biskobing, D.M. (2007) *Clinical interventions in aging* 2 (3): 299-303). Lasofoxifeno es otro SERM bajo desarrollo para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica y atrofia vaginal (Gennari y otros (2006), *Expert*
20 *Opin Investig Drugs* 15 (9): 1091-103).

La patente de E.U.A. No. 5,254,568 describe benzopiranos como agentes anti-estrogénicos.

WO2010/145010 describe una combinación de SERM y precursor de esteroide de sexo para tratar bochornos y otros
25 síntomas.

WO2004/091488 describe benzopiranos como moduladores receptores de estrógeno.

La patente de E.U.A. No. 5,840,735 describe benzopiranos como inhibidores de actividad de esteroide de sexo.

5 La patente de E.U.A. No. 6,262,270 describe un método para la síntesis enantiomérica de derivados de acolbifeno.

El objeto de la presente invención es proveer un nuevo compuesto anti-estrogénico mejorado para el tratamiento de trastornos médicos que son mediados o afectados por un receptor de estrógeno y composiciones farmacéuticas y usos de los mismos.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se basa en el descubrimiento de que un benzopirano específico (en la forma de una mezcla de diaestereómeros S-C2 y R-C2 y también en su S-diaestereómero puro) tiene una combinación inesperada de propiedades mejoradas para el tratamiento de trastornos médicos que son modulados o afectados por un receptor de estrógeno. De manera sorprendente se descubrió que un núcleo de benzopirano con la combinación de: i) un 3-metilpirrolidinilo mono-sustituido en la cadena lateral, ii) en donde el 3-metilpirrolidinilo está en la configuración R, iii) grupos hidroxilo son colocados en la posición 7 y 4' y iv) con ninguna sustitución de metilo en la porción enlazadora provee un efecto óptimo anti-estrogénico con casi ninguna actividad estrogénica. Es sorprendente

15

20

25

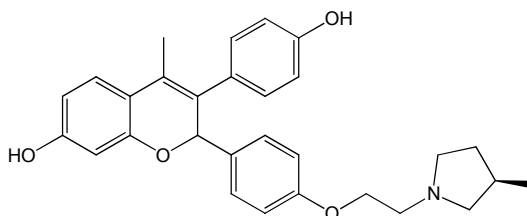
que en ninguna de las publicaciones de los años de investigación en Merck ni en la solicitud de PCT de Aragon WO2011/156518 fue la especie óptima descrita o enseñada.

Los compuestos son ilustrados más adelante como OP-1038 y
5 OP-1074. El nombre químico para OP-1038 es 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol. El nombre químico para OP-1074 es (2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol. OP-1074 exhibe esencialmente ninguna actividad estrogénica en el ensayo de
10 fosfatasa alcalina en células ECC-1. Además, OP-1074 es un anti-estrógeno puro al probarse en el modo agonista y un anti-estrógeno completo cuando se prueba en el modo antagonista.

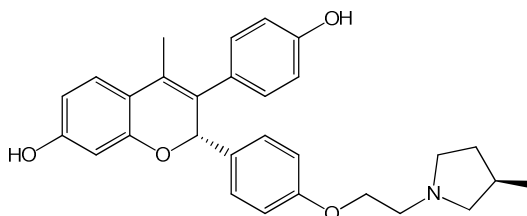
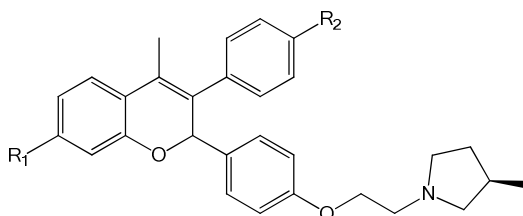
La estructura general metil-1-pirrolidinilo se puede referir a pirrolidinilo de 2-metilo o 3-metilo (en donde el grupo metilo se fija
15 al segundo o tercer carbono en el anillo de pirrolidina) y en cada uno, ya que el carbón fijado al metilo es quiral, son posibles las estereoconfiguraciones R y S para cada uno. Los benzopiranos específicos, OP-1038 y OP-1074 de forma S pura tienen un 3-R-metil-pirrolidinilo. Se ha descubierto, contrario a las enseñanzas de
20 Merck y Aragon, que una sola sustitución en la cadena lateral de un benzopirano, en la posición muy específica de un metilo en la posición 3 de un anillo de pirrolidinilo, y con estereoquímica R en combinación con un grupo enlazador no sustituido tiene excelentes propiedades anti-estrogénicas con el efecto estrogénico mínimo. Ya
25 que cualquier grado de actividad estrogénica puede proveer riesgo a

un paciente con cáncer positivo receptor de estrógeno, una reducción en efecto estrogénico puede ser terapéuticamente importante y representa un avance en la técnica.

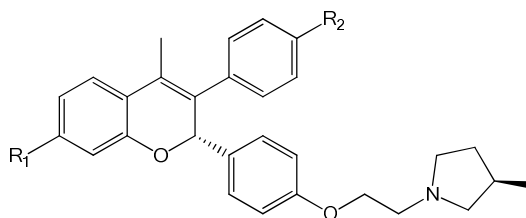
El compuesto activo se puede proveer si se desea como una
5 sal, solvato, hidrato, profármaco, estereoisómero, tautómero, N-óxido
farmacéuticamente aceptable o derivado R^1 y/o R^2 -sustituido
opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable
para tratar un trastorno que es modulado o afectado por un receptor
de estrógeno, incluyendo aquellos tratables con un compuesto anti-
10 estrogénico óptimamente con casi ningún efecto estrogénico.



OP-1038



OP-1074



OP-1038 y OP-1074 tienen dos carbonos quirales y de esta manera hay cuatro diaestereómeros posibles. El carbón quiral en la posición C2 está en la configuración S en OP-1074 (la misma configuración en EM-652, acolbifeno) y es una mezcla de R y S en OP-1038.

Como Merck ha reportado previamente, modificaciones menores en la cadena lateral o enlazador de agentes anti-estrogénicos han sido probados por resultar en efectos significativos y no predecibles en actividad biológica, en especial en tejido uterino. Los inventores han descubierto de manera inesperada un solo compuesto oralmente disponible que provee actividad anti-estrogénica óptima con efecto mínimo o esencialmente no estrogénico.

La técnica previa, y notablemente los resultados de Merck, sugieren que lograr propiedades anti-estrogénicas completas requiere dos características en la molécula. Primero, el núcleo se debe modificar del núcleo de acolbifeno original al mover el hidroxilo desde posición 7 a posición 6 para parecerse a los dos núcleos en donde el equipo de Merck tuvo éxito – incluso si eso pudo conferir una disminución de afinidad de unión para el receptor de estrógeno. Segundo, la técnica previa enseñó que la anti-estrogenicidad se

lograría al añadir una cadena lateral con una terminal de pirrolidina de 2- o 3-metilo y un metilo quiral en el enlazador. Que una sola sustitución sería insuficiente (a diferencia de una mejora significativa, como se observa aquí) se sugiere fuertemente por la experiencia del equipo de Merck tanto con el núcleo de benzoxatina y en especial con el núcleo de cromano. Cuando se añade una pirrolidina de 3-metilo al núcleo de cromano el compuesto posterior (número 6, en Blizzard 10) es un anti-estrógeno parcial con actividad tipo estrógeno sustancial, 31% de aquél de estradiol, en el ensayo de ganancia de peso uterino de rata.

Además, la PCT WO2011/156518 de Aragon sigue las enseñanzas de Merck en donde de sus 71 especies de benzopirano descritas, 68 tienen los hidroxilos en las posiciones 6 y 4'. De los demás, sólo una especie de Aragon tiene hidroxilos ubicados en las posiciones 7 y 4', y ese compuesto tiene un metilo en el enlazador así como en el anillo de pirrolidina (una vez más siguiendo la enseñanza de Merck) (compuesto 28 de Aragon). La figura 3 ilustra que el compuesto de la presente invención tiene menos actividad estrogénica que el compuesto 28 de Aragon.

OP-1038 y OP-1074 también inducen degradación sustancial del receptor de estrógeno, comparable con aquella de fulvestrant y compuesto 28 de Aragon.

La adición de una modificación de metilo al enlazador de un compuesto con la pirrolidina de 3-metilo, contrario a las expectativas elevadas por la experiencia de Merck, en realidad hace a la molécula

doblemente modificada (compuesto 28 de WO2011/15618) más estrogénica.

OP-1038, OP-1074 y sus profármacos (incluyendo ésteres, carbonatos y fosfatos), derivados y sus sales son anti-estrógenos
5 completos útiles para tratar cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que es positivo para expresión de receptores de estrógeno, receptores de progesterona o ambos (cáncer de mama avanzado positivo receptor). En una modalidad alternativa, el compuesto se usa para tratar cáncer de mama negativo receptor de
10 estrógeno o progesterona. El compuesto se puede usar como el tratamiento inicial de cáncer de mama avanzado en pacientes que nunca han recibido terapia hormonal previa para tratamiento después de que una terapia hormonal previa haya fallado, ya sea por sí misma o en combinación con otro agente anticáncer, por ejemplo,
15 una terapia focalizada tal como un inhibidor de mTOR tal como everolimus.

Los compuestos de la invención también son útiles como terapia adyuvante después de cirugía para prevenir recurrencia. Dicho uso adyuvante a menudo se administra por varios años, por
20 ejemplo, 5 años, o incluso hasta 10 años después de concluida la quimioterapia y radioterapia asociadas.

Los compuestos de la invención también son útiles para la prevención de cáncer de mama en mujeres en alto riesgo y pueden ser tomados por cualquier periodo de tiempo deseado, incluyendo de
25 manera indefinida. Por ejemplo, un paciente, típicamente una mujer,

con una historia de familia de cáncer de mama, o que ha sido determinado por llevar una mutación en el gen BRACA1 o BRACA2 u otros genes que predisponen a un paciente a cáncer de mama puede elegir usar dicho tratamiento preventivo en vez de una mastectomía u otra intervención. Los compuestos descritos en la presente también son útiles como neoadyuvantes para encoger tumores grandes antes de la eliminación quirúrgica, ambos para permitir cirugía conservadora de mama y reducir el riesgo de recurrencia. Además de cáncer de mama, estos compuestos también son útiles para tratar otros cánceres y otras enfermedades de sobrecrecimiento del tracto reproductivo femenino incluyendo cáncer de ovario, endometrio y vagina y endometriosis. Aparte de estos tejidos reproductivos, los compuestos son útiles en tratar cánceres de pulmón que son positivos para receptores de estrógeno o progesterona.

Los moduladores receptores de estrógeno selectivo (SERMS) son útiles para terapia hormonal para mujeres postmenopáusicas en particular para tratar o prevenir osteoporosis. En una modalidad, un compuesto de la presente invención se usa en combinación con un estrógeno, SERM o anti-estrógeno parcial de modo que el anti-estrógeno completo previene acción adversa del estrógeno total o parcial en el útero y otros tejidos.

Otros objetos y ventajas serán evidentes a aquellos expertos en la técnica a partir de una consideración de la siguiente descripción detallada. Todas las variaciones y modificaciones de la

invención descrita estarán consideradas dentro del alcance de esta invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5

Figura 1. Compuestos representativos de la presente invención (figura 1A) así como profármacos y sales representativos de OP-1038 y OP-1074 (figura 1B). Los nombres de IUPAC de los compuestos son:

- | | | |
|----|---------|--|
| 10 | OP-1038 | 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol |
| | OP-1039 | 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol |
| | OP-1040 | 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-{4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-2H-cromen-7-ol |
| 15 | | |
| | OP-1042 | 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-{4-[(2R)-2-[(3R)-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil}-2H-cromen-7-ol |
| | OP-1046 | 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol |
| 20 | OP-1047 | 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol |
| | OP-1049 | 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-{4-[(2S)-2-(pirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-2H-cromen-7-ol |
| | OP-1050 | 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-{4-[(2S)-2-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-2H-cromen-7-ol |
| 25 | | |

	OP-1053	3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-{4-[(2S)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil}-2H-cromen-7-ol
	OP-1056	3-(4-hidroxifenil)-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-4-(trifluorometil)-2H-cromen-7-ol
5	OP-1060	5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-{4-[(2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]propoxi]fenil}-2H-cromen-7-ol
	OP-1061	5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol
	OP-1074	(2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol
10		
	OP-1075	(2R)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol

Figura 2. Actividad de fosfatasa alcalina (AP) en células ECC-1 se correlaciona con el peso húmedo uterino de ratas ovariectomizadas, como se registró previamente en Scafonas y otros (*; Scafonas y otros “Agonist-like SERM effects on ER alpha-mediated repression of MMP1 promoter activity predict in vivo effects on bone and uterus”. – Efectos de SERM agonista en represión mediada por ER de actividad promotora de MMP1 predicen efectos in vivo en huesos y útero - *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 110(3-5):197-206) y Labrie y otros (†; Labrie y otros “The combination of a novel selective estrogen receptor modulator with an estrogen protects the mammary gland and uterus in a rodent model: the future of postmenopausal women’s health?” – La combinación de un

modulador receptor de estrógeno selectivo novedoso con un estrógeno protege la glándula mamaria y útero en un modelo roedor: el futuro de la salud de la mujer post-menopáusica? - *Endocrinology*. 2003 144(11):4700-6). Células ECC-1 fueron tratadas con 500pM 17 β -estradiol (E2) o 1-5 nM anti-estrógenos en medio agotado de hormonas durante 3 días. Note que la mezcla racémica de acolbifeno, EM-343, se usó en el ensayo de AP in vitro. Se midió la actividad de AP al incubar un sustrato de AP cromogénico, fosfato de p-nitrofenilo, a 40°C durante 40 minutos seguido por la medición de la absorbencia a 405 nm. Los resultados fueron de un único experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM.

Figura 3. OP-1038 y OP-1074 carecen de actividad estrogénica en el ensayo de fosfatasa alcalina (AP) en células ECC-1. La comparación de actividad de AP de tipo estrogénico de varios compuestos de benzopirano (derecha) se comparó con compuestos de referencia publicados (izquierda). Las células ECC-1 fueron tratadas con 100nM de anti-estrógenos y se midió la actividad de AP como se describe en la figura 2. Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM. Note que OP-1038 fue estadísticamente diferente del compuesto 28 de Aragon (WO2011/156518), EM-343 y el compuesto 1a de Gauthier ($p \leq 0.01$

(valores p exactos mencionados en gráfica), calculado usando la prueba t del estudiante).

Figura 4. OP-1038 es menos estrogénico que el compuesto 28 de Aragon a tres dosis diferentes en el ensayo de AP en células ECC-1. Se midió la actividad de AP como se describe en la figura 2. Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en sextuplicado, con barras de error representando SEM. Note que OP-1038 fue estadísticamente diferente del compuesto 28 de Aragon a las tres dosis probadas ($p \leq 0.001$ (valores p exactos mencionados en gráfica), calculados usando la prueba t del Estudiante).

Figura 5. OP-1038 carece de actividad estrogénica en el ensayo de AP en células ECC-1, a diferencia de otras pirrolidinas sustituidas con mono-metilo. Se midió la actividad de AP como se describe en la figura 2. Los resultados fueron de un experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM.

Figura 6. OP-1038 y OP-1074 inhiben la actividad de AP estimulada con E2 en células ECC-1. A) Comparación de inhibición de actividad de AP estimulada con E2 de varios compuestos de benzopirano (derecha) en comparación con compuestos de referencia publicados (izquierda). Las células ECC-1 fueron tratadas con 100nM anti-estrógenos en presencia de 500 pM E2 y se midió la actividad de

AP como se describe en la figura 2. Note que OP-1038 fue estadísticamente diferente de EM-343 y compuesto 1a de Gauthier ($p < 0.0001$ (valores p exactos mencionados en gráfica), calculados usando la prueba t del Estudiante). Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM. B) Comparación de potencia y eficacia de OP-1038 a compuesto 28 de Aragon en inhibir actividad de AP estimulada con E2 en células ECC-1. Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM. Se calcularon IC50's usando el método de ajuste de menos cuadros. *Compuesto 28 de Aragon fue estadísticamente diferente de la dosis equivalente de OP-1038 ($p \leq 0.01$, calculado usando la prueba t del Estudiante). C) Detalle de 100 nM dosis en B indicando una diferencia estadística entre el compuesto 28 de Aragon a dosis saturante.

Figura 7. Comparación de potencia y eficacia de OP-1074 y EM-652 en el ensayo de AP en células ECC-1. A) EM-343 y su isómero activo EM-652 son más estrogénicos que OP-1038 y OP-1074 en el ensayo de AP. Se midió actividad de AP como se describe en la figura 2. Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM. B) OP-1038 y OP-1074 son más anti-

estrogénicos que EM-343 y EM-652 en presencia de 500 pM E2. Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM. Se calcularon IC₅₀'s usando el método de ajuste de menos cuadros.

Figura 8. OP-1074 es un anti-estrógeno puro en el modo agonista (sin E2) y un anti-estrógeno completo en el modo antagonista en el ensayo de AP de ECC-1. A) y B) OP-1074, similar a fulvestrant, no estimuló actividad de AP e inhibió actividad de AP estimulada con E2 en una manera dependiente de dosis. Se midió la actividad de AP como se describe en la figura 2. Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM. C) y D) OP-1074 se confirió ser el diaestereómero activo de la mezcla igual de dos diaestereómeros OP-1038, mientras que el otro diaestereómero, OP-1075, tuvo actividad reducida. Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM.

Figura 9. OP-1074 es un anti-estrógeno esencialmente puro al probarse en el modo agonista y un anti-estrógeno completo al probarse en el modo antagonista en el útero de ratón. Se midió el peso húmedo uterino al final de tres días después de tratar

BALB/ratones ovariectomizados q.d. con vehículo o uno de los siguientes tratamientos (10 ratones por grupo): 50mg/kg tamoxifeno p.o. en 0.5% carboximetilcelulosa (CMC); 50mg/kg fulvestrant sc en 5% etanol; 100mg/ml OP-1038 p.o. en 0.5% CMC. La mitad de los
5 animales en cada grupo fueron co-tratados con 0.1 µg/ml E2 sc en aceite de semilla de algodón/etanol (95:5), o vehículo solo. Se realizaron experimentos en animales en la Universidad de California, San Francisco siguiendo cuidado animal institucional y usando protocolos de comité. OP-1038 no fue significativamente diferente de
10 control o fulvestrant (determinado por una manera ANOVA a $p>0.05$) en el modo agonista. OP-1038 +E2 no fue diferente de fulvestrant en el modo antagonista o del control sin E2.

Figura 10. OP-1038 y OP-1074 son antagonistas potentes de actividad de gen reportero regulado con elemento de respuesta de
15 estrógeno estimulado con E2 (ERE). A) OP-1074 tuvo potencia similar a anti-estrógenos modelo en el ensayo de gen reportero de ERE. Las células MCF-7 fueron transfectadas de manera transitoria con ERE-tk109-Luc y tratados con anti-estrógenos en medio agotado de hormona en presencia de 100 pM E2 durante 22 horas. Los
20 resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM. B) OP-1074 fue confirmado como el diaestereómero activo de la mezcla igual de dos diaestereómeros OP-1038, mientras que el
25 otro diaestereómero, OP-1075, tuvo actividad reducida en el ensayo

de gen reportero de ERE. Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM. Se calcularon IC50's usando el
5 método de ajuste de menos cuadros.

Figura 11. OP-1038 y OP-1074 son antagonistas potentes de proliferación estimulada con E2 en células de cáncer de mama MCF-7 humanas. A) OP-1074 tuvo potencia similar a anti-estrógenos modelo al inhibir la proliferación estimulada con E2 de células de
10 mama in vitro. Las células MCF-7 fueron tratadas con anti-estrógenos en medio agotado de hormona durante 6-8 días en presencia de 100 pM E2. Se midió la proliferación usando tinte de unión a ADN fluorescente Cyquant (Invitrogen, Grand Island, NY). Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se
15 registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM. B) OP-1074 se confirmó como el enantiómero activo del diaestereómero OP-1038, mientras que el otro diaestereómero, OP-1075, tuvo actividad reducida en inhibir la proliferación estimulada
20 con E2 de células de mama in vitro. Como se muestra, OP-1075 es más estrogénico que OP-1074. Los resultados fueron de un solo experimento representativo y se registraron como la inducción de porcentaje promedio relativa a E2 de tratamientos en triplicado, con barras de error representando SEM. Se calcularon IC50's usando el
25 método de ajuste de menos cuadros.

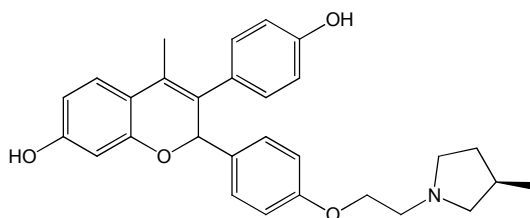
Figura 12. OP-1074 y OP-1038 inducen degradación de receptor alfa de estrógeno ($ER\alpha$) en células humanas de mama y endometrio. A) Niveles de $ER\alpha$ en células de mama después de tratamiento con OP-1074 se compararon con el tratamiento con anti-estrógenos modelo. Las células MCF-7 fueron tratados con 100 nM anti-estrógeno durante 24 horas en medio libre de suero y extractos de proteína inmunobloteados con un anticuerpo a $ER\alpha$ (D12, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA). La imagen es de un único experimento representativo y número en la parte superior denota la expresión de $ER\alpha$ de porcentaje promedio relativa a vehículo de tratamientos en cuádruplicado. B) OP-1038 induce degradación de $ER\alpha$ tanto en células de mama MCF-7 como células de endometrio ECC-1.

Figura 13. OP-1074 induce regresión rápida y completa de MCF-7 clon 18 HER2/neu xenoinjertos estimulados por estrógeno. A) Cambio de porcentaje en volumen de tumor de MCF-7 HER2 humano/neu clon 18 xenoinjertos en ratones desnudos atímicos ovariectomizados implantados con bolitas de estrógeno y tratados con tamoxifeno (por gavaje oral). B) Pesos de los animales tratados como antes. C) Waterfall plot de volúmenes de tumor finales comparados con volúmenes al inicio del tratamiento.

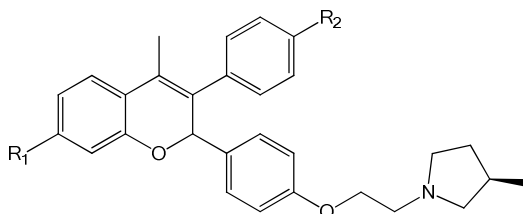
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa en el descubrimiento que un benzopirano específico (en la forma de una mezcla igual C2 de diaestereómeros OP-1038 y su S-diaestereómero puro OP-1074) tiene propiedades inesperadamente mejoradas para el tratamiento de trastornos médicos que son mediados, modulados o afectados por un receptor de estrógeno, incluyendo cáncer de mama.

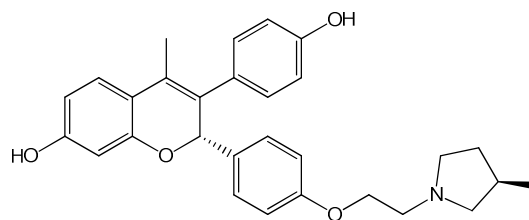
El compuesto puede ser provisto si se desea como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, profármaco, estereoisómero, tautómero, N-óxido o derivado R^1 y/o R^2 -sustituido o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar un trastorno que es mediado, modulado o afectado por un receptor de estrógeno, incluyendo aquellos que se pueden tratar con un compuesto anti-estrogénico con casi ningún efecto estrogénico.



OP-1038

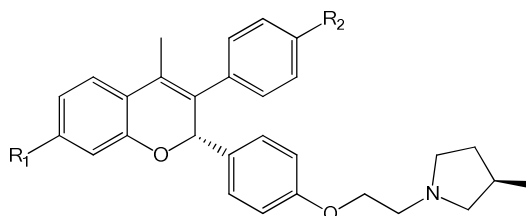


34



OP-1074

, 0



en donde R^1 y R^2 son independientemente:

- 5 (i) R^9 que independientemente se selecciona a partir de H, halógeno (Cl, Br, I o F), aminoácido que ocurre de manera natural o no natural (unido a través de $OC(O)-$ o $C(O)O-$ (un éster) o el amino (a través de $-C(O)-N-$ o $-N-C(O)-$ (una ligadura de amida)), R^{10} , $-OR^{10}$ o $-SR^{10}$
- 10 en donde R^{10} es $-C(=O)R^{Cl}$, $-C(=O)OR^{Cl}$, $-C(=O)SR^{Cl}$, $-C(=O)N(R^{Cl})_2$; o polietilenglicol, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 15 $-S(=O)_2R^{Cl}$, $-S(=O)_2OR^{Cl}$, $-S(=O)R^{Cl}$, $-S(=O)OR^{Cl}$, $-P(=O)_2R^{Cl}$, $-P(=O)_2OR^{Cl}$, $-P(=O)(OR^{Cl})_2$, $-P(=O)(R^{Cl})_2$ o $-P(R^{Cl})(OR^{Cl})$; u

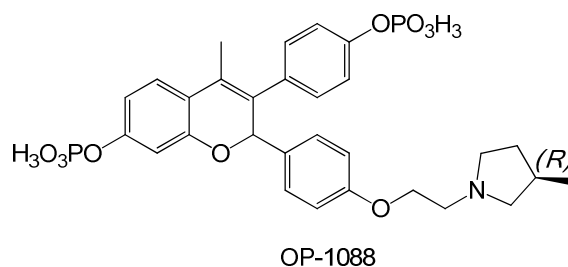
oxígeno fijado a un grupo protector de oxígeno (para producir OH en administración), azufre fijado a un grupo protector de azufre (para producir SH o un disulfuro en administración), o nitrógeno fijado a un grupo protector de nitrógeno (para producir –NH– en administración);

5 y R^{Cl} se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, polietilenglicol, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido,

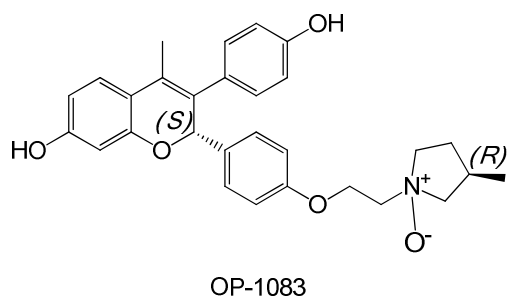
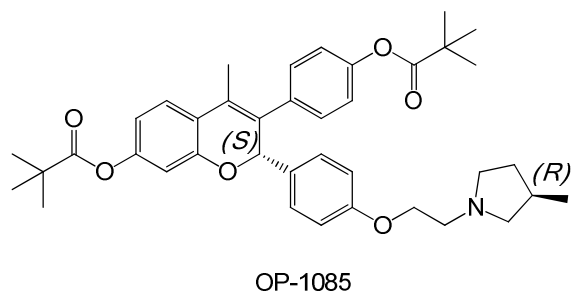
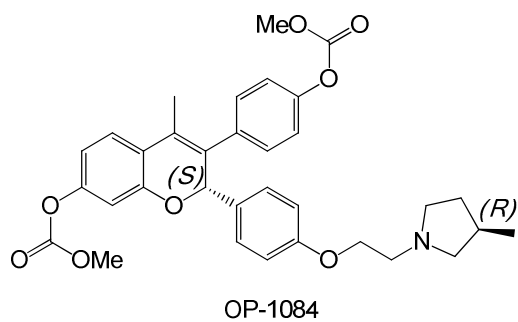
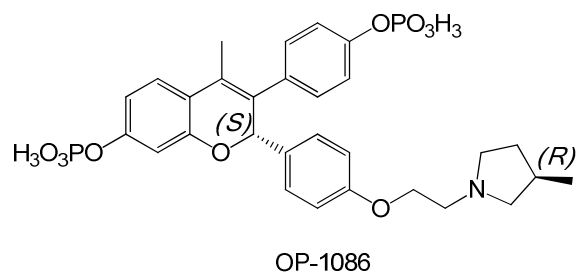
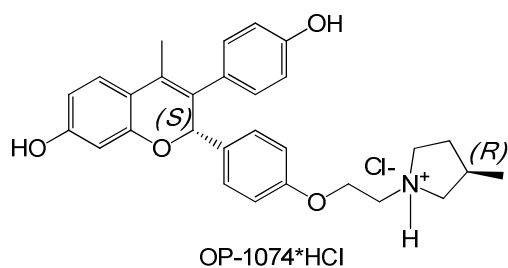
10 heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R^{Cl} se juntan para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

15 En ciertas modalidades, cualquiera o ambos de R^1 o R^2 es un éster, amida, carbonato o fosfato.

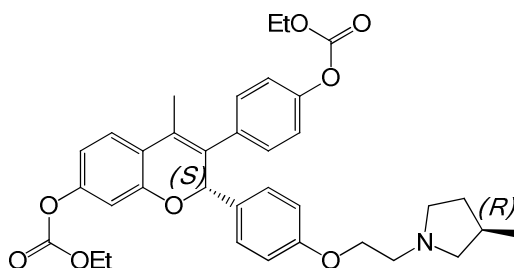
Ejemplos específicos de profármacos de los compuestos descritos son:



36



37



OP-1087

Ejemplos de grupos útiles de profármaco que se pueden cortar metabólicamente incluyen grupos acetilo, metoxycarbonilo, benzoilo, metoximetilo y trimetilsililo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en una composición farmacéutica adecuada para administración oral al paciente, típicamente un humano. Alternativamente, los compuestos se pueden administrar en un portador adecuado para administración tópica, transdérmica (incluyendo por parche), intravenosa, parenteral, intraortol, subcutánea u otra ruta de administración deseada, incluyendo cualquier método de administración controlada, por ejemplo, usando polímeros degradables, o con nano o micropartículas, liposomas, tabletas en capas u otros marcos estructurales que atrasan la administración.

Todavía en otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para prevenir un trastorno modulado a través del receptor de estrógeno, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicha prevención, una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica.

Los compuestos de la invención pueden estar en la forma de una sal. Se pueden administrar como una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable, incluyendo un clorhidrato, yodhidrato, bromhidrato, 5 nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, lactato, citrato, tartrato, succinato, maleato, fumarato, benzoato, para-toluenosulfonato y similares.

Los compuestos se usan para tratar o prevenir un trastorno modulado por el receptor de estrógeno en un animal, típicamente un 10 mamífero, y más típicamente un humano.

Todavía en otro aspecto, la presente invención provee una combinación de un compuesto de la presente invención, y otro agente farmacológicamente activo.

Los compuestos también se pueden usar como terapia adjuntiva 15 o terapia de combinación con otro agente activo. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto se puede usar en combinación con otro agente anti-cáncer, en especial para cáncer de mama positivo receptor de estrógeno, pero en algunas modalidades, para cáncer de mama negativo receptor de estrógeno.

20 Modalidades adicionales dentro del alcance provistas en la presente se establecen en modo no limitante en cualquier lugar dentro y en los ejemplos. Cabe señalar que estos ejemplos son para propósitos ilustrativos únicamente y no se deben construir como limitantes en ninguna manera.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En un aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente
5 aceptable de un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos provistos en la presente son administrados para terapia médica en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto administrado se determinará típicamente por
10 un médico, en luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta elegida de administración, el compuesto administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se
15 pueden administrar por una variedad de rutas incluyendo oral, tópica, parenteral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal con un portador farmacéutico adecuado para dicha administración. En una modalidad, el compuesto se administra en una formulación de liberación controlada.

20 Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Típicamente, las composiciones son presentadas en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación precisa. El término “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades
25 físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para

sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas prellenadas, premedidas de las composiciones líquidas o píldoras, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto usualmente es un componente menor (como un ejemplo no limitante, de alrededor de 0.1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de alrededor de 1 a aproximadamente 40% en peso) con el resto siendo varios vehículos o portadores y procesando auxiliares útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con reguladores, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, tragacanto de goma o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un glidante tal como dióxido de silicio coloide; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor a naranja.

Las composiciones inyectables típicamente se basan en solución salina inyectable o solución salina regulada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica.

Las composiciones transdérmicas típicamente son formuladas
5 como un ungüento tópico o crema conteniendo el ingrediente(s) activo, por ejemplo, en una cantidad que varía de alrededor de 0.01 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de alrededor de 0.1 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de alrededor de 0.1 a aproximadamente 10% en peso, y más preferible de
10 alrededor de 0.5 a aproximadamente 15% en peso. Cuando se formula como un ungüento, los ingredientes activos típicamente se combinarán con una composición polimérica de administración adecuada, o una base de ungüento parafínico o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una
15 crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite-en-agua. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y por lo general incluyen ingredientes adicionales para potenciar la penetración dérmica de estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas dichas formulaciones transdérmicas e
20 ingredientes se incluyen dentro del alcance provisto en la presente.

Los compuestos provistos en la presente se pueden administrar por un dispositivo transdérmico. La administración transdérmica se puede lograr usando un parche del depósito o tipo de membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

Los componentes descritos antes para composiciones administrables oralmente, inyectables o administrables tópicamente son meramente representativos. Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se establecen en la parte 8 de
5 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora a la presente por referencia.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o de sistemas de
10 administración de fármaco de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos se puede encontrar en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

En ciertas modalidades, la formulación comprende agua. En otra modalidad, la formulación comprende un derivado de
15 ciclodextrina. En ciertas modalidades, la formulación comprende hexapropil- β -ciclodextrina. En una modalidad más particular, la formulación comprende hexapropil- β -ciclodextrina (10-50% en agua).

La presente invención también incluye sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de compuestos de los compuestos de
20 la invención. Los ácidos que se usan para preparar las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que forman sales ácidas de adición no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables tal como el clorhidrato, yodhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, lactato,

citrato, tartrato, succinato, maleato, fumarato, benzoato, para-toluenosulfonato y similares.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas no limitantes que se pueden preparar de conformidad con esta invención únicamente para el propósito de ilustración.

Formulación 1 – Tabletas

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación de peso 1:2 aproximada. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tableta.

Formulación 2 – Cápsulas

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de peso de 1:1 aproximada. La mezcla se llena en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo por cápsula).

Formulación 3 – Líquido

Un compuesto de la invención (125 mg) se puede mezclar con sacarosa (1.75 g) y goma de xantano (4 mg) y la mezcla resultante se puede mezclar, pasar a través de un tamiz de E.U.A. de malla No. 10, y después mezclarse con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Benzoato de sodio (10 mg), sabor, y color se diluyen con agua y se agregan con agitación. Entonces se puede agregar suficiente agua para producir un volumen total de 5 mL.

Formulación 4 – Tabletas

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación de peso de 1:2 aproximada. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo) en una prensa de tableta. En otras modalidades, hay entre 10 y 500 mg de compuesto activo en la tableta oral.

Formulación 5 – Inyección

Un compuesto de la invención se puede disolver o suspender en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril regulada a

una concentración de aproximadamente 5, ó 10, ó 15, ó 20, ó 30 ó 50 mg/mL.

Formulación 6 – Tabletas

5

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación de peso de 1:2 aproximada. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 90-10 150 mg (30-50 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tableta.

Formulación 7 – Tabletas

15

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación de peso de 1:2 aproximada. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 30-90 mg (10-30 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de 20 tableta.

Formulación 8 – Tabletas

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo 25 seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación de peso de

1:2 aproximada. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 0.3-30 mg (0.1-10 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tableta.

5

Formulación 9 – Tablet

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación de peso de 1:2 aproximada. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 150-240 mg (50-80 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tableta.

15

Formulación 10 – Tablet

Un compuesto de la invención se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación de peso de 1:2 aproximada. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas (5-1000 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tableta.

25

USO DE COMPUESTOS EN TERAPIA MÉDICA

OP-1038, OP-1074 y sus profármacos (incluyendo ésteres, carbonatos y fosfatos), derivados y sus sales como se describe en la presente son anti-estrógenos completos útiles para tratar cualquier trastorno modulado, mediado o afectado por el receptor de estrógeno.

En una modalidad, el compuesto se usa en combinación o alternación con otro agente anti-cáncer para el tratamiento de cáncer, como se describe más adelante. En otra modalidad, el compuesto en combinación o alternación con estrógeno o un antagonista receptor de estrógeno parcial para el tratamiento de un trastorno postmenopáusico, también se describe más adelante.

En una modalidad, se usa un compuesto local de la presente invención para tratar cáncer de mama local, avanzado o metastásico que es positivo para expresión de receptores de estrógeno, receptores de progesterona o ambos (cáncer de mama avanzado positivo de receptor). En una modalidad alternativa, el compuesto se usa para tratar cáncer de mama negativo receptor de estrógeno o progesterona. El compuesto se puede usar como el tratamiento inicial de cáncer de mama avanzado en pacientes que nunca han recibido terapia hormonal previa para cáncer de mama avanzado, ya sea por sí mismo o en combinación con uno o más otros agentes anti-cáncer descritos más adelante o de lo contrario conocidos a aquellos expertos en la técnica. También son útiles para segunda

terapia de línea para tratamiento después de que haya fallado una terapia hormonal previa, ya sea por sí misma o en combinación con otro agente anticáncer, por ejemplo, una terapia focalizada tal como un inhibidor de TOR tal como everolimus.

5 Los compuestos de la invención también son útiles como terapia complementaria después o en vez de la quimioterapia, radiación o cirugía. Dicho uso adyuvante a menudo se usa por varios años, quizá 5 años, después de haber concluido la quimioterapia u otras terapias, pero opcionalmente se puede continuar durante años
10 adicionales.

 Los compuestos de la invención también son útiles para la prevención de cáncer de mama en mujeres en alto riesgo y se pueden tomar durante cualquier periodo de tiempo deseado, incluyendo indefinidamente. Por ejemplo, un paciente, típicamente
15 una mujer, con una historia familiar de cáncer de mama, o que ha sido determinado por portar una mutación en el gen BRACA1 o BRACA2 u otros genes que predisponen a un paciente a cáncer de mama puede elegir usar dicho tratamiento preventivo en vez de una mastectomía u otra intervención. Los compuestos descritos en la
20 presente también son útiles como neoadyuvantes para encoger tumores grandes antes de la eliminación quirúrgica, tanto para permitir terapia conservadora de mama como reducir el riesgo de recurrencia. Además de cáncer de mama, estos compuestos también son útiles en tratar otros cánceres y otras enfermedades de
25 sobrecrecimiento del tracto reproductor femenino incluyendo cáncer

de ovario, endometrio y vagina y endometriosis. Aparte de estos tejidos reproductivos, los compuestos son útiles en tratar cánceres de pulmón que son positivos para receptores de estrógeno o progesterona.

5 Los moduladores receptores de estrógeno selectivos (SERMS) son útiles para terapia hormonal para mujeres postmenopáusicas en particular para tratar o prevenir osteoporosis. En una modalidad, un compuesto de la presente invención se usa en combinación con un estrógeno, SERM o anti-estrógeno parcial por lo que anti-estrógeno
10 completo previene acción adversa del estrógeno total o parcial en el útero y otros tejidos.

Los presentes compuestos se usan como agentes terapéuticos o profilácticos para el tratamiento de condiciones en mamíferos, en particular humanos que son modulados por receptores de estrógeno.

15 Un anti-estrógeno completo oral es útil para tratar cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, previniendo recurrencia o cáncer de mama temprano después de cirugía, y previniendo cáncer de mama en mujeres en alto riesgo. Es útil para tratar todos los cánceres dependientes de estrógeno del tracto reproductor
20 incluyendo cánceres de endometrio y ovario. Tiene usos potenciales en el tratamiento de cánceres de pulmón y bronquios que expresan receptores de estrógeno. Los moduladores receptores de estrógeno selectivos (SERMS) tales como tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, y bazedoxifeno tienen adicionalmente aplicación como terapia de
25 reemplazo hormonal para prevenir osteoporosis y otros trastornos

tales como bochornos, etc., en mujeres post-menopáusicas, un uso que depende de su acción de tipo estrógeno, por ejemplo, en huesos. Los compuestos descritos en la presente se pueden emplear en combinación con un estrógeno o un modulador receptor de estrógeno selectivo para bloquear la actividad estrogénica no deseada de la 5 terapia. El anti-estrógeno completo se dosifica en la cantidad para prevenir la acción adversa del estrógeno o modulador receptor de estrógeno en el útero y glándula mamaria todavía permitiendo la acción benéfica de estrógeno en huesos y síntomas vasomotores.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para el tratamiento de cáncer, y en particular cáncer de mama en combinación o asociación con Herceptin, Tykerb, inhibidor CDK4/6 tal como PD-0332991, inhibidor mTOR tal como everolimus de Novartis y otros análogos de rapamicina tal como rapamicina y 15 temsirolimus, inhibidor MLN0128 TORC1/2 de Millennium, un inhibidor de la familia EGFR tal como trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab, emtansina, erlotinib, gefitinib, neratinib y compuestos similares, un inhibidor de PI3 kinasa tal como perifoseno, CAL101, BEZ235, XL147, XL765, GDC-0941, e IPI-145, un inhibidor de 20 desacetilasa de histona tal como vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico, etinostat y belinostat.

En otro método de aspecto de tratamiento, en la presente se provee un método de tratar un mamífero susceptible a o afligido con una condición relacionada con receptor de estrógeno.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención se proveen para usarse en terapia médica, incluyendo para cualquiera de las condiciones descritas en la presente. También se provee el uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una de las condiciones y enfermedades antes mencionadas.

Se proveen rangos de niveles de dosis de inyección en cualquier dosificación deseada, por ejemplo, de alrededor de 0.1 mg/kg/hora a por lo menos 10 mg/kg/hora, todos de alrededor de 1 a aproximadamente 120 horas y en especial 24 a 96 horas. En una modalidad, una pastilla de precarga de alrededor de 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más también se puede administrar para lograr niveles de estado estable adecuados. La dosis total máxima no se espera que exceda aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Para dosificación oral, cualquier dosis es apropiada que haya logrado las metas deseadas. En un ejemplo, las dosificaciones diarias adecuadas son entre aproximadamente 0.1-4000 mg, más típicamente entre 5 mg y 1 gramo, más típicamente entre 10 mg y 500 mg, y se administran oralmente una vez al día, dos veces al día o tres veces al día, continuo (cada día) o intermitentemente (por ejemplo, 3-5 días a la semana). Por ejemplo, cuando se usa para tratar cualquier trastorno descrito en la presente, la dosis de los compuestos de esta invención usualmente varía entre alrededor de

0.1 mg, más usualmente 10, 50, 100, 200, 250, 1000 o hasta aproximadamente 2000 mg por día.

Para la prevención y/o tratamiento de condiciones a largo plazo, tales como condiciones neurodegenerativas y autoinmunes, el régimen para tratamiento usualmente se estira sobre muchos meses o años. Se puede preferir dosificación oral para conveniencia y tolerancia del paciente. Con la dosificación oral, uno a cinco y en especial dos a cuatro y típicamente tres dosis orales por día son regímenes representativos. Usando estos patrones de dosificación, las dosificaciones no limitantes pueden variar de alrededor de 0.01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto provisto en la presente, con dosis preferidas cada una proveyendo de alrededor de 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg y en especial de alrededor de 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

Las dosis transdérmicas en general se seleccionan para proveer niveles de sangre similares o menores que se logran usando dosis de inyección.

Cuando se usan para prevenir el comienzo de cáncer, una condición neurodegenerativa, autoinmune o inflamatoria, los compuestos provistos en la presente serán administrados a un paciente en riesgo de desarrollar la condición, típicamente sobre el consejo y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosificación descritos antes. Los pacientes en riesgo de desarrollar una condición particular en general incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la condición, o aquellos que han sido

identificados por prueba genética o seleccionando para ser particularmente susceptibles a desarrollar la condición.

Los compuestos provistos en la presente se pueden administrar como el único agente activo o se pueden administrar en combinación
5 con otros agentes. La administración en combinación puede proceder por cualquier técnica evidente a aquellos expertos en la técnica incluyendo, por ejemplo, administración separada, en secuencia, concurrente y alternante.

10

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos provistos en la presente se pueden preparar a partir de materiales de partida prontamente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Ver, por ejemplo, los
15 esquemas sintéticos más adelante. Se apreciará que en donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), otras condiciones de proceso también se pueden usar a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de
20 reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o solvente usados, pero dichas condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica por procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, como será evidente a aquellos expertos en la
25 técnica, grupos protectores convencionales pueden ser necesarios

para prevenir ciertos grupos funcionales de pasar por reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como condiciones adecuadas para protección y desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, 5 numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias citadas en la presente.

Los compuestos provistos en la presente se pueden aislar y 10 purificar por procedimientos estándar conocidos. Dichos procedimientos incluyen (pero no se limitan a) recristalización, cromatografía de columna o HPLC. Los siguientes esquemas son presentados con detalles en cuanto a la preparación de benzopiranos sustituidos representativos que se han enlistado en la presente. Los 15 compuestos provistos en la presente se pueden preparar de materiales de partida conocidos o comercialmente disponibles y reactivos por un experto en la técnica de síntesis orgánica.

Los compuestos diaestereoméricamente o enantioméricamente puros provistos en la presente se pueden preparar de conformidad 20 con cualquier técnica conocida a aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar por síntesis quiral o asimétrica de un precursor adecuado ópticamente puro u obtenido de un racemato o mezcla de diaestereómeros por cualquier técnica convencional, por ejemplo, por resolución cromatográfica usando una columna quiral, 25 TLC o por la preparación de diaestereoisómeros, separación de los

mismos y regeneración del enantiómero o diaestereómero deseado. Ver, por ejemplo, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", por J. Jacques, A. Collet y S.H. Wilen (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet y J. Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977);

5 E.L. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y S.H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E.L. Eliel ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen y Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons,

10 Inc.), y *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihály Nógrádi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY).

En ciertas modalidades, un compuesto diaestereoméricamente puro (1) se puede obtener por reacción del racemato o mezcla de diaestereómeros con un ácido o base ópticamente activo adecuado.

15 Los ácidos o bases adecuados incluyen aquellos descritos en Bighley y otros, 1995, *Salt Forms of Drugs and Adsorption*, en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, Nueva York; ten Hoeve & H. Wynberg, 1985, *Journal of Organic Chemistry* 50:4508-4514; Dale & Mosher, 1973, *J. Am.*

20 *Chem. Soc.* 95:512; y *CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation*, los contenidos de los cuales se incorporan a la presente por referencia en sus totalidades.

Los compuestos enantioméricamente o diaestereoméricamente puros también se pueden recuperar del diaestereómero cristalizado o

25 del líquido madre, dependiendo de las propiedades de solubilidad del

agente que resuelve de ácido particular y el enantiómero o diaestereómero ácido particular usado. La identidad y pureza óptica del compuesto particular así recuperado se pueden determinar por polarimetría u otros métodos analíticos conocidos en la técnica. Los

5 diaestereómeros entonces se pueden separar, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccional, y el enantiómero o diaestereómero deseado regenerado por tratamiento con una base o ácido apropiado. El otro enantiómero o diaestereómero se puede obtener del racemato o mezcla de diaestereómeros en una manera

10 similar o elaborados de los líquidos de la primera separación.

En ciertas modalidades, el compuesto enantioméricamente o diaestereoméricamente puro se puede separar del compuesto racémico o una mezcla de diaestereómeros por cromatografía quiral. Varias columnas quirales y eluyentes para usarse en la separación

15 de los enantiómeros o diaestereómeros están disponibles y condiciones adecuadas para la separación se pueden determinar empíricamente por métodos conocidos a un experto en la técnica. Las columnas quirales ejemplares disponibles para usarse en la separación de los enantiómeros provistos en la presente incluyen,

20 pero no se limitan a CHIRALPACK® IC, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

Se proveen procesos generales para preparar compuestos de la presente invención como más modalidades de la invención y se ilustran en los siguientes esquemas.

5

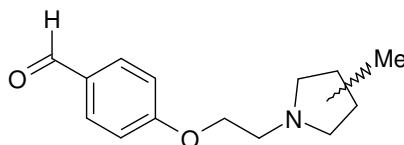
SÍNTESIS DE INTERMEDIARIOS

Los varios intermediarios útiles para la preparación de los compuestos de la invención se pueden preparar de conformidad con métodos descritos en la técnica y usando los reactivos apropiados, materiales de partida, y métodos de purificación conocidos a aquellos expertos en la técnica.

Síntesis Representativa de Intermediario 1

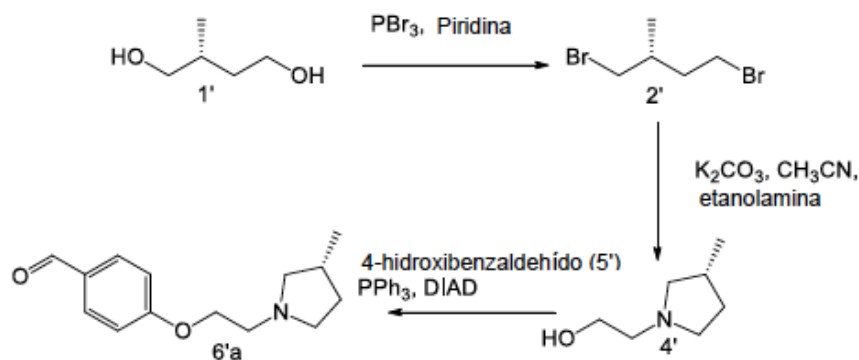
Síntesis representativa de análogos de 4-(2-(metilpirrolidin-1-il)etil)benzaldehído

15



Los derivados de metilpirrolidina intermediarios se pueden preparar por el siguiente método representativo descrito más adelante.

20

Esquema 1

5

(R)-1,4-Dibromo-2-metilbutano (2')

A una solución de R-2-metilbutano-1,4-diol (1') (5 g, 48 mmol) en piridina (5 mL) a 0°C se agrega PBr_3 (9 g, 33 mmol) y la pasta amarilla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante dos horas. La mezcla fría es tratada con agua (50 mL) y extraída con hexanos (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con 5% hidróxido de sodio, ácido sulfúrico concentrado y agua y se concentraron para producir un residuo oleoso amarillo. Este residuo se destila a 75-85°C (3 mm HG) para dar 2' como un aceite incoloro claro (4.5 g 42% rendimiento).

(R)-2-(3-Metilpirrolidin-1-il)etanol (4')

A una solución **2'** (4.5 g, 19 mmol) en acetonitrilo (200 mL) y carbonato de potasio (5.5 g, 30.5 mmol) se agrega etanolamina (1.2 mL, 19 mmol) y la suspensión resultante se calienta a reflujo durante 48 horas. La solución fría se filtra y concentra. Este residuo se disuelve en DCM (100 mL) y se lava con 5% hidróxido de sodio acuoso (2 x 50 mL), salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se destila (100-110, 3 mm Hg) para dar **4** como un aceite incoloro claro (1.4 g 30% rendimiento).

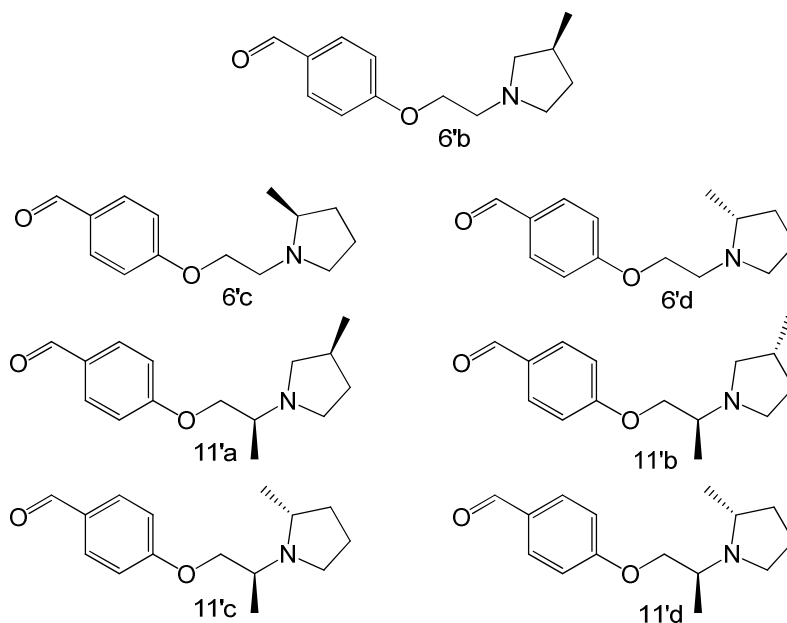
(R)-4-(2-(3-Metilpirrolidin-1-il)etoxi)benzaldehído (6'a)

A una solución de **4'** (1.4 g, 10.9 mmol), *p*-hidroxibenzaldehído, **5'**, (2.0 g, 16.3 mmol) y trifenilfosfina (4.3 g, 16.3 mmol) en diclorometano (20 mL) se agrega diisopropilazodicarboxilato (2.3 mL, 16.3 mmol) en forma de gotas a 0°C en 30 minutos y después se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante dos horas adicionales. La solución se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y concentra para dar un aceite amarillo pálido. Este aceite se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 5% metanol en diclorometano para dar **6'** como un aceite incoloro claro (1.0 g, 39% rendimiento).

MS calculó $C_{14}H_{19}NO_2 + H^+ = 235$; Observado 234.

Los siguientes intermediarios son o se pueden preparar siguiendo el método descrito para **6'** y usando los reactivos apropiados y materiales de partida.

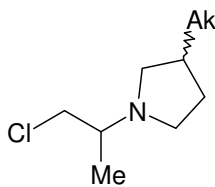
5



Síntesis Representativa de Intermediario 2

Síntesis representativa de análogos de pirrolidina de 1-((2-cloro-1-metil)etil)-3-alquilo

10



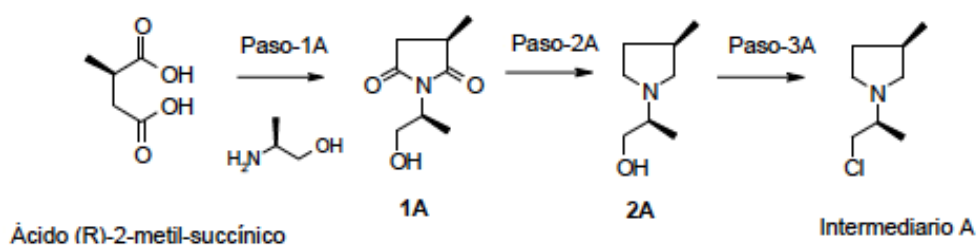
Ak – alquilo

Los derivados intermediarios de cloroetilalquilpirrolidina se pueden preparar al seguir el método representativo descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2005) 15 3912-3916.

La síntesis de un derivado representativo de pirrolidina, (R)-1-
5 ((S)-2-cloro-1-metil-etil)-3-metil-pirrolidina se da a continuación.

Intermediario A

Esquema 2



10

Paso-1A:

Una solución de ácido (R)-2-metil-succínico (1g, 7.57 mmol) en
15 40 mL de tolueno se calentó a 100°C y (S)-2-amino-propan-1-ol (0.59 mL, 7.57 mmol) se agregó lentamente a la mezcla de reacción. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío para obtener el
20 producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa quiral para obtener **1A** puro. Rendimiento: 0.6 g, 46%.

Paso-2A:

Una solución de **Intermediario 1A** (0.5 g, 2.92 mmol) en éter seco (10 mL) se agregó en gotas a una suspensión fría de LAH (0.433 g, 11.7 mmol) en éter dietílico seco a 0°C. Después de
5 completar la adición, la mezcla de reacción se dejó gradualmente alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La reacción fue monitoreada por TLC (20% MeOH en DCM). Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se
10 extinguió posteriormente con agua (0.5 mL), 10% NaOH (1 mL) y agua (1.5 mL). El precipitado sólido se filtró a través de celita y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto que se usó como tal para el siguiente paso. Rendimiento: 290 mg, 70%.

15

Paso-3A:

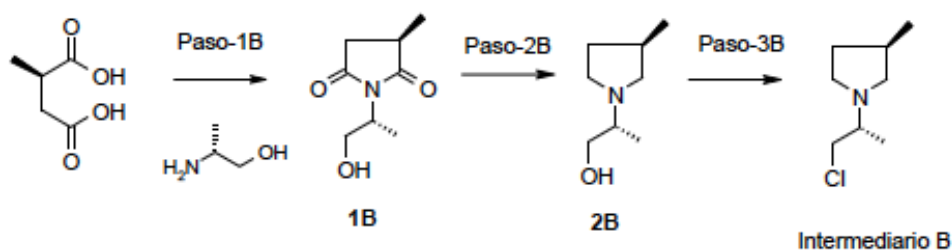
A una solución de **Intermediario 2A** (0.3 g, 2.1 mmol) en 1,2 dicloroetano (10 mL), cloruro de tionilo (0.18 mL, 2.5 mmol) se agregó en forma de gotas a 0°C. Entonces, la mezcla de reacción se
20 calentó gradualmente a 80°C durante 2 horas. El solvente en exceso y cloruro de tionilo se concentró bajo presión reducida para obtener el **Intermediario A** crudo, que fue tomado como tal para el siguiente paso (se confirmó la formación de producto por LCMS). Rendimiento: 300 mg, 88%.

25

Intermediario B

La síntesis de un derivado representativo de pirrolidina, (R)-1-((R)-2-cloro-1-metil-etil)-3-metil-pirrolidina (**Intermediario B**) es
 5 dado más adelante (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 (2005) 3912-3916).

Esquema 3



Paso-1B:

Una solución de ácido (R)-2-metil-succínico (1g, 7.5 mmol) en
 15 40 mL de tolueno se calentó a 100°C y (R)-2-amino-propan-1-ol (0.59 ml, 7.5 mmol) se agregó lentamente a la mezcla de reacción. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó más a 130°C durante 16 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró
 20 al vacío para obtener el producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa quiral para obtener **1B** pura (600 mg, 60%).

Paso-2B:

Una solución de **Intermediario B** (0.5 g, 2.9 mmol) en éter seco (10 mL) se agregó en gotas a una suspensión fría de LAH (0.433 g, 11.6 mmol) en éter dietílico seco a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó gradualmente alcanzar temperatura ambiente y agitar durante 12 horas. La reacción fue monitoreada por TLC (20% MeOH en DCM). Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se extinguió posteriormente con agua (0.5 mL), 10% NaOH (1 mL) y agua (1.5 mL). El sólido precipitado se filtró a través de celita y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto (**2B**), que se usó como tal para el siguiente paso (formación de producto confirmada por ¹H NMR). Rendimiento: 300 mg, 70%.

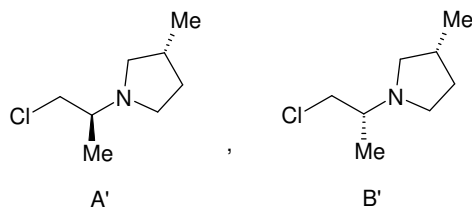
15

Paso-3B:

A una solución de **Intermediario 2B** (0.3 g, 2 mmol) en 1,2 dicloroetano (10 mL), cloruro de tionilo (0.18 mL, 2.5 mmol) se agregó en forma de gotas a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 80°C durante 2 horas. Después de completar la reacción, el exceso de solvente y cloruro de tionilo fue eliminado bajo presión reducida para obtener el **Intermediario B** crudo, que fue tomado como tal para el siguiente paso (la formación de producto fue confirmada por LCMS). Rendimiento: 300 mg, 88%.

25

Los siguientes intermediarios son o se pueden preparar siguiendo el método descrito para **Intermediario A** y **Intermediario B**, y usando los reactivos apropiados y materiales de partida.

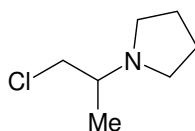


5

Síntesis Representativa de Intermediario 3

Síntesis representativa de análogos de 1-((2-cloro-1-metil)etil)pirrolidina

10



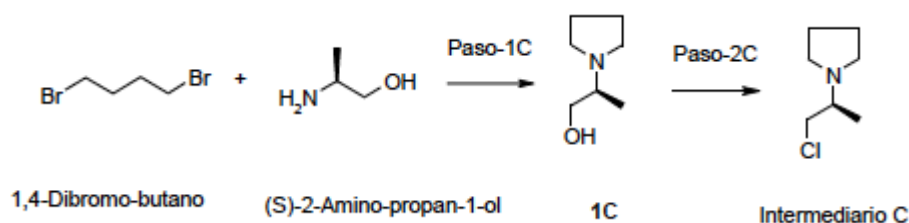
Los derivados intermediarios de cloroetilpirrolidina se pueden preparar al seguir el método representativo descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2005) 15 3912-3916.

15

Intermediario C

La síntesis de un derivado representativo de pirrolidina, 1-((S)-2-cloro-1-metil-etil)-pirrolidina (**Intermediario C**) es dado más adelante.

20

Esquema 4

5

Paso-1C:

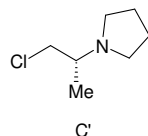
A una solución de 1,4 dibromo butano (500 mg, 2.31 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó K_2CO_3 (0.64 g, 4.62 mmol) seguido por (S)-2-amino propanol-1 (0.18 g, 2.31 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se refluxó durante 18 horas. Después de completar la reacción (por TLC, 20% MeOH en DCM), la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el **1C** crudo (300 mg) fue tomado para el siguiente paso sin ninguna purificación (formación de producto confirmada por ^1H NMR).

Paso-2C:

A una solución de **Intermediario 1C** (300 mg, 2.3 mmol) en 1,2 dicloroetano (10 mL) se agregó SOCl_2 (0.2 mL, 2.7 mmol) en forma de gotas y después se calentó lentamente a 80°C durante 2 horas. Después de completar la reacción (por TLC), el exceso de solvente y

cloruro de tionilo fue eliminado al vacío para obtener **Intermediario C** (300 mg, 87%), que fue tomado como tal para el siguiente paso (formación de producto fue confirmada por LCMS). Rendimiento: 300 mg, 87%.

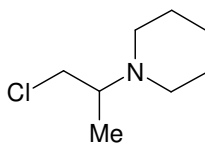
- 5 El siguiente intermediario es o se puede preparar siguiendo el método descrito para **Intermediario C** y usando los reactivos apropiados y materiales de partida.



10

Síntesis Representativa de Intermediario 4

Síntesis representativa de análogos de 1-((2-cloro-1-metil)etil)pirrolidina



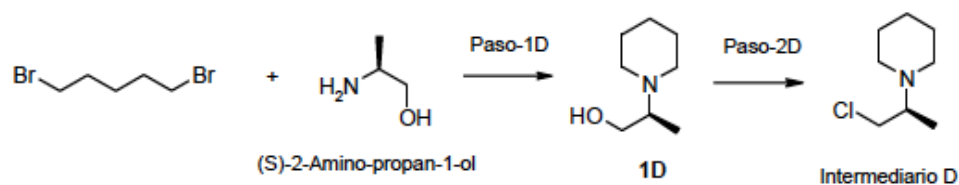
15

Los derivados intermediarios de cloroetilpirrolidina se pueden preparar al seguir el método representativo descrito más adelante.

20

Intermediario D

La síntesis de un derivado representativo de pirrolidina, 1-((S)-2-cloro-1-metil-etil)-piperidina (**Intermediario D**) es dada a
 5 continuación.

Esquema 5

10

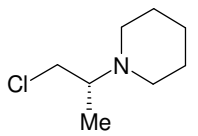
Paso-1D:

A una solución de 1, 5 dibromo pentano (500 mg, 2.18 mmol) en acetonitrilo (8 mL), se agregó K_2CO_3 (0.9 g, 6.55 mol) seguido por
 15 (S)-2-amino propanol-1 (163 mg, 2.18 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de completar la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto crudo (**1D**) que fue
 20 tomado como tal para el siguiente paso. Rendimiento: 300 mg.

Paso-2D:

A una solución de **Intermediario 1D** (300 mg, 2.1 mmol) en 1,2 dicloroetano (10 mL) se agregó SOCl_2 (0.2 mL, 2.5 mmol) en forma de gotas y después se calentó lentamente a 80°C durante 2 horas. Después de completar la reacción (por TLC), el exceso de solvente y cloruro de tionilo fueron eliminados al vacío para obtener el **Intermediario D** (300 mg, 88%), que fue tomado como tal para el siguiente paso (formación de producto confirmada por LCMS).

El siguiente intermediario es o se puede preparar siguiendo el método descrito para el **Intermediario C**, y usando los reactivos apropiados y materiales de partida.

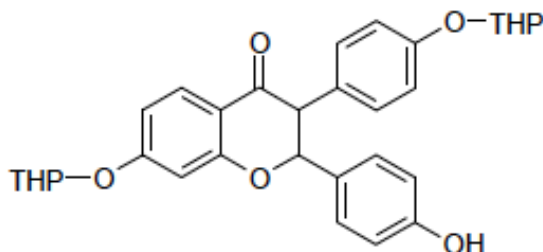


15

Síntesis Representativa de Intermediario 5

Los derivados intermediarios de benzopirano se pueden preparar al seguir el método representativo descrito más adelante.

20

Intermediario E**Síntesis representativa de análogos de 2-(4-hidroxifenil)-
benzopirana**

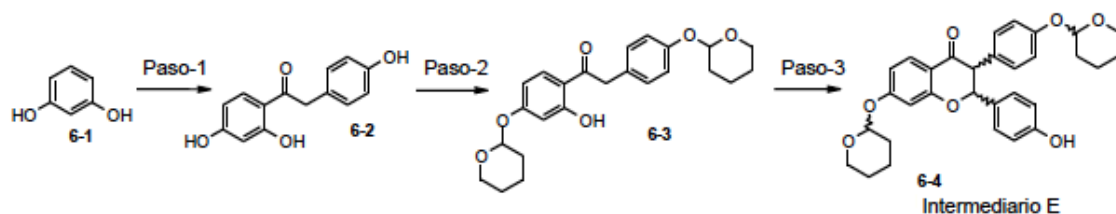
5

Intermediario E

THP = tetrahidropiranilo

Esquema 6

10

**Paso-1:**

15

Una suspensión de resorcinol (**6-1**) (40 g, 0.363 mol) y ácido 4-hidroxifenilacético (49 g, 0.326 mol) en BF_3 eterato (1.09 mol, 138 mL) se reflujoó durante 15 minutos bajo atmósfera de argón (la mezcla de reacción se convirtió en solución clara). La reacción fue monitoreada por TLC (30% pet éter en acetato de etilo se usó como

solvente de elución). Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió en un baño helado y después se vertió en un exceso de agua helada. El precipitado amarillo resultante obtenido fue recolectado por filtración y lavado con 20% Pet éter/acetato de etilo seguido por 25% etanol-agua para dar **Intermediario 6-2** como sólido blanco crudo. Rendimiento 45 g, 51%.

Paso-2:

10 A una suspensión de **Intermediario 6-2** (15 g, 0.061 mol) en 3,4-dihidro-2H-piran (52 g, 0.61 mol) se agregó monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (584 mg, 3 mmol) a -10°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 45 minutos a 0°C. La reacción fue monitoreada por TLC (30% pet éter en acetato de etilo como solvente de elución).

15 Después de completar la reacción, la mezcla de reacción fue tratada con bicarbonato de sodio saturado y éter dietílico. La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se concentró bajo presión reducida para obtener producto crudo, que se purificó por

20 cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, éter pet/acetato de etilo como solventes) para obtener **Intermediario 6-3** puro como sólido blanco. Rendimiento: 17 g, 67%.

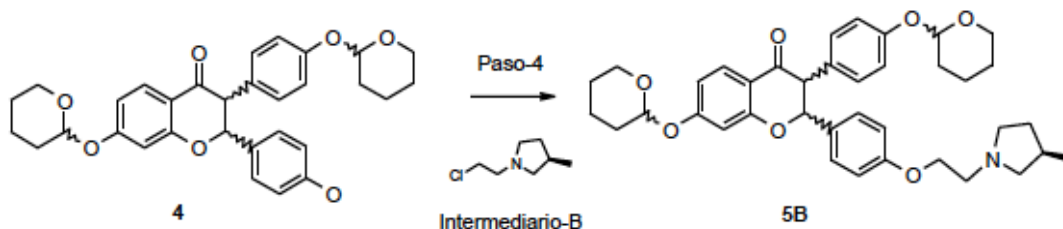
Paso-3:

Una solución de **Intermediario 6-3** (6 g, 0.015 mol), 4-hidroxibenzaldehído (1.59 g, 0.013 mol) y piperidina (370 mg, 4.0 mmol) en benceno (100 mL) se refluxó usando aparato Dean-Stark durante 16 horas. La reacción fue monitoreada por TLC (usando 25% acetato de etilo en Pet éter como solvente de elución). Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente fue eliminado bajo presión reducida para obtener producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, Pet éter/acetato de etilo como sistema de solvente) para obtener **Intermediario 6-4** (**Intermediario E**) como sólido blanco. Rendimiento: 1.6 g, 21%.

15

SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS**Síntesis de OP-1038 (método de alquilación)****Esquema 5****Paso-4:**

20

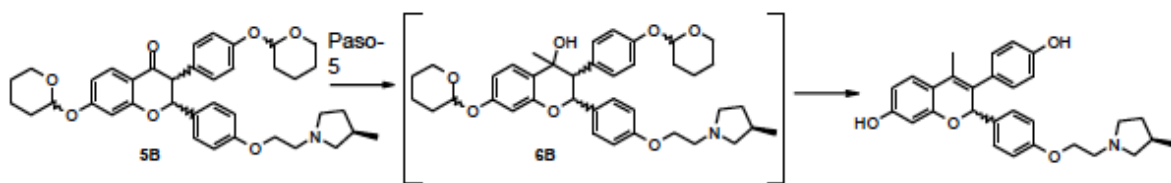


A la solución agitada de **Intermediario-4** (0.25 g, 0.48 mmol) en acetona seca (10 mL) se agregó carbonato de cesio (0.47 g, 1.4 mmol) a 0°C y se agitó durante 10 minutos. Una solución de clorhidrato de (R)-1-(2-cloro-etil)-3-metil-pirrolidina (**Intermediario-5B**) (90 mg, 0.58 mmol) en 2 mL acetona se agregó a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a reflujo y se mantuvo durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetona y se concentró para obtener **Intermediario-5B** como aceite amarillo. El producto crudo fue tomado como tal para el siguiente paso (formación de producto fue confirmada por LCMS). Rendimiento: 0.210 g (crudo) 68%.

Esquema 6

Paso-5:

15

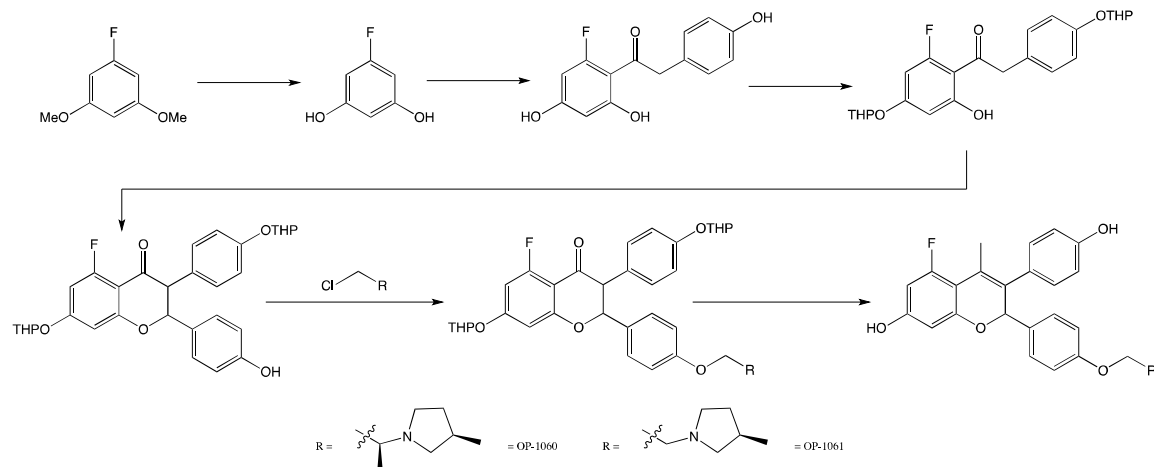


A una solución fría (0°C) de **Intermediario-5B** (200 mg, 0.31 mmol) en THF seco (5 mL), CH₃MgI (1.2 mL, 1.5 M solución en THF, 1.55 mmol) se agregó en forma de gotas. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se extinguió con solución de

cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener intermediario **6B** crudo como aceite amarillo. Esto fue tomado en ácido acético (9 mL) y
5 agua (1 mL) y se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para eliminar los solventes. El residuo fue tomado en EtOAc y se extinguió con solución de NaHCO₃ saturado a 0°C. La capa orgánica se separó y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 10 mL). La
10 capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice, EtOAc/Pet éter) seguido por HPLC preparativa para obtener OP-1038 puro como sólido de color beige. Rendimiento: 25 mg, 18%.

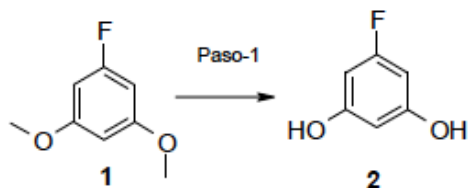
15 Siguiendo el método general anterior y usando los reactivos apropiados y materiales de partida OP-1039, OP-1042, OP-1049, OP-1050 y OP-1053 se sintetizaron.

Síntesis de OP-1060 y OP-1061



5

Paso-1:

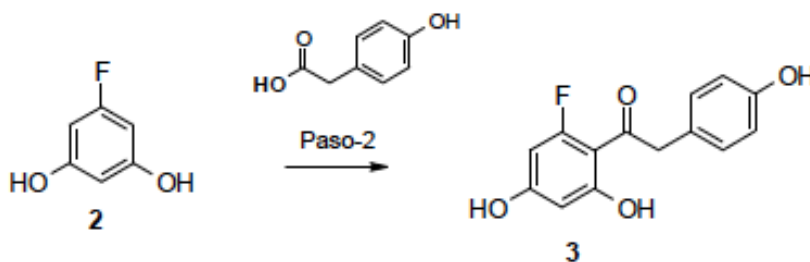


Una solución de dimetoxi fluorobenceno (**1**) (10 g, 64 mmol) en
 10 diclorometano seco (40 mL) se enfrió a -30°C . A la solución fría se
 agregó una solución de BBr_3 (35.93 mL, 384 mmol) en 60 mL de DCM
 lentamente (en gotas) sobre 30 minutos. Después de completar la
 adición, la mezcla de reacción se dejó alcanzar 25°C y se agitó
 durante 12 horas. Después de completar la reacción (por TLC usando
 15 30% acetato de etilo y pet éter como solvente de elución), la mezcla
 de reacción se enfrió a 0°C y después se extinguió lentamente con

agua y se agitó durante 30 minutos a 25°C. La mezcla de reacción fue extraída con diclorometano (3 x 100 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto (**2**) como sólido café claro.

5 Rendimiento: 8g (97%).

Paso-2:

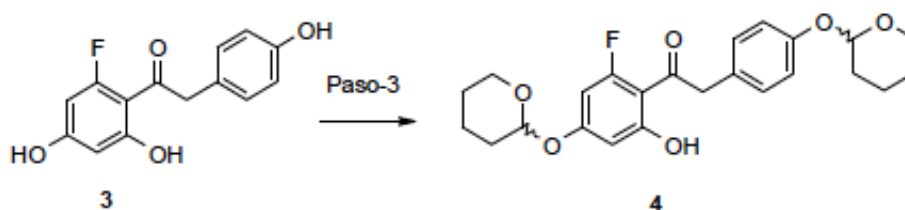


10

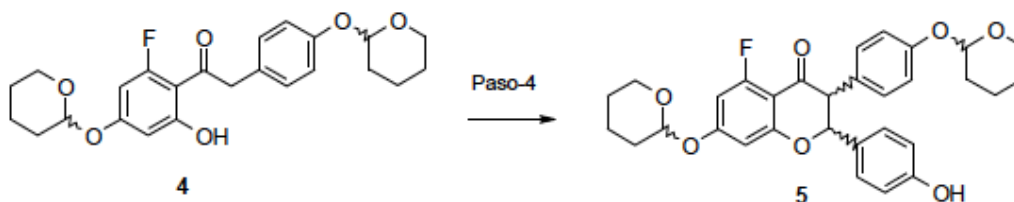
Una mezcla de fluoro resorcinol (**2**) (9 g, 70 mmol) y ácido 4-hidroxifenilacético (9.62 g, 63 mmol) en BF₃-Et₂O (26.7 mL, 210 mmol) se agitó bajo reflujo durante 15 minutos T. Después de completar la reacción (monitoreada por TLC, usando 30% de acetato de etilo y pet éter como solvente de elución), la mezcla de reacción se enfrió en un baño helado y se vertió en exceso de agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa de acetato de etilo combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto crudo como mezcla de regioisómeros.

15

20 La purificación de HPLC preparativa dio el isómero requerido (**3**) como sólido de color beige. Rendimiento: 4.5 g (25%).

Paso-3:

5 Una suspensión de **Intermediario 3** (6 g, 23 mmol) en 3,4-
 dihidro-2H-pirano (23.28 mL, 270 mmol) fue tratada con cantidad
 catalítica (2 gotas) de HCl concentrado a -10°C . La mezcla de
 reacción fue agitada durante 45 minutos a 0°C . Después de
 completar la reacción (por TLC usando 30% pet éter y acetato de
 10 etilo como solvente de elución), la mezcla de reacción fue tratada
 con bicarbonato de sodio saturado y éter dietílico (100 mL). La capa
 orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo
 presión reducida para obtener el producto crudo como aceite
 amarillo. Esto se recrystalizó con hexano y éter dietílico para obtener
 15 el compuesto **4** como sólido blanco. Rendimiento: 3.4 g (34%).

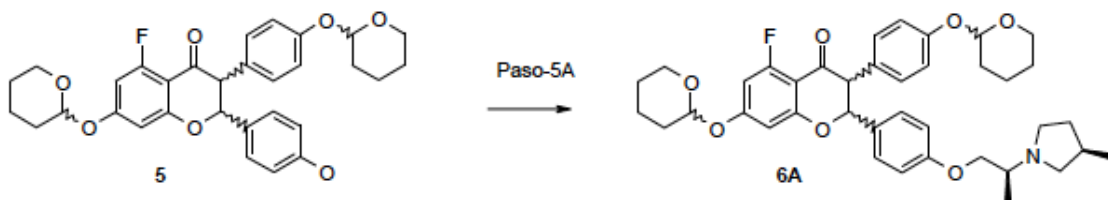
Paso-4:

Una solución de éter de bi-THF **Intermediario 4** (5 g, 11.6 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (1.27 g, 10.4 mmol) y piperidina (0.114 mL, 11.6 m) en benceno (50 mL) se agitó y reflujoó usando un aparato Dean-Stark durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente fue eliminado bajo presión reducida para obtener producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, pet éter/acetato de etilo) para obtener **Intermediario 5** como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 2 g (32%).

10

Síntesis de OP-1060

Paso-5A:



15

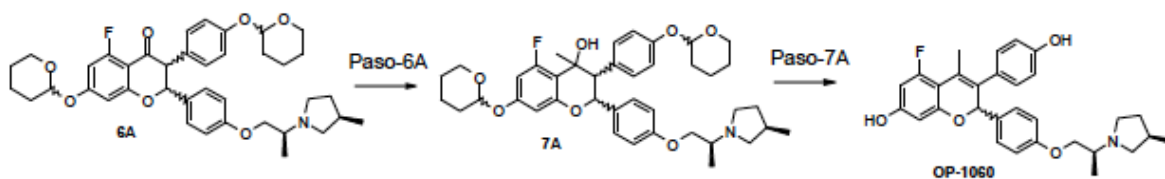
A la solución agitada de **Intermediario 5** (500 mg, 0.93 mmol) en acetona seca (15 mL), carbonato de cesio (911 mg, 2.8 mmol) se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C, y clorhidrato de (R)-1-((S)-2-cloro-1-metil-etil)-3-metil-pirrolidina (**3A**) (185 mg, 0.93 mmol) se agregó y calentó a 60°C durante 19 horas. Después de completar la reacción (por TLC usando acetato de etilo y 10% metanol como solvente de elución), la mezcla de reacción se filtró, lavó con acetona y se concentró para obtener el

20

producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, pet éter/acetato de etilo) para obtener **Intermediario 6A** puro como sólido amarillo. La formación de producto se confirmó por LCMS. Rendimiento: 200 mg (30%).

5

Paso-6A & Paso-7A:



10 A una solución fría (-5°C) de **Intermediario 6A** (300 mg, 0.45 mmol, 1 eq) en THF seco (5 mL) se agregó MeMgBr (1.4M en THF, 3.20 mL, 4.50 mmol) lentamente en gotas. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó alcanzar a 25°C y fue agitada durante 6 horas. Después de completar la reacción (monitoreada por

15 LCMS), la mezcla de reacción se extinguió con dicha solución de cloruro de amonio y se extrajo con etilacetato (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el **Intermediario 7** crudo como aceite amarillo (el producto fue confirmado por LCMS). El

20 **Intermediario 7A** crudo se disolvió en ácido acético (9 mL) y agua (1 mL) y se calentó a 90°C durante 3 horas. Después de completar la reacción (por TLC, usando 20% MeOH y acetato de etilo como solvente de elución), la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se

concentró al vacío. El residuo obtenido fue tomado en EtOAc y se
 extinguió con solución de NaHCO_3 saturado a 0°C . La capa orgánica
 se separó y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 10 mL). La
 capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se
 5 filtró y concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo
 se purificó por cromatografía de columna instantánea (gel de sílice,
 EtOAc/Pet éter) seguido por HPLC preparativa para obtener OP-1060
 puro como sólido de color beige. Rendimiento: 60 mg (27%).

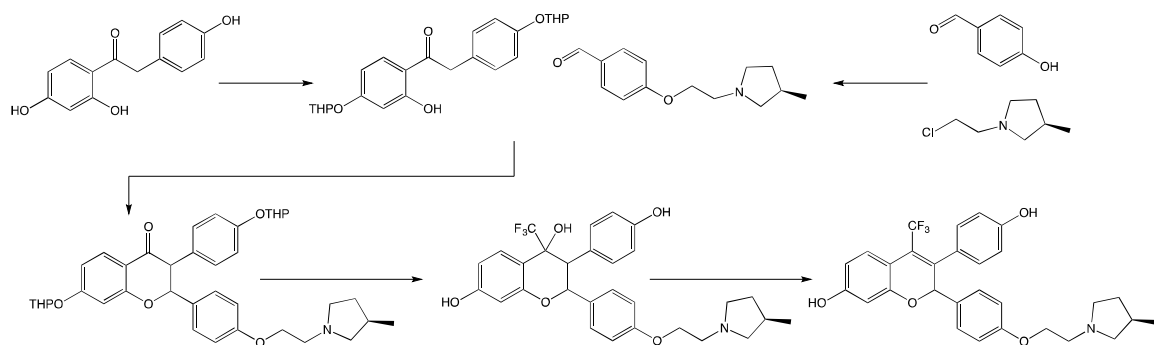
Siguiendo el procedimiento anterior y usando los reactivos
 10 apropiados y materiales de partida, también se sintetizó OP-1061.

Síntesis de OP-1056

3-(4-Hidroxifenil)-2-(4-(2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-cromen-7-ol

15

Esquema 16



2-(4-(2-((R)-3-Metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-7-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ona (8')

A una solución de **6'** (1.0 g, 4.3 mmol), derivado de resorcinol
 5 **7'** (2.1 g, 5.1 mmol) y piperidina (0.17 mL, 1.7 mmol) en tolueno (150 mL) se calienta a reflujo con eliminación azeotrópica de agua durante 24 horas. La solución se concentra y el residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 8% metanol en diclorometano para dar **8'** como aceite viscoso
 10 café (1.4 g, 52% rendimiento).

MS Calculado $C_{38}H_{45}NO_7 + H^+ = 628$; Observado 628.

3-(4-Hidroxifenil)-2-(4-(2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-4-(trifluorometil)croman-4,7-diol (9')

15 A una solución de **8'** (1.0 g, 1.6 mmol), trimetil(trifluorometil)-silano (1.1 mL, 7.5 mmol) se agrega fluoruro de cesio (0.045 g, 0.29 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en acetato de etilo (100 mL) y se lava con salmuera, se seca sobre
 20 sulfato de sodio anhidro, y se concentra para dar un residuo café que se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 8% metanol en diclorometano para dar **9'** como un sólido amarillo (0.5 g, 59% rendimiento).

MS Calculado $C_{29}H_{30}F_3NO_5 + H^+ = 530$; Observado 530.

3-(4-Hidroxifenil)-2-(4-(2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-cromen-7-ol (10') (OP-1056)

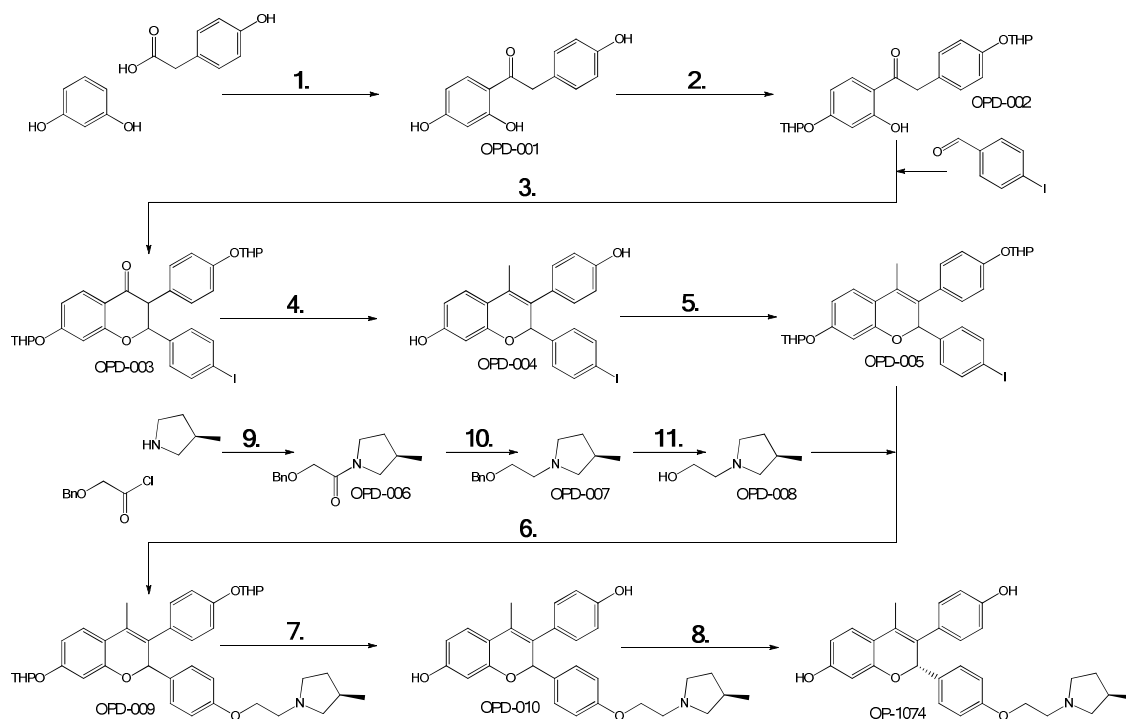
A una solución de **9'** (0.5 g, 0.94 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agrega trietilamina (6.6 mmol, 0.91 mL) y anhídrido trifluoroacético (2.8 mmol, 0.39 mL) simultáneamente a 0°C y la solución se deja calentar a temperatura ambiente con agitación durante 16 horas. La solución se concentra y el residuo se disuelve en acetato de etilo (100 mL) y se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra para dar un residuo café que se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 10% metanol en diclorometano para dar un sólido amarillo. Este sólido además se purificó por HPLC preparativa para dar, después de liofilización (0.024 g, 4.9% rendimiento).

15 MS Calculado $C_{29}H_{28}F_3NO_4 + H^+ = 512$; Observado 512.

La síntesis de compuestos representativos de esta invención e puede llevar a cabo de conformidad con los métodos representativos establecidos más adelante y usando los reactivos apropiados, materiales de partida, y métodos de purificación conocidos a aquellos expertos en la técnica.

Síntesis de 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol (OP-1038) y Separación y Purificación de Estereoisómeros (OP-1074 y OP-1075)

5



Paso 1:

Reacción para producir 1-(2,4-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)etanona

10

Resorcinol (1,3-dihidroxibenceno) (62.000 g, 563. Mmol, 1.0 equiv.) y ácido 4-hidroxifenilacético (94.237 g, 619.4 mmol, 1.1 equiv.) se agregaron a un frasco con fondo redondo de 2 L de 3
15 cuellos ajustado con una pala, un embudo de adición de ecualización

de presión y un termómetro y un manto de calefacción. Se agregó tolueno (350 mL) al frasco para dar una suspensión. La reacción purgada con nitrógeno y el embudo de adición lleno con eterato de trifluoruro de boro (198.201 mL, 1578.0 mmol, 2.8 equiv.) vía cánula.

5 La reacción fue agitada a 150 rpm y se agregó eterato de trifluoruro de boro en porciones de 3-4 mL y la reacción se calentó. Durante la adición, la temperatura interna subió a 100°C. La reacción pasó por varios cambios en color de amarillo a rojo oscuro. Después de completar la adición de eterato de trifluoruro de boro, el embudo de

10 adición fue eliminado y reemplazado con un condensador. La reacción fue agitada durante 1.5 horas a una temperatura interna de 108°C. Se tomó una muestra y el análisis de HPLC indicó que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió y la agitación paró para dar una solución bifásica. Una solución 12% acuosa de acetato

15 de sodio (41 g, 336 mL) se agregó lentamente a la reacción con agitación. La reacción fue agitada durante 16 horas. Un precipitado se formó durante la noche y fue recolectado en un embudo de vidrio sinterizado. El sólido se secó en un horno al vacío durante 16 horas para dar el producto como un polvo blanco (119.67 g, 87.0%).

Paso 2:**Reacción para producir 1-(2-hidroxi-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)etanona**

5 1-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(4-hidroxifenil)etanona (119.000 g, 487.2 mmol, 1.0 equiv.) y acetato de etilo (400 mL) se agregó a un frasco con fondo redondo de 3 cuellos de 2 L equipado con una barra agitadora un termómetro, un condensador y una entrada de nitrógeno. El frasco se extinguió con nitrógeno durante 2 minutos y

10 3,4-dihidro-2H-pirano (222.252 ml, 2436.1 mmol, 5.0 equiv.) se agregó de un cilindro graduado. La suspensión fue extinguida con nitrógeno durante 2 minutos y se agregó ácido p-toluenosulfónico (0.378 g, 2.2 mmol, 0.0 equiv.) a la reacción. Una reacción exotérmica ocurrió y la temperatura subió de 20 a 33°C en 5 minutos.

15 La suspensión amarilla se convirtió en una solución roja en un 1 minuto de adición de PTSA. La reacción fue agitada durante 66 horas a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por HPLC a 4, 5 y 6 horas. Los cromatogramas indicaron que la reacción estuvo 74%, 90% y 100% completa al momento indicado, respectivamente.

20 TEA (5 mL) se agregó a la suspensión color crema para detener la reacción. La suspensión fue transferida a un frasco con fondo redondo (2 L) y el frasco de tres cuellos enjuagado con acetato de etilo. La suspensión se concentró en un rotovap para dar un sólido en polvo de color crema. El sólido fue transferido a un frasco

25 Erlenmeyer de 2 L. Se usó alcohol isopropílico (IPA) para enjuagar el

frasco. El sólido se recrystalizó de IPA (1.4 L). La suspensión se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos y el sólido recolectado por filtración al vacío. El sólido fue enjuagado con IPA helado hasta que el filtrado fue incoloro y se secó en un horno al vacío para dar un polvo blanco (162.24 g). El líquido madre y los lavados se combinaron y concentraron a un aceite naranja (38.09 g).

Paso 3:

Reacción para producir 2-(4-yodofenil)-7-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-((tetrahydro-2H-piral-2-il)oxi)fenil)croman-4-ona

1-(2-hidroxi-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)etanona (16.228 g, 39.34 mmol) se agregó a un frasco de fondo redondo de 1 L de 3 cuellos. 2-Butanol (380 mL, 0.197 M) y 4-yodobenzaldehído (51.700 g, 222.8 mmol, 1.0 equiv.) se agregó al frasco para dar una suspensión. Piperidina (7.300 ml, 73.9 mmol, 0.3 equiv.) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (11.300 ml, 75.6 mmol, 0.3 equiv.) se agregó a la suspensión. El frasco fue ajustado con un aparato Dean-Stark y condensador, un termómetro, una flecha agitadora y se calentó en un baño de aceite a 130°C para dar una solución naranja (se convirtió en una solución cuando la temperatura interna fue 80°C). La mitad del solvente (190 mL) fue recolectada en 1.5 horas. La trampa Dean-Stark fue eliminada y el condensador fue colocado en el frasco, la reacción se calentó durante otra hora. La solución gradualmente se oscurece a

un color naranja. El baño de aceite se enfrió a 90°C y 380 mL de alcohol isopropílico se agregó en una porción. La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión blanca nebulosa y se redisolvió para dar una solución en menos de un minuto a 90°C. La calefacción al

5 baño se ajustó a 50°C y el frasco se dejó enfriar gradualmente a 50°C. Un precipitado inició para formar a 60°C y dio una suspensión a 50°C. Una masa oleosa espesa sale de solución ~ 55-53°C. La agitación vigorosa con agitador elevado (300 rpm) fue requerido para prevenir que la masa oleosa se solidifique en un sólido como se

10 observa con reacciones de escala pequeña equipadas con barra agitadora. La reacción se dejó agitar hasta que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La masa oleosa se solidificó en una torna incluso con agitación vigorosa. El líquido madre fue decantado y se agregó isopropanol fresco (100 mL) al frasco para enjuagar el sólido.

15 El líquido fue decantado y combinado con el líquido madre. El líquido madre se concentró a un aceite rojo oscuro (27.13 g) y DCM (150 mL) se agregó al frasco para dar una solución roja. Se agregó gel de sílice (55 g) a solución y se concentró a sequedad. La mezcla de gel de sílice se vertió en 600 mL de embudo de vidrio sinterizado lleno

20 con gel de sílice (50 g). Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (1.2 L) y el filtrado se concentró a un aceite naranja (137.61 g crudo). El aceite se disolvió en 80% IPA/agua hirviendo (1.2 L) y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y reposó durante la noche para dar una torta. La torta se filtró y lavó con IPA frío (100 mL). El

25 líquido madre se concentró parcialmente en un rotovap para dar un

polvo bronceado. Este proceso fue repetido hasta que un aceite no pudo ser lavado lejos del polvo. El producto fue agrupado y se secó en un horno al vacío para dar un polvo bronceado impuro (118.25 g, 85.6%).

5

Paso 4a:

Reacción para producir 2-(4-yodofenil)-4-metil-7-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ol

10 A una solución de 90.0% de 2-(4-yodofenil)-7-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ona (104.891 g, 150.77 mmol, 1.0 equiv.) en THF (1.2 L) a 5°C, se agregó cloruro de metilmagnesio 3.0 M solución en THF (160.000 ml, 480.0 mmol, 3.2 equiv.) por embudo de adición sobre 30 minutos. La
15 temperatura no subió a aproximadamente 8°C durante la adición. La reacción fue eliminada del baño helado y se agitó a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. TLC (20% acetato de etilo en hexanos) mostró que la reacción no tuvo material de partida. La solución se enfrió en un baño helado, y se extinguió con cuidado con
20 cloruro de amonio saturado (35 mL). Acetato de etilo (1.2 L) y agua (1.2 L) se agregaron a la mezcla de reacción, y las capas se separaron. La capa acuosa fue extraída con EA (1 L). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 L), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar una espuma

amarillo pálido (111.26 g crudo). Este material se usó sin más purificación.

Paso 4b:

5 Reacción para producir 3-(4-hidroxifenil)-2-(4-yodofenil)-4-metil-2H-cromen-7-ol

2-(4-yodofenil)-4-metil-7-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-
((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ol (96.820 g, 150.7
10 mmol, 1.0 equiv.) y 80% ácido acético en H₂O (686 mL) se agregó a
un frasco de fondo redondo de 2 L. La suspensión fue desgasada, se
extinguió con nitrógeno y se calentó a 90°C durante 1.5 horas.
Análisis de TLC (1:2 EA/Hex) de la reacción mostró que no había
presente material de partida. El solvente fue eliminado para dar un
15 aceite rojo. El aceite rojo se disolvió en acetato de etilo (500 mL) y
se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (3 x 1 L). Las
capas orgánicas se lavaron con salmuera (1 L), se filtraron y
concentraron para dar un aceite rojo (109.32 g, crudo). El aceite fue
cargado en 100 g de gel de sílice y se cromatografió en porciones de
20 40 g sobre gel de sílice (100 g cartucho, 5-30% EA/Hex). Se
agruparon fracciones que contienen manchas con R_f 0.55 (33%
EA/Hex) y se concentraron a un vidrio rojo claro (53.37 g). El vidrio
se mezcló con DCM (200 mL) y se sonicaron para dar una suspensión
rosa. El sólido se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado
25 lavado con un 20% de DCM en solución de hexanos (250 mL) y se

secaron en un horno al vacío durante la noche (32.41 g). El líquido madre se concentró a un vidrio y el proceso se repitió una segunda vez para dar un sólido rosa (4.2784 g). Las fracciones mixtas impuras fueron agrupadas y se concentraron a un vidrio (16.71 g). El
5 vidrio se disolvió en DCM (75 mL) y se formaron cristales rosas en reposo (7.0862 g). Este proceso fue repetido para dar una segunda cosecha de cristales rosas (2.3643). Los líquidos madre de tanto las fracciones puras como impuras se combinaron y cromatografiaron con el mismo método (2 x 100 g cartuchos). Las fracciones con Rf
10 0.55 se agruparon y concentraron para dar un aceite rojo (17.388 g) que no se solidificó. El aceite no se combinó con cargas previas pero se volvieron a proteger en una reacción separada.

Método de gradiente: (5-30% EA/Hex) 5% EA mantenido durante 2 minutos, gradiente a 15% sobre 3 minutos y mantenido a 15%
15 EA/Hex durante 7 minutos, gradiente a 30% en 7 minutos y se mantuvo a 30% EA/Hex durante 17 minutos. Las fracciones con Rf 0.55 (33% EA/Hex) se agruparon y concentraron a un aceite rosa claro que fue titulado con DCM.

Paso 5:

Reacción para producir 2-(4-yodofenil)-4-metil-7-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromeno

5

A una solución de 3-(4-hidroxifenil)-2-(4-yodofenil)-4-metil-2H-cromen-7-ol (41.860 g, 91.7 mmol, 1.0 equiv.) y para-tolueno sulfonato de piridinio (4.822 g, 19.3 mmol, 0.2 equiv.) en DCM (200 mL) se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (49.226 ml, 539.6 mmol, 5.9 equiv.). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche (17 horas). TLC mostró mayor producto deseado. La reacción se diluyó con DCM (200 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado (200 mL), agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para dar un residuo viscoso rojo. El residuo adsorbido en gel de sílice (75 g) se purificó en una columna de gel de sílice (4 x 100 g, 0-20% EA/Hex) para dar un sólido blanco que se tituló con metanol y se secó en un horno al vacío a 40°C durante 16 horas para dar el compuesto del título como un polvo blanco (51.67 g, 90.2%).

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.06 (aparent t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 6.7 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.63 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

Paso 6:

**Reacción para producir (3R)-3-metil-1-(2-(4-(4-metil-7-
((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-
il)oxi)fenil)-2H-cromen-2-il)fenoxi)etil)pirrolidina**

5

Una mezcla de 2-(4-yodofenil)-4-metil-7-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromeno (16.800 g, 26.9 mmol, 1.0 equiv.), (R)-2-(3-metilpirrolidin-1-il)etanol (10.416 g, 80.6 mmol, 3.0 equiv.), 1,10-fenantrolina (0.970 g, 5.4 mmol, 0.2 equiv.), y carbonato de cesio (17.530 g, 53.8 mmol, 2.0 equiv.) en butironitrilo (84 mL) se cargó en un frasco con fondo redondo de 250 mL que fue evacuado y se llenó con argón (3 x), yoduro de cobre(I) (5.123 g, 26.9 mmol, 1.0 equiv.) se agregó a la suspensión y se evacuó y llenó con argón (3 x). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 120°C. Después de 91 horas de calefacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita (3 cm) que se lavó posteriormente con DCM (200 mL), EA (200 mL) y MeOH (200 mL). El filtrado fue recolectado y concentrado. El residuo fue adsorbido en gel de sílice (25 g) purificado con gel de sílice (100 g cartucho, 0 – 30% MeOH/DCM) [TLC: 5% MeOH/DCM, 4 manchas principales, R_f (SM:0.95), 0.9, 0.83, (producción. 0.43)]. Las fracciones que contienen producto fueron agrupadas y concentradas para dar una espuma café (13.64 g, 81.0%).

Método de gradiente 0% MeOH 4 minutos, gradiente a 1% MeOH/DCM en 3 minutos, mantenido a 1% MeOH/DCM durante 10 minutos, gradiente a 5% MeOH/DCM en 3 minutos, mantenido a 5% MeOH/DCM durante 12 minutos, gradiente a 25% MeOH/DCM sobre
 5 cero minutos, mantenido a 25% MeOH/DCM durante 15 minutos. Muchas fracciones contuvieron una mezcla del material de partida y producto todas las fracciones fueron agrupadas, concentradas y recromatografiadas sobre gel de sílice (cargadas en 15 g y 100 g de cartucho) y el gradiente eluyó con este método de gradiente (0%
 10 MeOH 4 minutos, gradiente a 1% MeOH/DCM en 3 minutos, mantenido a 1% MeOH/DCM durante 20 minutos, gradiente a 5% MeOH/DCM en 5 minutos, mantenido a 5% MeOH/DCM durante 20 minutos). Las fracciones 74 a 126 fueron agrupadas y concentradas a un aceite café que se solidificaron a espuma (13.64 g, 81%)
 15 (fracciones de elución tardía de la primera columna contuvieron una mancha que correspondió al aminoalcohol. Estas fracciones fueron agrupadas y se concentraron para dar un líquido rojo negro (6.38 g).

Paso 7:

20 **Reacción para producir 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol (OP-1038)**

(3R)-3-metil-1-(2-(4-(4-metil-7-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromen-2-il)fenoxi)etil)-
 25 pirrolidina (15.130 g, 24.2 mmol, 1.0 equiv.) se disolvió en 80% ácido

acético/agua (150 mL). La solución se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 1 hora. Análisis de HPLC de la mezcla de reacción indicó que la reacción estaba completa. La solución de rojo oscuro se concentró a un aceite rojo oscuro. El aceite se suspendió en acetato de etilo (600 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 300 mL). La capa acuosa combinada fue extraída con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para dar un aceite rojo (14.03 g, crudo). El aceite se adsorbió en gel de sílice (30 g) y se cromatografió en gel de sílice (2 x 100 g de cartucho) con 0-10% MeOH en DCM. Las fracciones que contienen el producto fueron agrupadas y se concentraron para dar una espuma de color rojo (6.68 g). Se concentraron fracciones impuras y se repurificaron con las mismas condiciones para dar un 0.9496 g adicional de espuma roja que se combinó con la espuma previa. Rendimiento total 7.6296 g, 69.0%.

Método de gradiente 0% MeOH/DCM durante 5 minutos, gradiente a 10% MeOH/DCM en 20 minutos, mantenido a 10% MeOH/DCM durante 10 minutos. Las condiciones de TLC (UV y 12): 10% MeOH/DCM 5 manchas 0.64, 0.48, (producto) 0.31, 0.21, 0.07. HPLC: 100% pureza (0-90% acetonitrilo/agua). LC_MS: [M+1]⁺ = 458.3.

Paso 8:

OP-1038 se separó en sus diaestereómeros (2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-
5 2H-cromen-7-ol (OP-1074) y (2R)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-
[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol (OP-1075)
usando una columna Diacel, Chiralpak IC a temperatura ambiente en
modo isocrático con 80% hexanos, 20% 2-propanol con 0.1%
dimetiletilamina o 0.1% dietilamina como un modificador. Este
10 método se usó a escala analítica y preparativa.

Paso 9:**Reacción para producir (R)-2-(benciloxi)-1-(3-metilpirrolidin-1-il)etanona**

15

Clorhidrato de (R)-3-metilpirrolidina (20.000 g, 164.5 mmol, 1.0 equiv.) se agregó a un frasco con fondo redondo y se disolvió en DCM anhidro (45 mL). Diisopropiletilamina destilado en fresco (60.157 mL, 345.4 mmol, 2.1 equiv.) y tamices moleculares 4 Å
20 frescamente activados (~ 21 g) se agregó a la solución y se agitó durante 10 minutos. Cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (31.881 g, 172.7 mmol, 1.1 equiv.) disuelto en DCM (50 mL) se agregó a la reacción a temperatura ambiente en forma de gotas vía jeringa en 20 minutos con un baño de agua a temperatura ambiente para enfriamiento.
25 Después de completar la adición, la reacción fue agitada durante 17

horas. Análisis de TLC (1:1, EA/Hex, Rf: 0.83, 0.33, 0.05) mostró ninguna presencia de cloruro ácido. La reacción vertida en un embudo separador y la capa orgánica lavada posteriormente con 1M HCl (2 x 200 mL), bicarbonato de sodio saturado (200 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a un aceite naranja (42.40 g). El aceite fue cargado en gel de sílice (30 g) y la mezcla se dividió en porciones de ~ 18 g y se cromatografiaron en gel de sílice (4 x 100 g cartuchos) con un método de gradiente 10-80% EA/Hex. La fracción con Rf 0.33 mancha fue agrupada y concentrada para dar un aceite amarillo (34.02 g, 88.7%).

Método de gradiente: 10% EA/Hex mantenido durante 5 minutos, gradiente a 80% EA/Hex en 15 minutos, mantenido a 80% EA/Hex durante 10 minutos. Se agruparon y concentraron fracciones con Rf 0.33.

Paso 10:

Reacción para producir (R)-1-(2-benciloxi)etil)-3-metilpirrolidina

Tricloruro de aluminio (54.313 g, 408.8 mmol, 3.0 equiv.) se disolvió en THF anhidro (750 mL) y se enfrió en un baño helado. Se agregó hidrato de aluminio de litio (35.688 g, 940.3 mmol, 6.9 equiv.) en porciones pequeñas vía un embudo de adición de polvo a la suspensión anterior en 35 minutos y se agitó durante 10 minutos adicionales. La suspensión se enfrió a -78°C durante 15 minutos y

una solución de (R)-2-(benciloxi)-1-(3-metilpirrolidin-1-il)etanona (33.980 g, 136.3 mmol, 1.0 equiv.) en THF anhidro (150 mL) se agregó en forma de gotas a la suspensión fría vía un embudo de adición ecualizador de presión en 20 minutos. La reacción se mantuvo a -78°C durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se extinguió con cuidado con 6N solución de HCl (100 mL) y se agitó durante 17 horas para dar suspensión gris. Una solución 6N NaOH (216 mL) se agregó a la mezcla para dar una suspensión blanca después de agitar durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita (4 cm). Los sólidos se lavaron con DCM (5 x 500 mL). El filtrado se vertió en un embudo separador y las capas se separaron (~200 mL capa acuosa recuperada). La capa acuosa fue extraída con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a un líquido amarillo (33.43 g). Este líquido fue cargado en gel de sílice (25 g) y se cromatografió a través de gel de sílice (2 x 100 g cartucho) con 50-100% acetato de etilo en hexanos seguido por 10-40% metanol en diclorometano para dar un aceite amarillo (29.17 g, cuant.).

Método de gradiente: 50% EA/Hex 4 minutos, gradiente a 100% EA en 6 minutos, mantenido a 100% EA durante 5 minutos, cambio de solvente a 10% MeOH en DCM mantenido durante 0 minutos, gradiente a 40% MeOH en DCM en 1 minuto, mantenido a 40% MeOH

en DCM durante 8 minutos. Las fracciones se agruparon y concentraron a un aceite amarillo (29.17 g, cuant.).

Paso 11:

5

(R)-1-(2-(benciloxi)etil)-3-metilpirrolidina (10.000 g, 45.6 mmol, 1.0 equiv.) (0.4822 g, 0.7137 g) se agregó a 400 mL frasco Parr, metanol (60 mL) se agregó y la solución se enfrió en un baño helado durante 10 minutos. 20% Pd(OH)₂ en Carbón, 50% H₂O (6.403 g, 10 45.6 mmol, 1.0 equiv.) se agregó a la solución fría y se extinguió con nitrógeno. Se agregó ácido clorhídrico (6 M, 7.6 mL) a la mezcla. El frasco se presurizó con hidrógeno a 30 psi agitado durante 1 minuto y el hidrógeno liberado. Esto se repitió dos veces más y se presurizó a 100 psi con hidrógeno. Esta suspensión fue agitada durante 16 15 horas. Se tomó una muestra y el TLC (10% MeOH en DCM) indicó que la reacción estaba incompleta y se agregó catalizador adicional (2.0 g) a la mezcla. La reacción fue tratada en un rotovap a sequedad para dar un aceite rojo (7.81 g). El aceite fue tomado en metanol (50 mL) y 25% metóxido de sodio en metanol (9.9 mL, 45.5 20 mmol, 1 equiv.) se agregó a la solución metanólica para dar una suspensión blanca. La mezcla se concentró a sequedad y se tomó en DCM anhidro (35 mL). La suspensión se centrifugó a 3K rpm durante 5 minutos. La solución clara fue recolectada y el sólido se resuspendió en DCM (35 mL). Este proceso se repitió un total de 4

veces. La solución combinada se concentró a un líquido amarillo (5.6341 g, 95.6%).

Siguiendo el método general anterior y usando los reactivos apropiados y materiales de partida, se sintetizaron OP-1046 y OP-1047.

Síntesis de sales de HCl de OP-1038 y OP-1074

3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol (OP-1038; 0.020 g, 0.0 mmol, 1.0 equiv.) o (2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol (OP-1074; 0.020 g, 0.0 mmol, 1.0 equiv.) (Compuesto 33) se colocó en 1 gramo frasco y se disolvió en metanol (0.2 mL). 4 M HCl en metanol (200 µL) se agregó a la solución y se agitó durante 15 minutos. La solución amarilla se concentró a un sólido naranja amarillo (0.022 g y 0.0206, respectivamente).

Síntesis de OP-1083

OP-1083 fue preparado por oxidación de aire en OP-1074, seguido por separación cromatográfica de OP-1083 y OP-1074. La mezcla de OP-1074 y OP-1083 (560 mg) se disolvió en metanol (15 mL) y se mezcló con gel de sílice (3 g). La mezcla se secó para dar un polvo rojo oscuro. Este polvo fue cargado en un cartucho y se cromatografió en gel de sílice (4 g cartucho) con 0-25% metanol en

diclorometano para dar OP-1074 como un sólido naranja (0.261 g, 46.6%) y OP-1083 como un sólido naranja (41.1 mg, 15%).

Método: 0% MeOH durante 4 minutos, gradiente a 5% MeOH/DCM en 5 minutos, mantenido a 5% durante 6 minutos, gradiente a 10% MeOH/DCM en 3 minutos, mantenido a 10% MeOH/DCM durante 8 minutos, gradiente a 25% MeOH/DCM en 0 minutos, mantenido a 25% durante 5 minutos.

Síntesis de OP-1084

10

(2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol (0.020 g, 0.0 mmol, 1.0 equiv.) se agregó a un frasco de 30 mL y se suspendió en acetato de etilo anhidro (20 mL). Se agregó diisopropiletilamina (19 μ L, 0.1 mmol, 2.5 equiv.) a la suspensión y la solución se enfrió en un baño helado durante 5 minutos. Se agregó cloroformato de etilo (10 μ L, 0.1 mmol, 2.3 equiv.) a la reacción vía una jeringa hermética a gas. La reacción se convirtió de inmediato en una suspensión blanca nebulosa. La reacción fue eliminada del baño helado y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a sequedad y se disolvió en un mínimo de DCM para cargar en un cartucho de gel de sílice de 4 g. El material crudo fue eluido con 0-15% MeOH/DCM para dar el producto deseado como una película amarillo pálido (0.006.8 g, 27%).

20

TLC (5% MeOH/DCM): 4 manchas, 0.84, 0.42, 0.26 (producto), 0.16 (monocarbonato). Método de gradiente: 0% MeOH/DCM mantenido durante 2 minutos, gradiente a 5% MeOH/DCM en 5 minutos, mantenido a 5% MeOH/DCM durante 3 minutos, gradiente a 15% MeOH/DCM en 3 minutos, mantenido a 15% MeOH/DCM durante 2 minutos. Fracciones 16-19 agrupadas: 6.8 mg LCMS (m/z): 602; HPLC (254 nm): 95.65%.

Síntesis de OP-1085

10

(2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol (0.035 g, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) se agregó a un frasco de 1 g seco equipado con una barra agitadora bajo un chorro de N₂. El frasco se selló con un septo y piridina frescamente destilada (400 µl, 5.0 mmol, 113.6 equiv.) se agregó al frasco vía jeringa para dar una solución rosa rojo. El frasco se enfrió en un baño de hielo/agua de 0°C durante 10 minutos y se agregó cloruro de trimetilacetilo (100 µl, 0.8 mmol, 10.6 equiv.) vía una jeringa GC en una porción a la solución. La solución se convirtió de inmediato en un color amarillo claro y se agitó durante 30 minutos a 0°C. La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente en 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se analizó una muestra por LCMS para mostrar la presencia de una mezcla de mono-éster y diéster. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se

25

cromatografió en gel de sílice (4 g cartucho) con 0-25 MeOH/DCM. Las fracciones que contienen producto se agruparon y concentraron para dar una película amarillo pálido (9.2 mg, 33%).

Gradiente: 0% MeOH/DCM durante 2 minutos, gradiente a 2.5% MeOH/DCM en 4 minutos, mantenido a 2.5% MeOH/DCM durante 5 minutos, gradiente a 10% MeOH/DCM en 1 minuto, mantenido a 10% MeOH/DCM durante 4 minutos, gradiente a 25% MeOH/DCM en 2 minutos, mantenido a 25% durante 7 minutos. Fracciones 11-17 y 19-28 se agruparon. LCMS (m/z): M+1, 626; HPLC (254 nm): 98.0%.

10

Síntesis de OP-1086 y OP-1088

Piridina (2000 μ l, 24.8 mmol, 113.6 equiv.) se agregó a un frasco de un trago seco con una barra agitadora. El frasco se enfrió en un baño de metanol/agua de hielo seco a -15°C . Se agregó oxicloruro de fósforo (71 μ l, 0.8 mmol, 3.5 equiv.) vía una jeringa de GC en una porción a la solución. La solución fue agitada durante 5 minutos, después el 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol sólido (OP-1038; 0.100 g, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) o (2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol (OP-1074; 0.100 g, 0.2 mmol, 1.0 equiv.) se agregó en una porción bajo un chorro de N_2 . La reacción fue agitada a esta temperatura durante 1.5 horas. La solución se convirtió en suspensión después de ~45 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extinguió una

25

muestra con agua y el análisis mostró la masa del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. La mezcla cruda se suspendió en 2 N HCl (5 mL). La suspensión fue sonicada y centrifugada a 5000 rpm durante 6 minutos. El sobrenadante fue
5 decantado y el sólido resuspendido en 5 mL de 2 N HCl y se repitió el proceso. El sólido se secó al vacío para dar 129 mg del producto crudo. El sólido se suspendió en agua (2 mL) y 6N solución de hidróxido de sodio (174 µL, 1 mmol, 5 equiv) se agregó para dar una solución naranja. Esto se purificó por LC preparativo con acetonitrilo
10 y agua para dar el producto como un sólido bronceado.

Síntesis de OP-1087

(2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-1-ol (0.020 g, 0.0 mmol, 1.0 equiv.) se
15 agregó a un frasco de 30 mL y se suspendió en acetato de etilo anhidro (20 mL). Se agregó diisopropiletilamina (19 µL, 0.1 mmol, 2.5 equiv.) a la suspensión y la solución se enfrió en un baño de hielo durante 5 minutos. Se agregó cloroformato de metilo (7 µL, 0.1 mmol.
20 2.2 equiv.) a la reacción vía una jeringa hermética a gas. La reacción se convirtió de inmediato en una suspensión blanca nebulosa. La reacción fue eliminada del baño de hielo y fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a sequedad y se disolvió en un mínimo de DCM para cargar en un cartucho de 4 g
25 de gel de sílice. El material crudo fue eluido con 0-15% MeOH/DCM

para dar el producto deseado como una película amarillo pálido (0.0096 g, 40%).

TLC (5% MeOH/DCM): 4 manchas, 0.95, 0.55, 0.38 (Producto), 0.25 (Monocarbonato).

5 Método de gradiente: 0% MeOH/DCM mantenido durante 2 minutos, gradiente a 5% MeOH/DCM en 5 minutos, mantenido a 5% MeOH/DCM durante 3 minutos, gradiente a 15% MeOH/DCM en 3 minutos, mantenido a 15% MeOH/DCM durante 2 minutos. Fracciones 11-15 agrupadas: 9.6 mg. LCMS (m/z): 574; HPLC (254 nm): 95.08%.

10

Compuestos ejemplares de la invención

Las figuras 1A y 1B ilustran la estructura de compuestos, con estereoquímica como se define en la presente, que han sido o se pueden preparar de conformidad con los métodos sintéticos descritos en la presente. La figura 1A también muestra la estructura de compuestos de referencia representativos usados para comparación, incluyendo Argon 28 (ejemplo 28 de WO2011/156518); Gauthier 1A (Gauthier y otros "Synthesis and structure-activity relationships of analogs of EM-652(acolbifene), a pure selective estrogen receptor modulator. Study of nitrogen substitution" – Síntesis y relaciones de estructura-actividad de análogos de EM-652(acolbifeno) – un modulador receptor de estrógeno selectivo puro. Estudio de sustitución de nitrógeno. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2005; 20(2): 165 – 177); EM-343, EM-651 y EM-652

15

20

25

(Acolbifeno). La figura 1B ilustra profármacos representativos y sales de OP-1038 y OP-1074.

ENSAYOS

5

Los compuestos provistos en la presente pueden ser evaluados usando varios ensayos *in vitro* e *in vivo*; ejemplos de los cuales se describen más adelante.

Los siguientes ejemplos biológicos son ofrecidos para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos provistos en la presente y no deben ser considerados en ninguna manera como limitantes al alcance de los mismos.

Demostración de la Superioridad de OP-1038 y OP-1074 usando ensayos de estrogenicidad *in vitro* sensibles

15

Método para realizar el ensayo de fosfatasa alcalina (AP). Células ECC-1 (American Type Culture Collection, Manassus, VA) se mantuvieron en medio de RPMI más 10% suero bovino fetal a 37°C. Al inicio del ensayo, se resuspendieron células tripsinizadas en medio de RPMI más 5% de suero separado de dextran de carbón (CDSS, (Hyclone, Logan, UT)) y fueron sembradas en placa a una densidad de 25-50k células por pozo en una placa de 96 pozos durante por lo menos 6 horas. Los compuestos se diluyeron en medio libre de suero y se agregaron 1:1 a células en placa en pozos de

25

réplica (2.5% CDSS final). Se incubaron placas durante 3 días a 37°C y posteriormente se congelaron a -80°C para lisar células después de eliminar el medio. Se incubaron placas descongeladas con un sustrato cromogénico de AP, fosfato de p-nitrofenilo (Invitrogen, Grand Island, NY), durante 40 minutos a 40°C. Se leyó la absorbancia a 405nm usando un espectrofotómetro de placa. Este ensayo se muestra para correlacionar con los estudios *in vivo* comparando peso húmedo uterino en ratas ovariectomizadas siguiendo tratamiento con un número de anti-estrógenos como se muestra en la figura 2. Este ensayo de AP se usa en la presente para un número de estudios como se describe en las figuras 3 a 8. Específicamente, ensayo de fosfatasa en células ECC1 en comparación con el compuesto 18 de Aragón a un número de dosis probadas en el ensayo de AP. La figura 5 demuestra que OP-1038 carece de actividad estrogénica en el ensayo de AP, en contraste con otras pirrolidinas sustituidas con mono-metilo. La figura 6A demuestra que OP-1038 y OP-1074 inhiben AP estimulado con estrógeno en células ECC-1. Las figuras 6B y 6C demuestran que OP-1038 es más potente que el compuesto 28 de Aragón en inhibición de actividad de AP estimulada con E2 en células ECC-1. La figura 7 demuestra que OP-1038 es más potente que EM-652 en el ensayo de AP en células ECC-1. La actividad *in vivo* comparando peso húmedo uterino en ratas ovariectomizadas entonces fue confirmada para OP-1038 y OP-1074 como se muestra en la figura 9.

Los compuestos de la invención son probados por su actividad inhibidora de estrógeno de acuerdo con los métodos de ensayo descritos en Hodges-Gallagher, L., Valentine, C.V., El Bader, S. y Kushner, P.J. (2007) "Histone Deacetylase Inhibitors Enhance the Efficacy of Hormonal Therapy Agents on Breast Cancer Cells and Blocks Anti-estrogen-Driven Uterine Cell Proliferation" *Breast Cancer Res Treat*, Nov; 105(3):297-309. Específicamente, un gen reportero responsivo a estrógeno (ERE-tk109-Luc) se transfectó transitoriamente en células MCF-7 y se trató con anti-estrógenos en triplicado en presencia de 100 pM 17 β -estradiol (E2) durante 18-22 horas. Se normalizó la actividad de luciferasa a actividad de E2 sola y se calcularon IC₅₀'s usando el método de ajuste de menos cuadros. Este método también se describe en la leyenda para la figura 10. OP-1038 y OP-1074 son antagonistas potentes de actividad de gen reportero regulado con ERE estimulado con estrógeno. OP-1038 y OP-1074 tienen potencia mejorada para inhibición de E2 indujeron transcripción en comparación con tamoxifeno, EM-343 y raloxifeno.

Se midió la proliferación en MCF-7 usando un colorante de unión a ADN fluorescente 6-8 días después de tratamiento en triplicado con anti-estrógenos en presencia de 100 pM E2 y como se describe en la leyenda a, y se ilustran en la figura 11. OP-1038 y OP-1074 son antagonistas presentes de estrógeno en células MCF-7. OP-1038 y OP-1074 tienen potencia mejorada para inhibición de

proliferación estimulada con E2 sobre tamoxifeno, EM-343, y raloxifeno.

Se detectó expresión de ER α en lisatos celulares MCF-7 tratados con 100 nM anti-estrógenos en medio libre de suero durante
5 22-24 horas y se inmunoblotearon con un anticuerpo específico a ER α como se describe en la leyenda a, e ilustrado en la figura 12. OP-1074 y OP-1038 inducen degradación de receptor-alfa de estrógeno en células humanas de mama y endometrio en una manera comparable a fulvestrant.

10 OP-1038 y OP-1074 inhiben transcripción inducida con E2, proliferación estimulada con E2 e inducen degradación del receptor-alfa de estrógeno en una manera comparable al compuesto 28 de Aragón.

15 **Estudio de xenoinjerto de tumor mamario**

El propósito de este estudio es examinar la habilidad de OP-1074 de atrasar o encoger un xenoinjerto de tumor resistente a tamoxifeno (MCF-7 HER/neu Clon 18) que crece en ratones desnudos
20 atímicos ovariectomizados bajo estimulación de estrógeno exógeno. Las células de clon 18 crecidas en cultivo son implantadas junto con 0.18 mg estradiol/bolitas de liberación de 90 días (Innovative Research, Sarasota Florida) en 55 ratones para iniciar el experimento. Cuando los tumores habían alcanzado 250 milímetros

cúbicos, los ratones son divididos en cuatro grupos de 10 ratones cada uno e inició la dosificación. Los cuatro grupos son:

1) Ningún tratamiento hormonal – este grupo recibe gavaje diario con vehículo.

5 2) Citrato de tamoxifeno 100mg/kg diario por gavaje oral en vehículo.

3) Faslodex 100mg/kg administrado diario por inyección subcutánea.

10 4) OP-1074 100mg/kg dos veces al día por gavaje oral en vehículo con la esperanza de dos semanas en donde la dosificación fue una vez al día.

Los resultados se muestran en las figuras 13A, 13B y 13C. OP-1074 induce regresión rápida y completa de MCF-7 Clon 18
15 HER2/neu xenoinjertos que crecen en ratones desnudos estimulados por estrógeno.

Estudio de farmacocinética oral de una dosis en ratas hembra

20 La biodisponibilidad oral en ratas de OP-1038 se determinó en el siguiente estudio. 3 ratas (Sprague Dawley hembra, no ayunadas) recibieron gavaje oral (5 mg/kg peso corporal) en 0.5% CMC en agua con una comparación a dosificación intravenosa (3 mg/kg peso corporal). Se recolectó plasma en los siguientes puntos de tiempo
25 cada hora de ratas en ambos grupos (0, 0.08, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0,

24.0, 48.0 y 96.0 horas después de la dosificación). Las concentraciones de plasma de OP-1038 se determinaron por HPLC. Los resultados se muestran en la tabla 2 a continuación. OP-1038 se muestra para estar oralmente biodisponible.

5

Tabla 2: Datos de PK para OP-1038

Estudio de farmacocinética oral de una dosis en ratas S.D. hembra	
Parámetros	OP-1038
Ruta de administración	Oral
Dosis (mg/kg)	5.00
C_{max} (ng/mL)	24.8 ± 3.00
T_{max} (h)	2.33 ± 1.53
AUC_{last} (h*ng/mL) (0 a 96 h)	603 ± 46.7
AUC_{inf} (h*ng/mL)	671 ± 44.8
AUC_{extrap} (%)	10.1 ± 6.26
$T_{1/2}$ (h)	$28.5 (+) 11.6$
MRT_{last}	25.9 ± 3.37
V_{ss} (L/kg)	-
CL (mL/min/kg)	-
F% (biodisponibilidad oral)	18.9%

DEFINICIONES

Los compuestos descritos en la presente pueden comprender uno o más centros asimétricos, y de esta manera pueden existir en varias formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diaestereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden estar en la forma de un enantiómero individual, diaestereómero o isómero geométrico, o puede estar en la forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar de mezclas por métodos conocidos a aquellos expertos en la técnica, incluyendo cromatografía líquida de presión alta quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o isómeros preferidos se pueden preparar por síntesis asimétrica. Ver, por ejemplo, Jacques y otros, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen y otros, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). A menos que se indique lo contrario, la invención abarca compuestos descritos en la presente como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de varios isómeros.

Cuando se enlista un rango de valores, debe abarcar cada valor y sub-rango dentro del rango. Por ejemplo, “alquilo de C₁₋₆” debe

abarcas alquilo de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} y C_{5-6} .

Los artículos “un” y “uno” se pueden usar en la presente para referirse a uno o más de uno (es decir, por lo menos uno) de los
5 objetos gramaticales del artículo. Por medio de ejemplo “un análogo” significa un análogo y más de un análogo.

“Alquilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificado que en una modalidad tiene de 1 a 20 átomos de carbono (“alquilo de C_{1-20} ”). En algunas
10 modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 12 átomos de carbono (“alquilo de C_{1-12} ”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 10 átomos de carbono (“alquilo de C_{1-10} ”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 9 átomos de carbono (“alquilo de C_{1-9} ”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 8 átomos de carbono
15 (“alquilo de C_{1-8} ”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 7 átomos de carbono (“alquilo de C_{1-7} ”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo de C_{1-6} ”, también referido en la presente como “alquilo menor”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 5 átomos de carbono
20 (“alquilo de C_{1-5} ”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo de C_{1-4} ”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo de C_{1-3} ”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1
25 átomo de carbono (“alquilo de C_1 ”). En algunas modalidades, un

grupo alquilo tiene 2 a 6 átomos de carbono (“alquilo de C₂₋₆”). Ejemplos de grupos alquilo de C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), ter-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅),
 5 neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅) y n-hexilo (C₆). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un “alquilo no
 10 sustituido”) o sustituido (un “alquilo sustituido”) con uno o más sustitutos; por ejemplo, de 1 a 5 sustitutos, 1 a 3 sustitutos, o 1 sustituto. En ciertas modalidades, el grupo alquilo es alquilo de C₁₋₁₀ no sustituido (por ejemplo, -CH₃). En ciertas modalidades, el grupo alquilo es alquilo de C₁₋₁₀ sustituido.

15 “Alquilenos” se refiere a un grupo alquilo sustituido o no sustituido, como se definió antes, en donde dos hidrógenos son eliminados para proveer un radical divalente. Los grupos alquilenos divalentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -
 20 CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

“Alquenilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificado que en una modalidad tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces dobles de carbono-carbono, y ningún enlace triple (“alquenilo de C₂₋₂₀”). En algunas modalidades,
 25 un grupo alquenilo tiene 2 a 10 átomos de carbono (“alquenilo de C₂₋

10"). En algunas modalidades, un grupo alquenoilo tiene 2 a 9 átomos de carbono ("alquenoilo de C₂₋₉"). En algunas modalidades, un grupo alquenoilo tiene 2 a 8 átomos de carbono ("alquenoilo de C₂₋₈"). En algunas modalidades, un grupo alquenoilo tiene 2 a 7 átomos de carbono ("alquenoilo de C₂₋₇"). En algunas modalidades, un grupo alquenoilo tiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquenoilo de C₂₋₆"). En algunas modalidades, un grupo alquenoilo tiene 2 a 5 átomos de carbono ("alquenoilo de C₂₋₅"). En algunas modalidades, un grupo alquenoilo tiene 2 a 4 ("alquenoilo de C₂₋₄"). En algunas modalidades, un grupo alquenoilo tiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquenoilo de C₂₋₃"). En algunas modalidades, un grupo alquenoilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenoilo de C₂"). El uno o más enlaces dobles de carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenoilo de C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Ejemplos de grupos alquenoilo de C₂₋₆ incluyen los grupos alquenoilo de C₂₋₄ antes mencionados así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Ejemplos adicionales de alquenoilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈), y similares. A menos que se indique lo contrario, cada instancia de un grupo alquenoilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un "alquenoilo no sustituido") o sustituido (un "alquenoilo sustituido") con uno o más sustitutos, por ejemplo, de 1 a 5 sustitutos, 1 a 3 sustitutos, ó 1 sustituto. En ciertas modalidades, el

grupo alquenilo es alquenilo de C_{2-10} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo de C_{2-10} sustituido.

“Alquenileno” se refiere a un grupo alquenilo sustituido o no sustituido, como se definió antes, en donde dos hidrógenos son eliminados para proveer un radical divalente. Los grupos alquenileno
5 divalentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etenileno ($-CH=CH-$), propenilenos (por ejemplo, $-CH=CHCH_2-$ y $-C(CH_3)=CH-$ y $-CH=C(CH_3)-$ y similares.

“Alquinilo” se refiere a un radical de grupo hidrocarburo de
10 cadena recta o ramificado que en una modalidad tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces triples de carbono-carbono, y opcionalmente uno o más enlaces dobles (“alquinilo de C_{2-20} ”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 10 átomos de carbono (“alquinilo de C_{2-10} ”). En algunas modalidades, un grupo
15 alquinilo tiene 2 a 9 átomos de carbono (“alquinilo de C_{2-9} ”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 8 átomos de carbono (“alquinilo de C_{2-8} ”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 7 átomos de carbono (“alquinilo de C_{2-7} ”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 6 átomos de
20 carbono (“alquinilo de C_{2-6} ”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 5 átomos de carbono (“alquinilo de C_{2-5} ”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 4 átomos de carbono (“alquinilo de C_{2-4} ”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 3 átomos de carbono (“alquinilo de C_{2-3} ”). En
25 algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono

(“alquinilo de C_2 ”). El uno o más enlaces triples de carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminales (tal como en 1-butinilo). Ejemplos de grupos alquinilo de C_{2-4} incluyen, sin limitación, etinilo (C_2), 1-propinilo (C_3), 2-propinilo (C_3), 2-butinilo (C_4), 2-butinilo (C_4) y similares. Ejemplos de grupos alquenilo de C_{2-6} incluyen los grupos alquinilo de C_{2-4} así como pentinilo (C_5), hexinilo (C_6) y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C_7), octinilo (C_8) y similares. A menos que se indique lo contrario, cada instancia de un grupo alquinilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un “alquinilo no sustituido”) o sustituido (un “alquinilo sustituido”) con uno o más sustitutos; por ejemplo, de 1 a 5 sustitutos, 1 a 3 sustitutos, o 1 sustituto. En ciertas modalidades, el grupo alquinilo es alquinilo de C_{2-10} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquinilo es alquinilo de C_{2-10} sustituido.

“Alquinileno” se refiere a un grupo alquinilo sustituido o no sustituido, como se definió antes, en donde dos hidrógenos son eliminados para proveer un radical divalente. Los grupos alquinileno divalentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etinileno, propinileno y similares.

Los “aminoácidos” que ocurren de manera natural o no natural se pueden usar en la preparación de compuestos de la invención como se describe en la presente. Por ejemplo, los aminoácidos naturales incluyen valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, asparagina, ácido glutámico, glutamina, histidina, lisina,

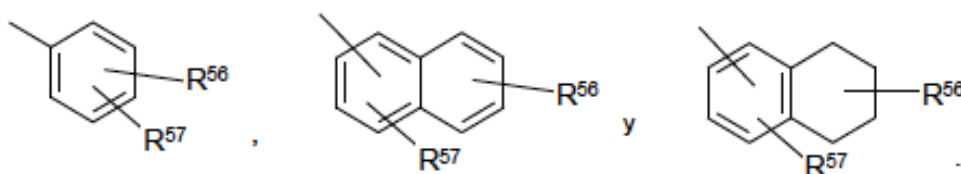
arginina, ácido aspártico, glicina, alanina, serina, treonina, tirosina, triptófano, cisteína, prolina, 4-hidroxiprolina, ácido g-carboxiglutámico, selenocisteína, desmosina, 6-N-metillisina, e-N,N,N-trimetillisina, 3-metilhistidina, O-fosfoserina, 5-hidroxilisina, e-N-acetillisina, s-N-metilarginina, N-acetilserina, ácido g-aminobutírico, citrulina, ornitina, azaserina, homocisteína, b-cianoalanina y S-adenosilmetionina. Ejemplos no limitantes de aminoácidos que ocurren de manera no natural incluyen glicina de fenilo, meta-tirosina, fenilalanina de para-amino, 3-(3-piridil)-L-alanina, 4-(trifluorometil)-D-fenilalanina, y similares. En una modalidad, se usa L-aminoácido.

“Arilo” se refiere a un radical de un sistema de anillo $4n+2$ aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, teniendo 6, 10 ó 14 π electrones compartidos en una distribución cíclica) teniendo 6-14 átomos de carbono y cero heteroátomos provistos en el sistema de anillo aromático (“arilo de C_{6-14} ”). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono de anillo (“arilo de C_6 ”; por ejemplo, fenilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono de anillo (“arilo de C_{10} ”; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono de anillo (“arilo de C_{14} ”, por ejemplo, antracilo). “Arilo” también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de arilo, como se definió antes, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el radical o punto de fijación está en el anillo

de arilo, y en dichas instancias, el número de átomos de carbono siguen designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillo de arilo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acaentrileno, acenaftileno, acefenantrileno, 5 antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, 10 rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Particularmente los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se indique lo contrario, cada instancia de un grupo arilo opcionalmente se sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un “arilo no sustituido”) o sustituido (un “arilo sustituido”) con uno o más 15 sustitutos. En ciertas modalidades, el grupo arilo es arilo de C_{6-14} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo arilo es arilo de C_{6-14} sustituido.

En ciertas modalidades, un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados a partir de halo, alquilo de C_1-C_8 , 20 haloalquilo de C_1-C_8 , ciano, hidroxilo, alcoxi de C_1-C_8 y amino.

Ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes:



En estas fórmulas, uno de R^{56} y R^{57} puede ser hidrógeno y por lo menos uno de R^{56} y R^{57} cada uno se selecciona independientemente de alquilo de C_1-C_8 , haloalquilo de C_1-C_8 , heterociclilo de 4-10 miembros, alcanoilo, alcoxi de C_1-C_8 , heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}NR^{58}SO_2R^{59}$, $COOalquilo$, $COOarilo$, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-alquilo, SOalquilo, $SO_2alquilo$, Sarilo, SOarilo, SO_2arilo ; o R^{56} y R^{57} se pueden unir para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos de carbono, opcionalmente
 10 conteniendo uno o más heteroátomos seleccionado a partir del grupo N, O o S. R^{60} y R^{61} son independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , haloalquilo de C_1-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , arilo de C_6-C_{10} sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros.

15 “Arilo fusionado” se refiere a un arilo que tiene dos de sus carbonos de anillo en común con un segundo anillo de arilo o con un anillo alifático.

“Aralquilo” es una subserie de alquilo y arilo, como se define en la presente, y se refiere a un grupo alquilo opcionalmente
 20 sustituido por un grupo arilo opcionalmente sustituido.

“Heteroarilo” se refiere a un radical de sistema de anillo $4n+2$ aromático monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros (por ejemplo, teniendo 6 ó 10 π electrones compartidos en una distribución cíclica) teniendo átomos de carbono de anillo y 1-4 heteroátomos de anillo
 25 provistos en el sistema de anillo aromático, en donde cada

heteroátomo independientemente se selecciona a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5-10 miembros”). En grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de fijación puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillo bicíclico de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. “Heteroarilo” incluye sistemas de anillo en donde el anillo de heteroarilo, como se definió antes, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo, como se definió antes, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el punto de fijación está en el anillo de heteroarilo, y en dichas instancias, el número de miembros de anillo siguen designando el número de miembros de anillo en el sistema de anillo de heteroarilo. “Heteroarilo” también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de heteroarilo, como se definió antes, se fusiona con uno o más grupos arilo en donde el punto de fijación está en el anillo de arilo o heteroarilo, y en dichas instancias, el número de miembros de anillo designa el número de miembros de anillo en el sistema de anillo fusionado (arilo/heteroarilo). Grupos heteroarilo bicíclicos en donde un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, y similares) el punto de fijación puede estar en cualquier anillo, es decir, el anillo portando un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

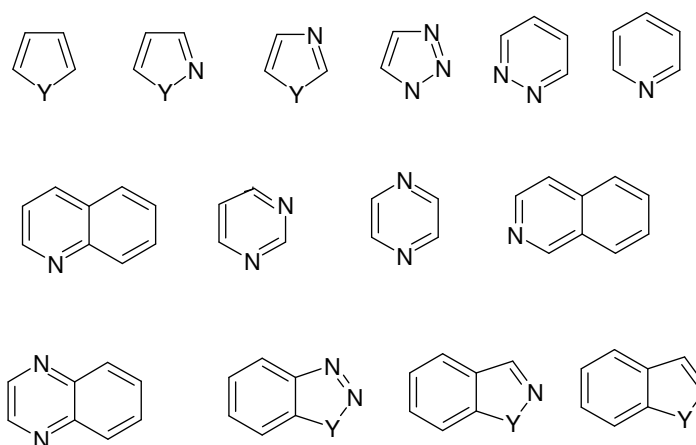
En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros teniendo átomos de carbono de anillo y 1-4 heteroátomos de anillo provistos en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo independientemente se
5 selecciona a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5-10 miembros”). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-8 miembros teniendo átomos de carbono de anillo y 1-4 heteroátomos de anillo provistos en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se
10 selecciona independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5-8 miembros”). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros teniendo átomos de carbono de anillo y 1-4 heteroátomos de anillo provistos en el sistema de anillo aromático, en donde cada
15 heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5-6 miembros”). En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2
20 heteroátomos de anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique lo contrario, cada instancia de un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido se
25 sustituye independientemente, es decir, no sustituido (un “heteroarilo

no sustituido”) o sustituido (un “heteroarilo sustituido”) con uno o más sustitutos. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-14 miembros no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-14 miembros sustituido.

5 Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo
10 de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin
15 limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los
20 grupos heteroarilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo,
25 bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo,

benztiazolilo, benzisotiazolilo, benztiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

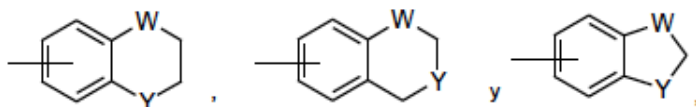
5 Ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



en donde cada Y se selecciona a partir de carbonilo, N, NR⁶⁵, O y S; y R⁶⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros.

Ejemplos de arilo representativo teniendo heteroátomos conteniendo sustitución incluyen los siguientes:

15



en donde cada W se selecciona a partir de $C(R^{66})_2$, NR^{66} , O y S ; y cada Y se selecciona a partir de carbonilo, NR^{66} , O y S ; y R^{66} es independientemente hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} y heteroarilo de 5-10 miembros.

“Heteroaralquilo” es una subserie de alquilo y heteroarilo, como se define en la presente, y se refiere a un grupo alquilo opcionalmente sustituido, sustituido por un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

“Carbociclilo” o “carbocíclico” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático teniendo de 3 a 10 átomos de carbono (“carbociclilo de C_{3-10} ”) y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene 3 a 8 átomos de carbono de anillo (“carbociclilo de C_{3-8} ”). En algunas modalidades, un grupo carbocíclico tiene 3 a 6 átomos de carbono de anillo (“carbociclilo de C_{3-6} ”). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene 3 a 6 átomos de carbono de anillo (“carbociclilo de C_{3-6} ”). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene 5 a 10 átomos de carbono de anillo (“carbociclilo de C_{5-10} ”). Los grupos carbociclilo de C_{3-6} ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C_3), ciclopropenilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6), y similares. Los grupos carbociclilo de C_{3-8} ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo de C_{3-6} antes mencionados así como cicloheptilo

(C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈), y similares. Los grupos carbociclilo de C₃₋₁₀ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo de C₃₋₈ antes mencionados así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), spiro[4.5]decanilo (C₁₀), y similares. Como los ejemplos anteriores lo ilustran, en ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es monocíclico (“carbociclilo monocíclico”) o contienen un sistema de anillo fusionado, en puente o espiro tal como un sistema bicíclico (“carbociclilo bicíclico”) y puede ser saturado o puede ser parcialmente insaturado. “Carbociclilo” también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de carbociclilo, como se definió antes, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo en donde el punto de fijación está en el anillo de carbociclilo, y en dichas instancias, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclico. A menos que se indique lo contrario, cada instancia de un grupo carbociclilo opcionalmente es sustituido independientemente, es decir no sustituido (un “carbociclilo no sustituido”) o sustituido (un “carbociclilo sustituido”) con uno o más sustitutos. En ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es carbociclilo de C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es un carbociclilo de C₃₋₁₀ sustituido.

En algunas modalidades, “carbociclilo” es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado de 3 a 10 átomos de carbono de anillo (“cicloalquilo de C_{3-10} ”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono de anillo (“cicloalquilo de C_{3-8} ”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono de anillo (“cicloalquilo de C_{3-6} ”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 6 átomos de carbono de anillo (“cicloalquilo de C_{5-6} ”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 10 átomos de carbono de anillo (“cicloalquilo de C_{5-10} ”). Ejemplos de grupos cicloalquilo de C_{5-6} incluyen ciclopentilo (C_5) y ciclohexilo (C_6). Ejemplos de grupos cicloalquilo de C_{3-6} incluyen los grupos cicloalquilo de C_{5-6} antes mencionados así como ciclopropilo (C_3) y ciclobutilo (C_4). Ejemplos de grupos cicloalquilo de C_{3-8} incluyen los grupos cicloalquilo de C_{3-6} antes mencionados así como cicloheptilo (C_7) y ciclooctilo (C_8). A menos que se indique lo contrario, cada instancia de un grupo cicloalquilo es independientemente no sustituido (un “cicloalquilo no sustituido”) o sustituido (un “cicloalquilo sustituido”) con uno o más sustitutos. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo de C_{3-10} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo de C_{3-10} sustituido.

“Heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros teniendo átomos de carbono de carbono de anillo y 1 a 4 heteroátomos de anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente a partir

de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio (“heterociclilo de 3 a 10 miembros”). En grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de fijación puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo

5 heterociclilo puede ser monocíclico (“heterociclilo monocíclico”) o un sistema de anillo fusionado, en puente o spiro tal como un sistema bicíclico (“heterociclilo bicíclico”), y puede ser saturado o puede ser parcialmente insaturado. Los sistemas de anillo bicíclico de heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos

10 anillos. “Heterociclilo” también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de heterociclilo, como se definió antes, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo en donde el punto de fijación está en el anillo de carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillo en donde el anillo de heterociclilo, como se definió antes, se fusiona con uno o

15 más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de fijación está en el anillo de heterociclilo, y en dichas instancias, el número de miembros de anillo sigue designando el número de miembros de anillo en el sistema de anillo de heterociclilo. A menos que se indique lo contrario, cada instancia de heterociclilo opcionalmente es

20 sustituido independientemente, es decir, no sustituido (un “heterociclilo no sustituido”) o sustituido (un “heterociclilo sustituido”) con uno o más sustitutos. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3 a 10 miembros no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3 a

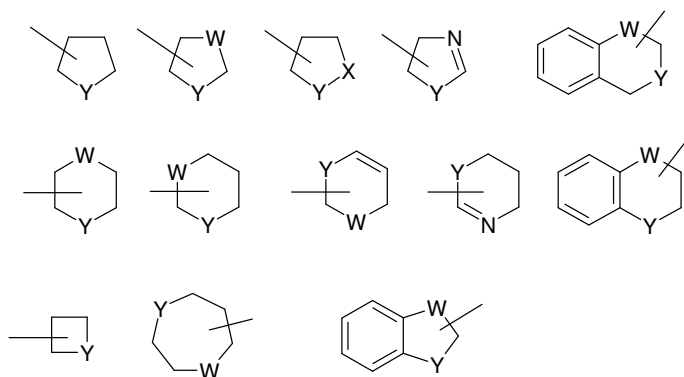
25 10 miembros sustituido.

En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 10 miembros teniendo átomos de carbono de anillo y 1-4 heteroátomos de anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente a partir de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio (“heterociclilo de 5 a 10 miembros”). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 8 miembros teniendo átomos de carbono de anillo y 1-4 heteroátomos de anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclilo de 5 a 8 miembros”). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 6 miembros teniendo átomos de carbono de anillo y 1-4 heteroátomos de anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclilo de 5 a 6 miembros”). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene un heteroátomo de anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos de heterociclilo de 3 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tioranilo. Los grupos de heterociclilo de 4 miembros

ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetano y tetrahydro. Los grupos de heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahydrofurano, dihydrofurano, tetrahydrothiopheno, dihydrothiopheno, pirrolidino, dihydropirrolilo y tiano. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazino, morfolino, ditanio, dioxano. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazino. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepano, oxepano y tiepano. Los grupos heterociclilo de 8 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocano, oxecano y tiocano. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares fusionados a un anillo de arilo de C₆ (también referidos en la presente como anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolino, isoindolino, dihydrobenzofurano, dihydrobenzotienilo, benzoxazolinono y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares fusionados a un anillo de arilo (también referidos en la presente como un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolino, tetrahydroisoquinolino y similares.

Ejemplos particulares de grupos heterociclilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada W se selecciona a partir de CR^{67} , $\text{C}(\text{R}^{67})_2$, NR^{67} , O y S; y cada Y se selecciona a partir de NR^{67} , O y S; y R^{67} es
 5 independientemente hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heteroarilo de 5-10 miembros. Estos anillos de heterociclilo se pueden sustituir opcionalmente con uno o más sustitutos seleccionados a partir del grupo que consiste de acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi,
 10 alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (carbamoilo o amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, keto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-alquilo y -S(O)₂-arilo. Los grupos
 15 sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proveen, por ejemplo, derivados de lactama y urea.

“Hetero” cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo ha sido reemplazado por un
 20 heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero se puede aplicar

a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos antes tal como alquilo, por ejemplo, heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo, heterociclilo, arilo, por ejemplo, heteroarilo, cicloalquenilo, por ejemplo, cicloheteroalquenilo, y similares teniendo de 1 a 5, y en particular de 1 a 3 heteroátomos.

“Acilo” se refiere a un radical $-C(O)R^{20}$, en donde R^{20} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define en la presente. “Alcanoilo” es un grupo acilo en donde R^{20} es un grupo diferente de hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo ($-CHO$), acetilo ($-C(=O)CH_3$), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo ($-C(=O)Ph$), bencilcarbonilo ($-C(=O)CH_2Ph$), $-C(O)$ -alquilo de C_1 - C_8 , $-C(O)-(CH_2)_t$ (arilo de C_6 - C_{10}), $-C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3 - C_{10}), y $-C(O)-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4. En ciertas modalidades, R^{21} es alquilo de C_1 - C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo de C_3 - C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo de C_6 - C_{10} , arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales es sustituido con alquilo de C_1 - C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1 - C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1 - C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1 - C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1 - C_4 no sustituido o hidroxilo.

“Acilamino” se refiere a un radical $-NR^{22}C(O)R^{23}$, en donde cada instancia de R^{22} y R^{23} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define en la presente, o R^{22} es un grupo protector amino. Los grupos “acilamino” ejemplares incluyen, pero no se limitan a, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Los grupos “acilamino” ejemplares particulares son $-NR^{24}C(O)$ -alquilo de C_1-C_8 , $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (arilo de C_6-C_{10}), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}) y $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4, y cada R^{24} independientemente representa H o alquilo de C_1-C_8 . En ciertas modalidades,

R^{25} es H, alquilo de C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxil; cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales es sustituido con alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxil; y

R^{26} es H, alquilo de C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxil; cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-

C₁₀, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales es sustituido con alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi de C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo; siempre y cuando por lo menos uno de R²⁵ y R²⁶ sea diferente de H.

“Aciloxi” se refiere a un radical -OC(O)R²⁷, en donde R²⁷ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define en la presente. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo y bencilcarbonilo. En ciertas modalidades, R²⁸ es alquilo de C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo de C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales se sustituye con alquilo de C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi de C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo de C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo de C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi de C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo.

“Alcoxi” se refiere al grupo -OR²⁹ en donde R²⁹ es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o

no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, ter-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi menor, es decir, con entre 1 y 6
 5 átomos de carbono. Más grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

En ciertas modalidades, R^{29} es un grupo que tiene 1 o más sustitutos, por ejemplo, de 1 a 5 sustitutos, y en particular de 1 a 3 sustitutos, en particular 1 sustituto, seleccionado a partir del grupo
 10 que consiste de amino, amino sustituido, arilo de C_6-C_{10} , ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂-. Los grupos 'alcoxi sustituido' ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -
 15 O-(-CH₂)_t(arilo de C_6-C_{10}), -O-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -O-(CH₂)_t(cicloalquilo de C_3-C_{10}) y -O-(CH₂)_t(heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, se pueden sustituir por sí mismos por alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1 -
 20 C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo. Los grupos 'alcoxi sustituido' ejemplares particulares son -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂Ph, -OCH₂-ciclopropilo, -OCH₂CH₂OH y -OCH₂CH₂NMe₂.

25 "Amino" se refiere al radical -NH₂.

“Amino sustituido” se refiere a un grupo amino de la fórmula –
 $N(R^{38})_2$ en donde R^{38} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido,
 alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no
 sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo
 5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo
 sustituido o no sustituido, o un grupo protector amino, en donde por
 lo menos uno de R^{38} no es un hidrógeno. En ciertas modalidades,
 cada R^{38} es independientemente seleccionado a partir de: hidrógeno,
 alquilo de C_1-C_8 , alquenilo de C_3-C_8 , alquinilo de C_3-C_8 , arilo de C_6-
 10 C_{10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros, o
 cicloalquilo de C_3-C_{10} ; o alquilo de C_1-C_8 , sustituido con halo o
 hidroxilo; alquenilo de C_3-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; alquinilo de
 C_3-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo, o $-(CH_2)_t$ (arilo de C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10})
 15 o $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero
 entre 0 y 8, cada uno de los cuales es sustituido por alquilo de C_1-C_4
 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-
 C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi
 de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo; o ambos grupos R^{38} se junta para
 20 formar un grupo alquilenilo.

Los grupos ‘amino sustituido’ ejemplares son alquilo de $-NR^{39}-$
 C_1-C_8 , $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (arilo de C_6-C_{10}), $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10
 miembros), $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}) y $-NR^{39}-$
 $(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0
 25 a 4, por ejemplo, 1 ó 2, cada R^{39} independientemente representa H o

alquilo de C_1-C_8 ; y cualquier grupo alquilo presente, por sí mismos pueden ser sustituidos por halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, puede ser sustituido por sí mismo por alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo. Para evitar duda, el término 'amino sustituido' incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino, y dialquilamino sustituido como se define más adelante.

"Azido" se refiere al radical $-N_3-$

"Carbamoilo" o "amido" se refiere al radical $-C(O)NH_2$.

"Carbamoilo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical $-C(O)N(R^{62})_2$ en donde R^{62} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector amino, en donde por lo menos uno de R^{62} no es hidrógeno. En ciertas modalidades, R^{62} se selecciona a partir de H, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o alquilo de C_1-C_8 sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo de C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo de C_6-C_{10} , aralquilo,

heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales es sustituido por alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxí; siempre y cuando por lo menos un R^{62} sea diferente de H.

Los grupos 'carbamoilo sustituido' ejemplares incluyen, pero no se limitan a, $-C(O)NR^{64}$ -alquilo de C_1-C_8 , $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t$ (arilo de C_6-C_{10}), $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t$ (cicloalquilo de C_3-C_{10}) y $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4, cada R^{64} independientemente representa H o alquilo de C_1-C_8 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, por sí mismos puede ser sustituido por alquilo de C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi de C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo de C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo de C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi de C_1-C_4 no sustituido o hidroxí.

"Carboxi" se refiere al radical $-C(O)OH$.

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

"Halo" o "halógeno" se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). En ciertas modalidades, el grupo halo es flúor o cloro. En más modalidades, el grupo halo es yodo.

"Hidroxí" se refiere al radical $-OH$.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un radical de alquilo en donde el grupo alquilo es sustituido con un grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 5 cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo y ciclooctiletilo y similares.

“Heterociclilalquilo” se refiere a un radical de alquilo en donde el grupo alquilo es sustituido con un grupo heterociclilo. Los grupos 10 heterociclilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo, morfoliniletilo y similares.

“Cicloalquenil” se refiere a grupo carbociclilo sustituido o no 15 sustituido teniendo de 3 a 10 átomos de carbono y teniendo un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillo fusionado y en puente y teniendo por lo menos uno y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Dichos grupos cicloalquenilo incluyen, por medio de ejemplo, estructuras de 20 anillo únicas tales como ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclopropenilo y similares.

“Cicloalquenilo fusionado” se refiere a un cicloalquenilo teniendo dos de sus átomos de carbono de anillo en común con un segundo anillo alifático o aromático y teniendo su insaturación

olefínica ubicada para impartir aromaticidad al anillo de cicloalqueno.

“Etenilo” se refiere a $-(C=C)-$ sustituido o no sustituido.

“Etileno” se refiere a $-(C-C)-$ sustituido o no sustituido.

5 “Etinilo” se refiere a $-C(\equiv C)-$.

Grupo “heterociclilo que contiene nitrógeno” significa un grupo cíclico no aromático de 4 a 7 miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitación, morfolina, piperidina (por ejemplo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo),
10 pirrolidina (por ejemplo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolina, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y piperazinas de N-alquilo tal como piperazina de N-metilo. Ejemplos particulares incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

15 “Tioketo” se refiere al grupo $=S$.

Los sustitutos de átomo de carbono ejemplares incluyen, pero no se limitan a, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3+X-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$,
20 $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$,
25 $OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-$

$SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{2-10} , alquinilo de C_{2-10} , carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ; o dos hidrógenos germinales en un átomo de carbono son reemplazados con el grupo $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ o $=NOR^{cc}$;

cada instancia de R^{aa} , independientemente, se selecciona a partir de alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{2-10} , alquinilo de C_{2-10} , carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo de heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

cada instancia de R^{bb} , independientemente, se selecciona a partir de hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$,

$C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo de C1-10, perhaloalquilo de C1-10, alquenilo de C2-10, alquinilo de C2-10, carbociclilo de C3-10, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C6-14 y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos Rbb se juntan para formar un anillo de heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Rdd;

10 cada instancia de Rcc, independientemente, se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de C1-10, perhaloalquilo de C1-10, alquenilo de C2-10, alquinilo C2-10, carbociclilo de C3-10, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C6-14 y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos Rcc se junta para formar un anillo de heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Rdd;

20 cada instancia de R^{dd}, independientemente, se selecciona a partir de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃+X-, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -

$\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$, alquilo de C1-6, perhaloalquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alquinilo de C2-6, carbociclilo de C3-10, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de C6-10, heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo independientemente es sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} , o dos sustitutos R^{dd} germinales se pueden juntar para formar $=\text{O}$ o $=\text{S}$;

10 cada instancia de R^{ee} , independientemente, se selecciona a partir de alquilo de C1-6, perhaloalquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alquinilo de C2-6, carbociclilo de C3-10, arilo de C6-10, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} ;

15 cada instancia de R^{ff} , independientemente se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de C1-6, perhaloalquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, alquinilo de C2-6, carbociclilo de C3-10, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo de C6-10 y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se juntan para formar un anillo de heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} ; y

20

25

cada instancia de R⁹⁹ es, independientemente, halógeno,
 -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -O-alquilo de C1-6, -ON(alquilo
 de C1-6)₂, -N(alquilo de C1-6)₂, -N(alquilo de C1-6)₃+X-, -NH(alquilo
 de C1-6)₂+X-, -NH₂(alquilo de C1-6)+X-, -NH₃+X-, -N(O-alquilo de
 5 C1-6)(alquilo de C1-6), -N(OH)(alquilo de C1-6), -NH(OH), -SH, -S-
 alquilo de C1-6, -SS(alquilo de C1-6), -C(=O)(alquilo de C1-6), -
 CO₂H, -CO₂(alquilo de C1-6), -OC(=O)(alquilo de C1-6), -
 OCO₂(alquilo de C1-6), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo de C1-6)₂, -
 OC(=O)NH(alquilo de C1-6), -NHC(=O)(alquilo de C1-6), -N(alquilo
 10 de C1-6)C(=O)(alquilo de C1-6), -NHCO₂(alquilo de C1-6), -
 NHC(=O)(alquilo de C1-6)₂, -NHC(=O)NH(alquilo de C1-6), -
 NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo de C1-6), -OC(=NH)(alquilo de C1-
 6), -OC(=NH)O-alquilo de C1-6, -C(=NH)N(alquilo de C1-6)₂, -
 C(=NH)NH(alquilo de C1-6), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo de C1-
 15 6)₂, -OC(NH)NH(alquilo de C1-6), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo
 de C1-6)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NH₂SO₂(alquilo de C1-6), -SO₂N(alquilo
 de C1-6)₂, -SO₂NH(alquilo de C1-6), -SO₂NH, -SO₂-alquilo de C1-6,
 -OSO-alquilo de C1-6, -SO-alquilo de C1-6, -Si(alquilo de C1-6)₃, -
 OSi(alquilo de C1-6)₃, -C(=S)N(alquilo de C1-6)₂, C(=S)NH(alquilo
 20 de C1-6), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo de C1-6), -C(=S)S-alquilo de
 C1-6, -SC(=S)S-alquilo de C1-6, -P(=O)₂(alquilo de C1-6), -
 P(=O)(alquilo de C1-6)₂, -OP(=O)(alquilo de C1-6)₂, -OP(=O)(O-
 alquilo de C1-6)₂, alquilo de C1-6, perhaloalquilo de C1-6, alqueno
 de C2-6, alquino de C2-6, carbociclilo de C3-10, arilo de C6-10,
 25 heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos

sustitutos Rgg germinales se pueden juntar para formar =O o =S; e donde X- es un contraión.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se define en la presente, son
5 opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclilo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo
10 "sustituido" o "no sustituido" o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que por lo menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) es reemplazado con un sustituto permisible, por ejemplo,
15 un sustituto que no pasa espontáneamente por transformación tal como por reacomodo, ciclización, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituto en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando más de una posición en una estructura dada se sustituye, el sustituto
20 es el mismo o diferente en cada posición. El término "sustituido" se contempla para incluir sustitución con todos los sustitutos permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustitutos descritos en la presente que resulte en la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla cualquiera y
25 toda combinación a fin de llegar a un compuesto estable. Para

propósitos de esta invención, los heteroátomos tal como nitrógeno pueden tener sustitutos de hidrógeno y/o cualquier sustituto adecuado como se describe en la presente que satisfaga las valencias de los heteroátomos y resulte en la formación de una
 5 porción estable.

Un “contraion” o “contraion aniónico” es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario catiónico a fin de mantener neutralidad electrónica. Los contraiones ejemplares incluyen iones de haluro (por ejemplo, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- ,
 10 OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , iones de sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanfor sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-sulfónico-ácido-5-sulfonato, 2-sulfonato de ácido etano-1-sulfónico, y similares), y iones de carboxilato (por ejemplo,
 15 acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

Los átomos de nitrógeno pueden ser sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los
 20 sustitutos de átomo de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$,
 25 $P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo de C_{1-10} , perhaloalquilo de C_1 .

10, alquenilo de C_{2-10} , alquinilo de C_{2-10} , carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} fijados a un átomo de nitrógeno se juntan para formar un anillo de heterociclilo de 3-14 miembros o
 5 heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} , y en donde R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se definió antes.

En ciertas modalidades, el sustitutos presente en un átomo de
 10 nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno (también referido como un grupo protector amino). Los grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, grupos $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, alquilo de C_{1-10} (por ejemplo, aralquilo, heteroaralquilo), alquenilo de C_{2-10} , alquinilo de C_{2-10} , carbociclilo de C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, aralquilo, arilo y
 15 heteroarilo es independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} , y en donde R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se define en la presente. Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a
 20

edición, Jonh Wiley & Sons, 1999, incorpora a la presente por referencia.

Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno tales como grupos amida (por ejemplo, $-C(=O)R^{aa}$) incluyen, pero no se limitan a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, tri-
 5 a, fluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N'*-ditiobenciloxiacilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxi-
 10 fenil)propanamida, 3-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinamida, derivado de *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida y *o*-(benzoiloximetil)benzamida.

Los grupos protectores de nitrógeno tales como grupos carbamato (por ejemplo, $-C(=O)OR^{aa}$) incluyen, pero no se limitan a,
 15 carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloro-
 20 etilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato
 25 de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2'-

y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(*N,N*-d ciclohexil-
 carboxamido)etilo, carbamato de *t*-butilo (BOC), carbamato de 1-
 adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo
 (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo
 5 (Coc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo,
 carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio,
 carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz),
 carbamato de *p*-nitrobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo,
 carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo,
 10 carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz), carbamato de 9-antril-
 metilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo,
 carbamato de 2-metilsulfonietilo, carbamato de 2-(*p*-toluenosulfonil)-
 etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-
 metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc),
 15 carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonio-
 isopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato
 de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)bencilo,
 carbamato de 5-bencisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-
 6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de
 20 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de *o*-nitrobencilo, carbamato de 3,4-
 dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metilo,
 carbamato de *t*-amilo, carbamato de *S*-bencilo, carbamato de *p*-
 cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo,
 carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato
 25 de *p*-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato

de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isobornilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de *p*-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo, y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

Los grupos protectores de nitrógeno tales como los grupos sulfonamida (por ejemplo, $-S(=O)_2R^{aa}$) incluyen, pero no se limitan a, *p*-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms)- β -trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, derivado de fenotiazinil-(10)-acilo, derivado de *N'*-*p*-toluenosulfonilaminoacilo, derivado de *N'*-fenilaminotioacilo, derivado de *N'*-benzoilfenilalanilo, derivado de *N*-acetilmetionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiasuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzouberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenoamina, *N*-ferrocenilmetilamino (Fcm), *N'*-óxido de *N*-2-picolilamino, *N*-1,1-dimetiltiometilenoamina, *N*-bencilidenoamina, *N*-*p*-metoxibencilidenoamina, *N*-difenilmetilenoamina, *N*-[(2-piridil)-mesitil]metilenoamina, *N*-(*N'*,*N'*-dimetilaminometileno)amina, *N*,*N'*-isopropilidenodiamina, *N*-*p*-nitrobencilidenoamina, *N*-salicilidenoamina, *N*-5-clorosalicilidenoamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenoamina, *N*-ciclohexilidenoamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexil)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborínico, *N*-[fenil(pentaacilcromio- o tungsteno)acil]amina, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-zinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difenil-

tiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, *o*-nitro-bencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridinasulfenamida (Npys).

En ciertas modalidades, el sustituto presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también referido como un grupo protector de hidroxilo). Los grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no se limitan a, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ y $-P(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa} , R^{bb} y R^{cc} son como se define en la presente. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado a la presente por referencia.

Los grupos protectores de oxígeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), *t*-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (*p*-AOM), guaiacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bi(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotio-

piranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-
 metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotio-
 piranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP),
 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo,
 5 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-
 ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-
 benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-
 trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-
 metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo, 3,4-
 10 dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-
 diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo,
N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzhidrilo, 5-
 dibenzouberilo, trifenilmetilo, α -naftidifenilmetilo, *p*-metoxifenildi-
 fenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-
 15 (4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4''-tri(4,5-dicloroftalimido-
 fenil)metilo, 4,4',4''-tri(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''-tri(benzoiloxi-
 fenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bi(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bi(4-
 metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-
 10-oxo)antrilo, 1,3-benzodisulfuran-2-ilo, S,S-dióxido de benciso-
 20 tiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo
 (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS),
 dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo
 (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo
 (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), formato, benzoilformato,
 25 acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoro-

acetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-cloro-fenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenoditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenil-
5 benzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de alquilo metilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alquilo etilo, carbonato de alquilo 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), carbonato de alquilo
10 isobutilo, carbonato de alquilo vinilo, carbonato de alquilo alilo, carbonato de alquilo *p*-nitrofenilo, carbonato de alquilo bencilo, carbonato de alquilo *p*-metoxibencilo, carbonato de alquilo 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de alquilo de *o*-nitrobencilo, carbonato de alquilo *p*-nitrobencilo, carbonato de alquilo *S*-bencilo, carbonato de
15 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)-butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-2,4-metilfenoxi-
acetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-
20 bi(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenato, *o*-(metoxiacil)benzoato, α -naftoato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, *N*-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitro-fenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato),
25 bencilsulfonato y tosilato (Ts).

En ciertas modalidades, el sustituto presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también referido como un grupo protector de tiol). Los grupos protectores de azufre incluyen, pero no se limitan a, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$,
 5 $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ y $-P(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa} , R^{bb} y R^{cc} son como se define en la presente. Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen
 10 aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado a la presente por referencia.

Otras definiciones

15

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del presente compuesto. En particular, dichas sales son no tóxicas, pueden ser
 20 sales ácidas de adición inorgánicas u orgánicas y sales básicas de adición. Específicamente, dichas sales incluyen: (1) sales ácidas de adición, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formados con ácidos orgánicos tales como
 25 ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido

ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto pariente es reemplazado por un ión de metal, por ejemplo, un ion de metal álcali, un ion de metal alcalino térreo, o un ion de aluminio; o coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales además incluyen, por medio de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término “catión farmacéuticamente aceptable” se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes son ejemplificados por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio,

amonio, tetraalquilamonio y similares (ver, por ejemplo, Berge, y otros, J. Pharm. Sci. 66(1): 1-79 (Ene. '77)).

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el cual se administra
5 un compuesto de la invención.

“Grupo farmacéuticamente aceptable que metabólicamente se puede cortar” se refiere a un grupo que es cortado *in vivo* para dar la molécula pariente de la fórmula estructural indicada en la presente.

“Profármacos” se refiere a compuestos, incluyendo derivados
10 de los compuestos de la invención, que tienen grupos cortables y se convierten por solvolisis o bajo condiciones fisiológicas un compuesto de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*.

“Solvato” se refiere a formas del compuesto que se asocian con
15 un solvente o agua (también referido como “hidrato”), usualmente por una reacción de solvolisis. Esta asociación física incluye unión de hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo, en forma cristalina o líquida y pueden ser
20 solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, y además incluyen solvatos estequiométricas y solvatos no estequiométricos. En ciertas instancias, el solvato será capaz de aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la
25 superficie de cristal del sólido cristalino. “Solvato” abarca solvatos

de fase de solución e isolables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

Un “sujeto” al cual se contempla administración incluye, pero no se limita a, humanos (es decir, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, 5 infante, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de edad media o adulto de la tercera edad)) y/o un animal no humano, por ejemplo, un mamífero tales como primates (por ejemplo, monos cinomólogos, monos rhesus), ganado, cerdos, 10 caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En ciertas modalidades, el sujeto es un humano. En ciertas modalidades, el sujeto es un animal no humano. Los términos “humano”, “paciente” y “sujeto” se usan de manera intercambiable en la presente.

Como se usa en la presente, el término “enantioméricamente 15 puro” o “enantiómero puro” denota que el compuesto comprende más de 95% en peso. En modalidades alternativas, cuando se especifica, el término se puede referir a más de 96% en peso, más de 97% en peso, más de 98% en peso, más de 98.5% en peso, más de 99% en peso, más de 99.2% en peso, más de 99.5% en peso, más de 99.6% 20 en peso, más de 99.7% en peso, más de 99.8% en peso, más de 99.9% en peso, del enantiómero. Los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término “compuesto R enantioméricamente puro” se 25 refiere a por lo menos 95% en peso de compuesto R y a lo mucho

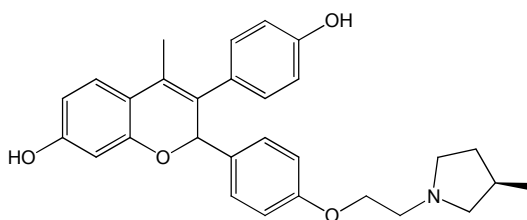
aproximadamente 5% en peso de compuesto S. En modalidades alternativas, cuando se especifica, el término se puede referir a por lo menos aproximadamente 99% en peso de compuesto R y a lo mucho aproximadamente 1% en peso de compuesto S o al menos
5 aproximadamente 99.9% en peso de compuesto R o a lo mucho aproximadamente 0.1% en peso de compuesto S. En ciertas modalidades, los pesos se basan en el peso total del compuesto.

Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término “compuesto S enantioméricamente puro” o
10 “compuesto S” se refiere a por lo menos aproximadamente 95% en peso de compuesto S y a lo mucho aproximadamente 5% en peso de compuesto R. En modalidades alternativas, cuando se especifica, el término se puede referir a por lo menos aproximadamente 99% en peso de compuesto S y a lo mucho aproximadamente 1% en peso de
15 compuesto R o por lo menos aproximadamente 99.9% en peso de compuesto S y a lo mucho aproximadamente 0.1% en peso de compuesto R. En ciertas modalidades, los pesos se basan en el peso total de compuesto.

Estos y otros sustitutos ejemplares se describen en más detalle
20 en la descripción detallada, ejemplos y reivindicaciones. La invención debe ser limitada en ninguna manera por la lista de sustitutos ejemplar anterior.

REIVINDICACIONES

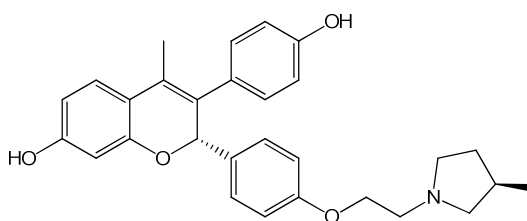
1.- El compuesto 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol, que tiene la estructura
5 química:



OP-1038

o una sal del mismo.

2.- El compuesto (2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol que tiene la estructura
10 química:

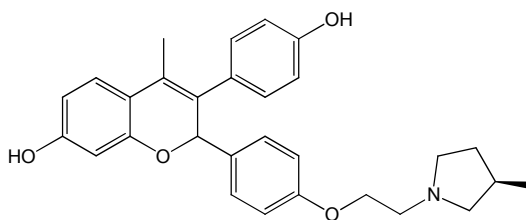


OP-1074

o una sal del mismo.

3.- El compuesto 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol, que tiene la estructura
15 química:

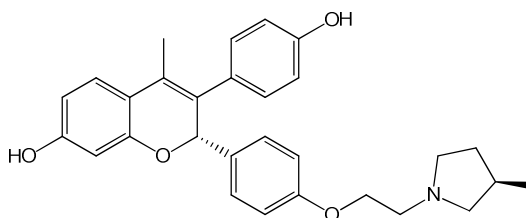
160



OP-1038

en la forma de un solvato, hidrato o N-óxido.

- 4.- El compuesto (2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol, que tiene la estructura química:
- 5



OP-1074

en la forma de un solvato, hidrato o N-óxido.

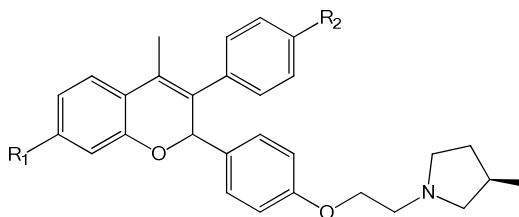
- 10 5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde la sal es farmacéuticamente aceptable.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde la sal es farmacéuticamente aceptable.

- 15 7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 que no está en la forma de una sal.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 que no está en la forma de una sal.

9.- Un compuesto de la estructura:



en donde R^1 y R^2 son independientemente:

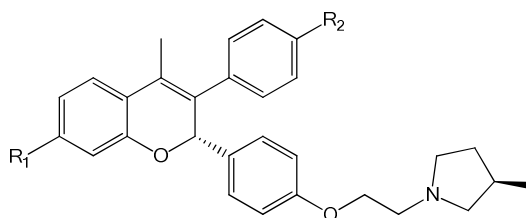
- (ii) R^9 que independientemente se selecciona a partir de H,
 5 halógeno (Cl, Br, I o F), aminoácido que ocurre de manera natural o no natural (unido a través de $OC(O)-$ o $C(O)O-$ (un éster) o el amino (a través de $-C(O)-N-$ o $-N-C(O)-$ (una ligadura de amida)), R^{10} , $-OR^{10}$, o $-SR^{10}$

en donde R^{10} es $-C(=O)R^{Cl}$, $-C(=O)OR^{Cl}$, $-C(=O)SR^{Cl}$, $-C(=O)N(R^{Cl})_2$; o polietilenglicol, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 10 $-S(=O)_2R^{Cl}$, $-S(=O)_2OR^{Cl}$, $-S(=O)R^{Cl}$, $-S(=O)OR^{Cl}$, $-P(=O)_2R^{Cl}$, $-P(=O)_2OR^{Cl}$, $-P(=O)(OR^{Cl})_2$, $-P(=O)(R^{Cl})_2$ o $-P(R^{Cl})(OR^{Cl})$; u oxígeno fijado a un grupo protector de oxígeno (para producir OH en administración), azufre fijado a un grupo protector de
 15 azufre (para producir SH o un disulfuro en administración), o nitrógeno fijado a un grupo protector de nitrógeno (para producir $-NH-$ en administración); y R^{Cl}

20

se puede seleccionar independientemente a partir de hidrógeno, polietilenglicol, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R^{Cl} se juntan para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable.

10.- Un compuesto de la estructura:



en donde R^1 y R^2 son independientemente:

R^9 que independientemente se selecciona a partir de H, halógeno (Cl, Br, I o F), aminoácido que ocurre de manera natural o no natural (unido a través de $OC(O)-$ o $C(O)O-$ (un éster) o el amino (a través de $-C(O)-N-$ o $-N-C(O)-$ (una ligadura de amida)), R^{10} , $-OR^{10}$, o $-SR^{10}$

en donde R^{10} es $-C(=O)R^{Cl}$, $-C(=O)OR^{Cl}$, $-C(=O)SR^{Cl}$, $-C(=O)N(R^{Cl})_2$; o polietilenglicol, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no

sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; $-S(=O)_2R^{Cl}$, $-S(=O)_2OR^{Cl}$, $-S(=O)R^{Cl}$, $-S(=O)OR^{Cl}$, $-P(=O)_2R^{Cl}$, $-P(=O)_2OR^{Cl}$, $-P(=O)(OR^{Cl})_2$, $-P(=O)(R^{Cl})_2$ o $-P(R^{Cl})(OR^{Cl})$; u oxígeno fijado a un grupo protector de oxígeno (para producir OH en administración), azufre fijado a un grupo protector de azufre (para producir SH o un disulfuro en administración), o nitrógeno fijado a un grupo protector de nitrógeno (para producir $-NH-$ en administración); y R^{Cl} se puede seleccionar independientemente a partir de hidrógeno, polietilenglicol, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R^{Cl} se juntan para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde R_1 y R_2 son $-OR_9$.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R_1 y R_2 son $-OR_9$.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde R_1 es hidrógeno.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R_1 es hidrógeno.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde $-OR_9$ es $C(O)$ alquilo.

5 16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, en donde $-OR_9$ es $C(O)$ alquilo.

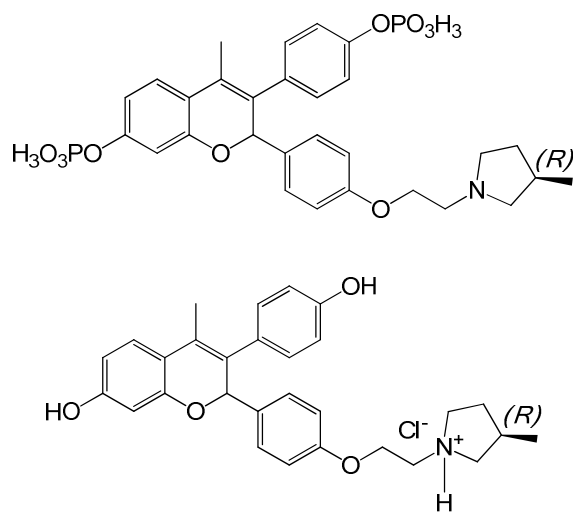
17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde $-OR_9$ es $C(O)$ arilo.

10 18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, en donde $-OR_9$ es $C(O)$ arilo.

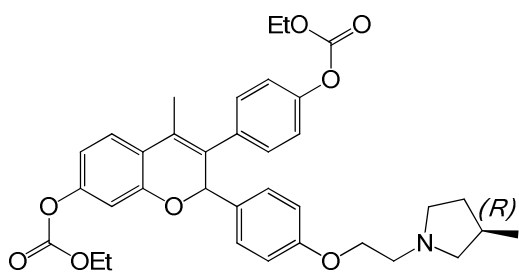
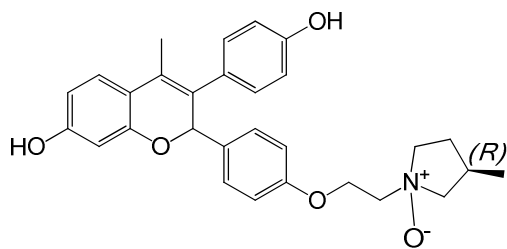
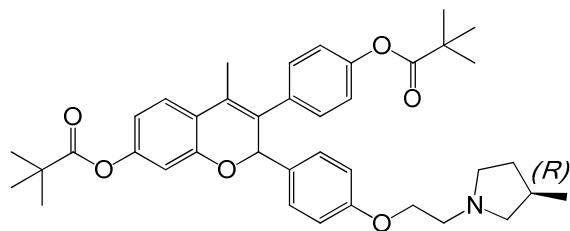
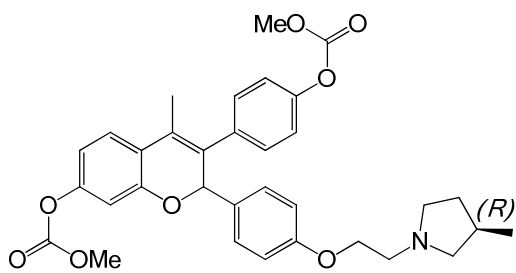
19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde $-OR_9$ es OPO_3H_3 .

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, en donde $-OR_9$ es OPO_3H_3 .

15 21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, seleccionado a partir de

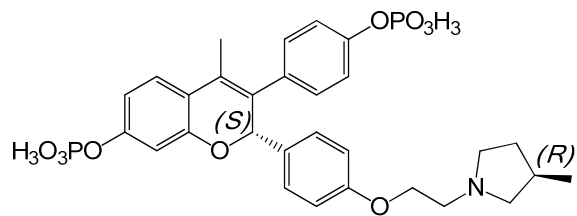


165

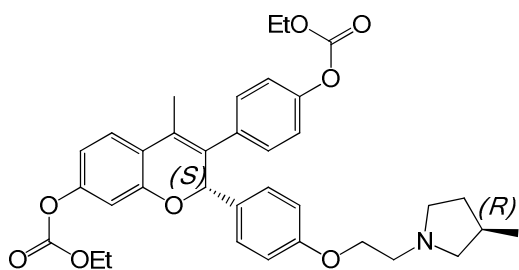
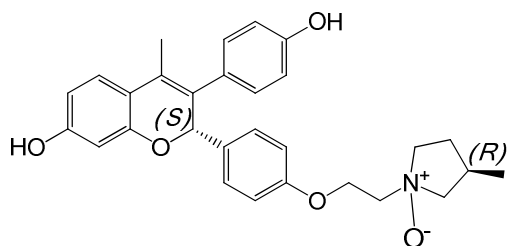
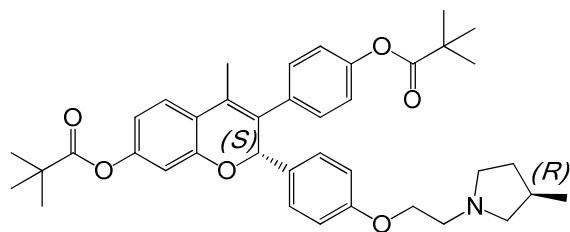
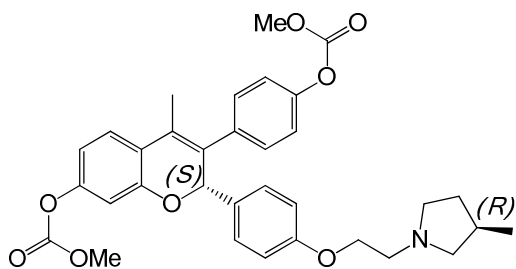
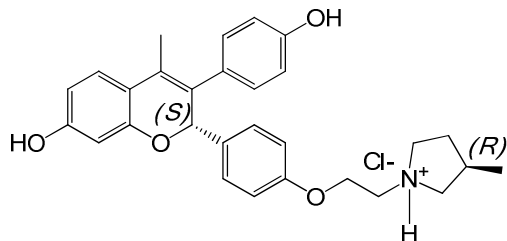


5

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, seleccionado a partir de



166



5

23.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 11 en un portador farmacéuticamente aceptable.

24.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 2 en un portador farmacéuticamente aceptable.

25.- Una composición farmacéutica que comprende una
5 cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 ó 19 en un portador farmacéuticamente aceptable.

26.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de la
10 reivindicación 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 ó 20 en un portador farmacéuticamente aceptable.

27.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21, en donde el portador es adecuado para administración oral.

15 28.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 22, en donde el portador es adecuado para administración oral.

29.- Un método para tratar un trastorno mediado por el receptor de estrógeno en un paciente, que comprende administrar al paciente
20 una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

30.- Un método para tratar un trastorno mediado por el receptor de estrógeno en un paciente, que comprende administrar al paciente
25 una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la

reivindicación 2, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

31.- Un método para tratar un trastorno mediado por el receptor de estrógeno en un paciente, que comprende administrar al paciente
5 una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 ó 19, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

32.- Un método para tratar un trastorno mediado por el receptor de estrógeno en un paciente, que comprende administrar al paciente
10 una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 ó 20, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 27, en donde el trastorno es cáncer de mama.

15 34.- El método de conformidad con la reivindicación 28, en donde el trastorno es cáncer de mama.

35.- El método de conformidad con la reivindicación 29, en donde el trastorno es cáncer de mama.

20 36.- El método de conformidad con la reivindicación 30, en donde el trastorno es cáncer de mama.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 27, en donde el trastorno se selecciona a partir del grupo que consiste de cáncer de ovario, endometrio o vagina, endometriosis o cáncer de pulmón.

38.- El método de conformidad con la reivindicación 28, en donde el trastorno se selecciona a partir del grupo que consiste de cáncer de ovario, endometrio o vagina, endometriosis o cáncer de pulmón.

5 39.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para usarse en terapia médica.

40.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 para usarse en terapia médica.

41.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, 5, 7,
10 9, 11, 13, 15, 17 ó 19 para usarse en terapia médica.

42.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 ó 20 para usarse en terapia médica.

43.- El método de conformidad con la reivindicación 29, que comprende además administrar el compuesto en combinación o
15 alternación con otro agente anti-cáncer para el tratamiento de cáncer.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 30, que comprende además administrar el compuesto en combinación o
20 alternación con otro agente anti-cáncer para el tratamiento de cáncer.

45.- El método de conformidad con la reivindicación 31, que comprende además administrar el compuesto en combinación o alternación con otro agente anti-cáncer para el tratamiento de cáncer.

46.- El método de conformidad con la reivindicación 32, que comprende además administrar el compuesto en combinación o alternación con otro agente anti-cáncer para el tratamiento de cáncer.

5 47.- El método de conformidad con la reivindicación 29, que comprende además administrar el compuesto en combinación o alternación con estrógeno o un antagonista receptor de estrógeno parcial para el tratamiento de un trastorno post-menopáusico.

10 48.- El método de conformidad con la reivindicación 30, que comprende además administrar el compuesto en combinación o alternación con estrógeno o un antagonista receptor de estrógeno parcial para el tratamiento de un trastorno post-menopáusico.

15 49.- El método de conformidad con la reivindicación 31, que comprende además administrar el compuesto en combinación o alternación con estrógeno o un antagonista receptor de estrógeno parcial para el tratamiento de un trastorno post-menopáusico otro agente anti-cáncer.

20 50.- El método de conformidad con la reivindicación 32, que comprende además administrar el compuesto en combinación o alternación con estrógeno o un antagonista receptor de estrógeno parcial para el tratamiento de un trastorno post-menopáusico.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proveen compuestos de benzopirano con fuerte actividad anti-estrogénica y en esencia ninguna actividad estrogénica, que son

5 OP-1038, que es 3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol, y OP-1074, que es (2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-{2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]etoxi}fenil)-2H-cromen-7-ol. OP-1074 es un anti-estrógeno puro cuando es probado en el modo agonista y un anti-estrógeno completo cuando se

10 prueba en el modo antagonista. Estos compuestos son útiles para el tratamiento o prevención de una variedad de condiciones que son modulados a través del receptor de estrógeno en mamíferos incluyendo humanos.

15

20

25

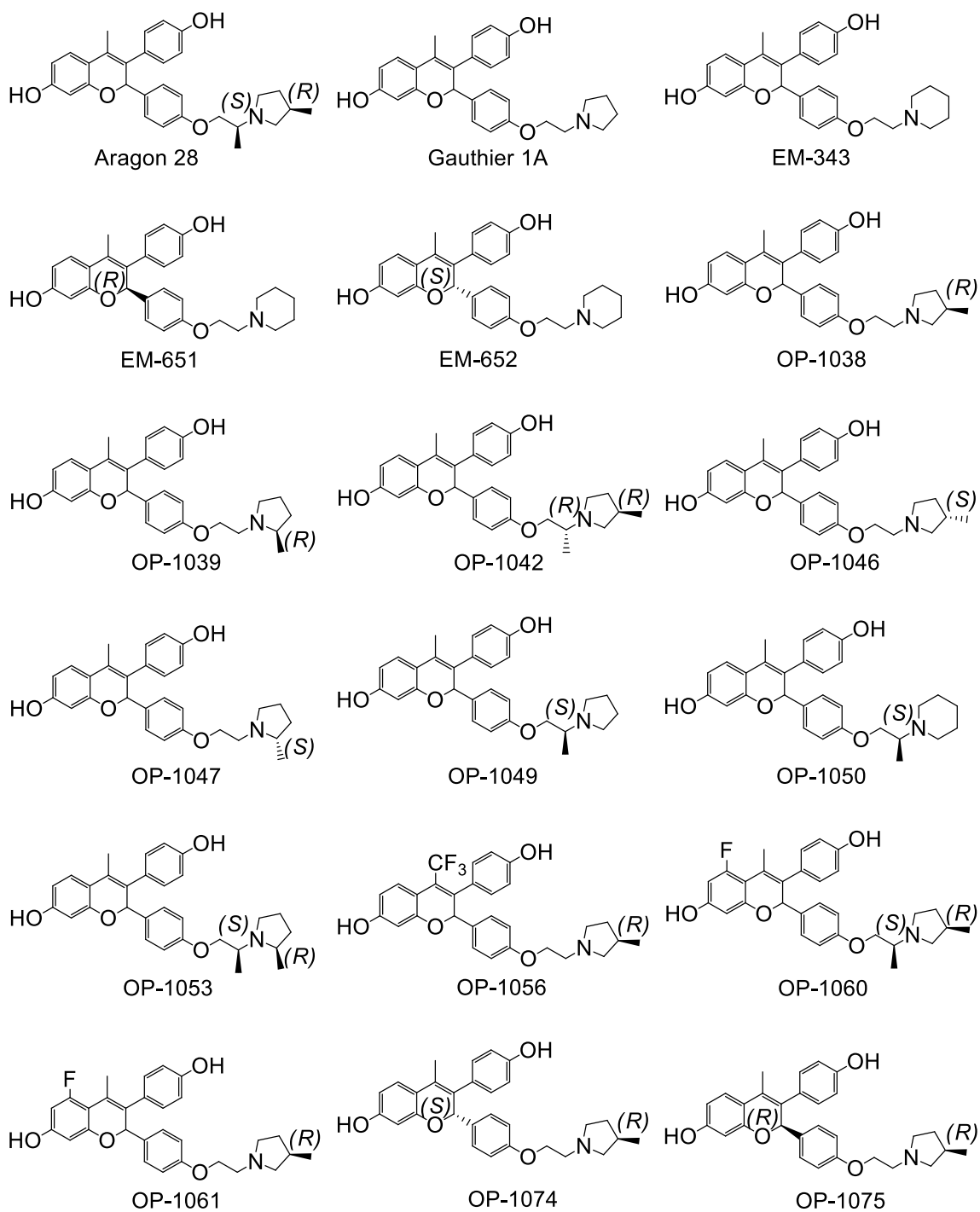


FIG. 1A

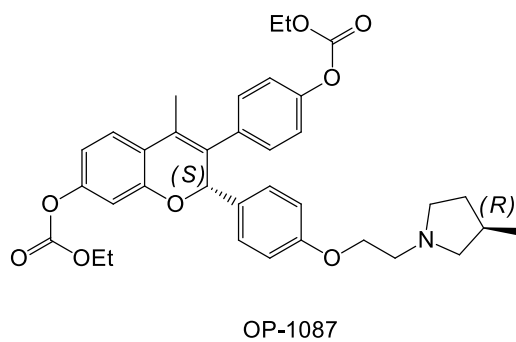
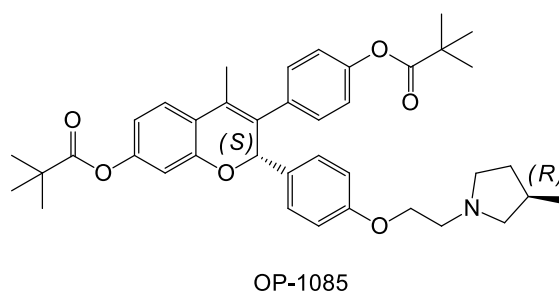
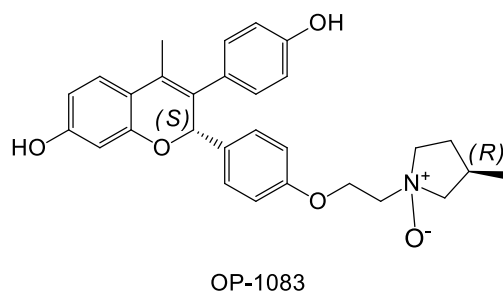
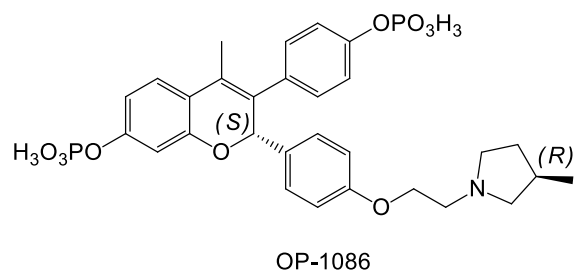
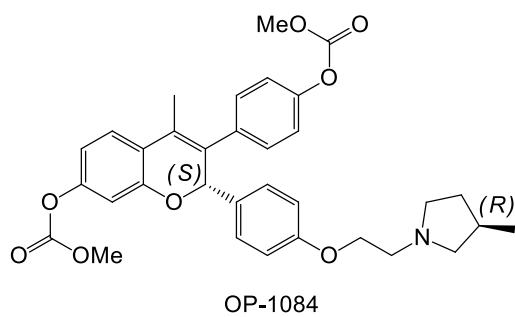
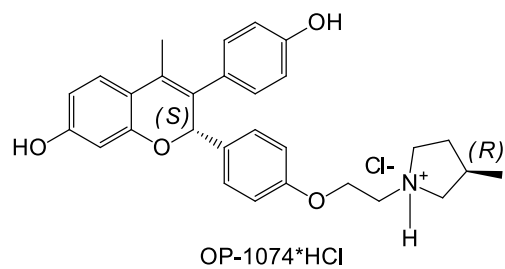
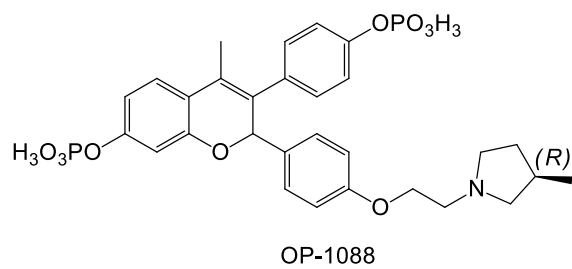


FIG. 1B

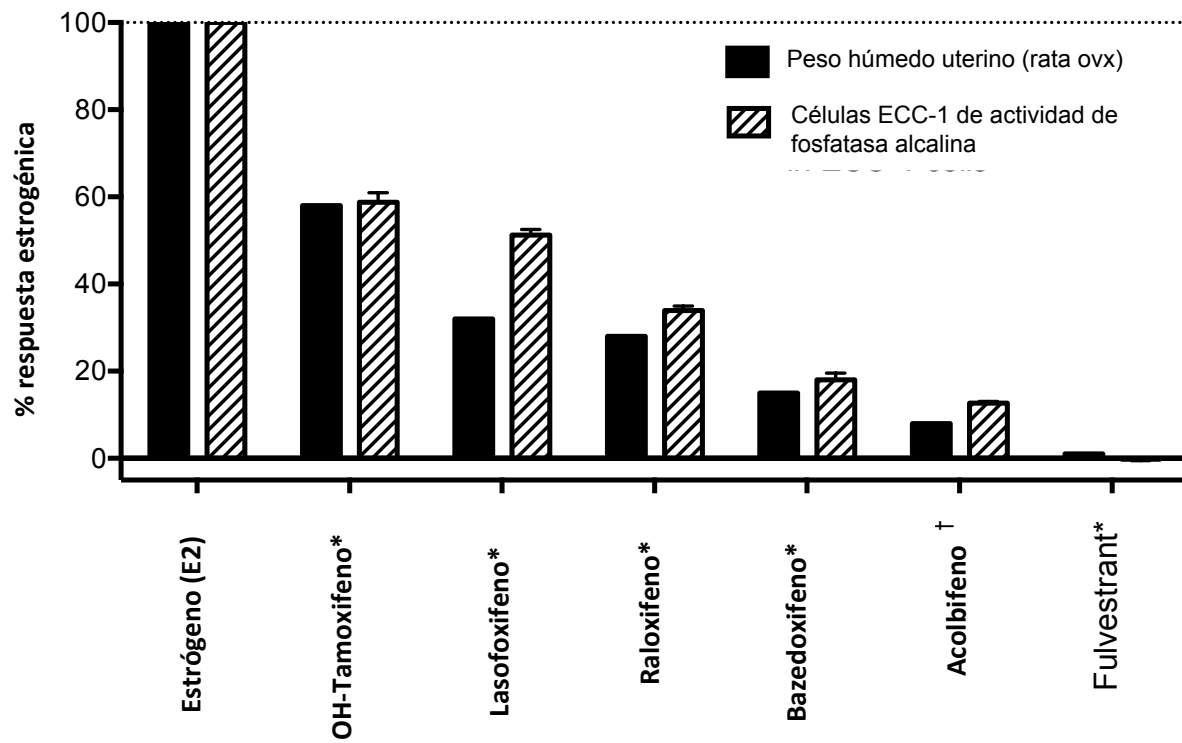


FIG. 2

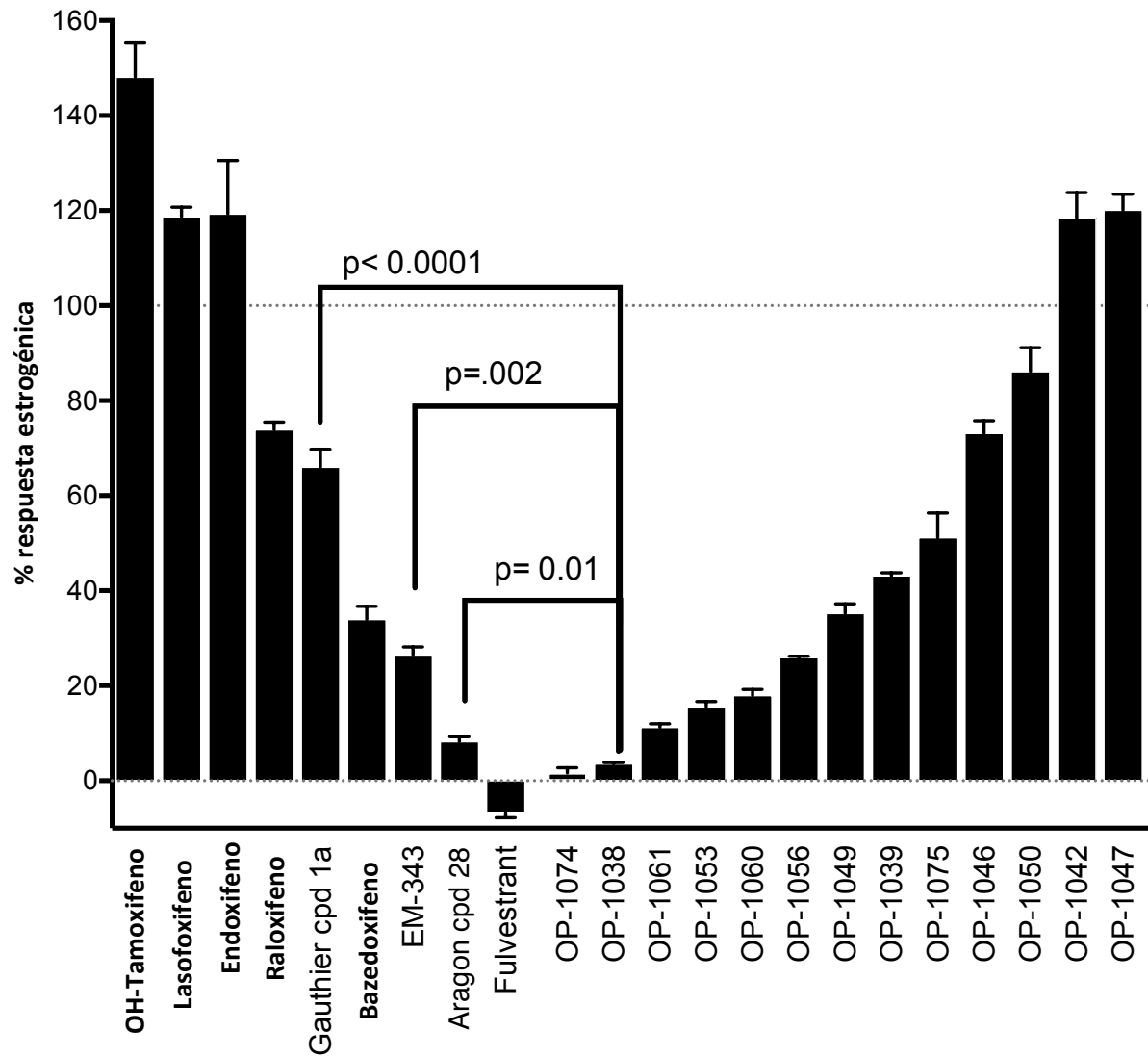


FIG. 3

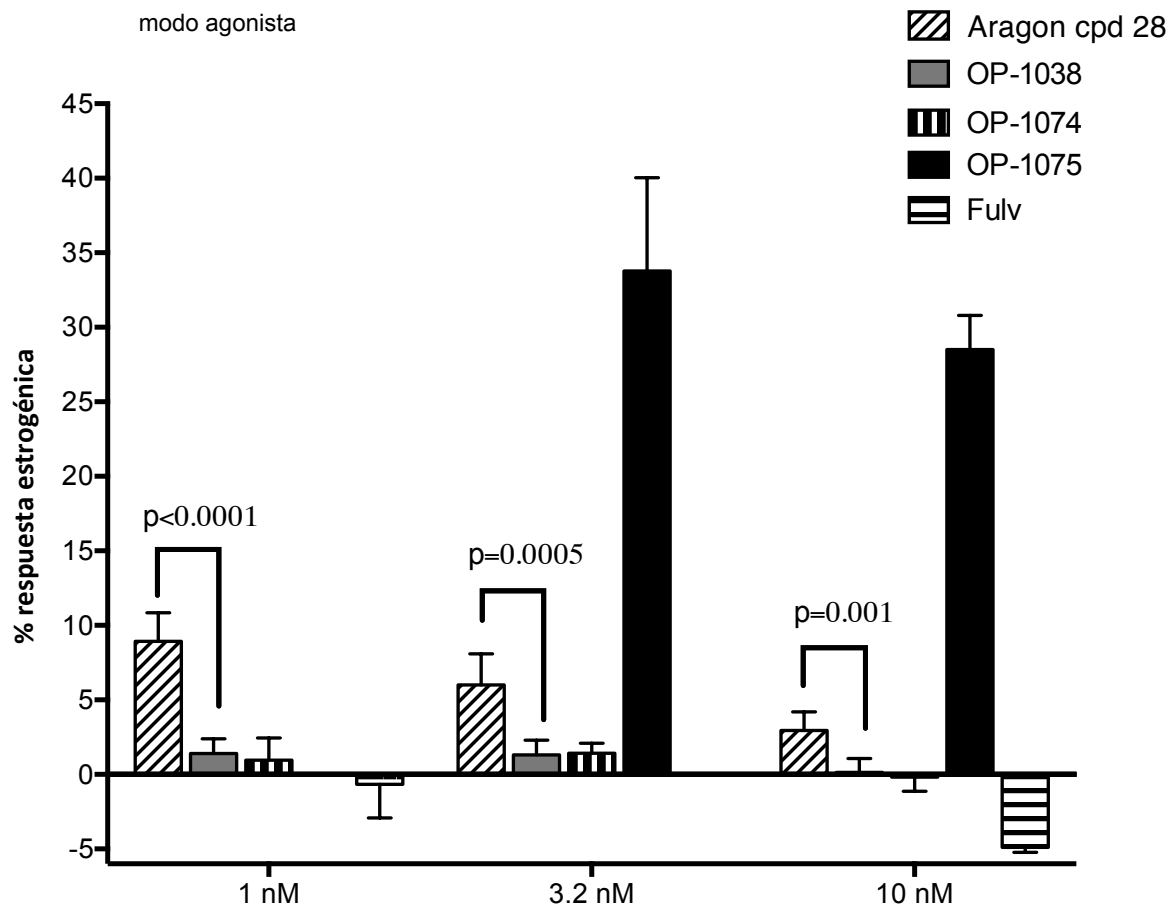


FIG. 4

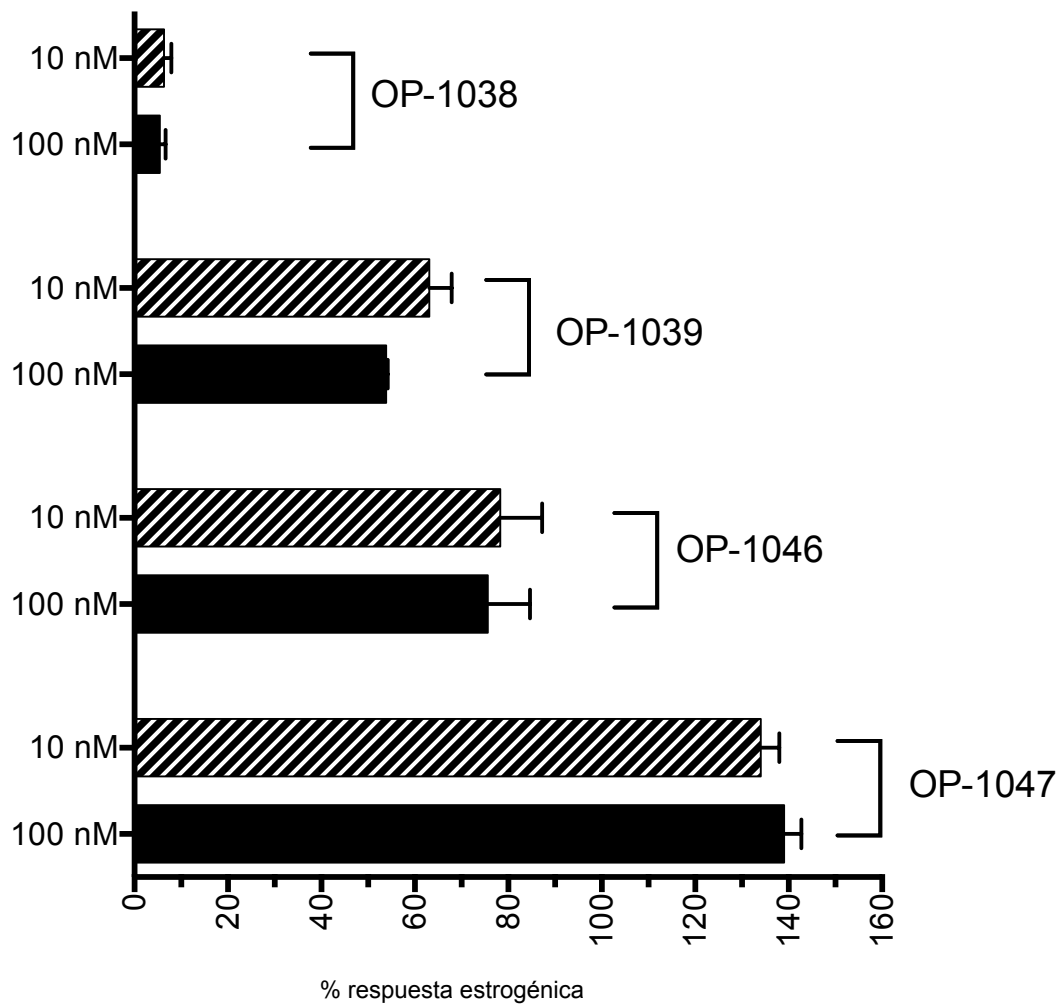


FIG. 5

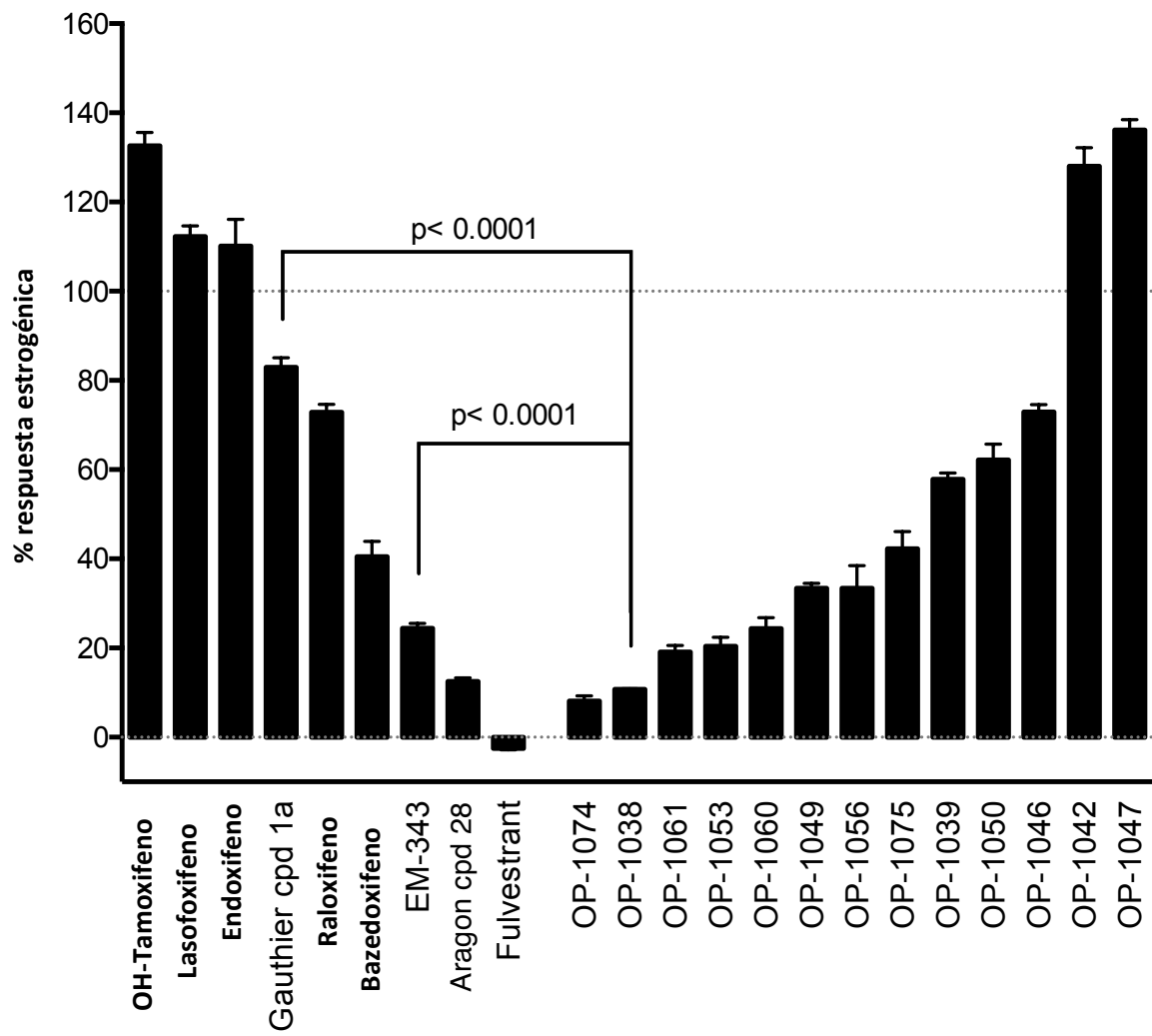


FIG. 6A

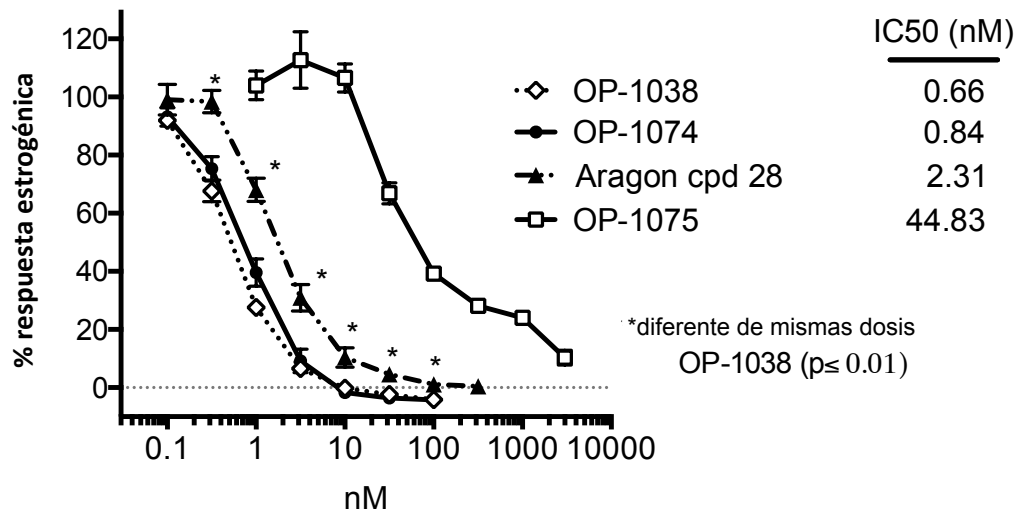


FIG. 6B

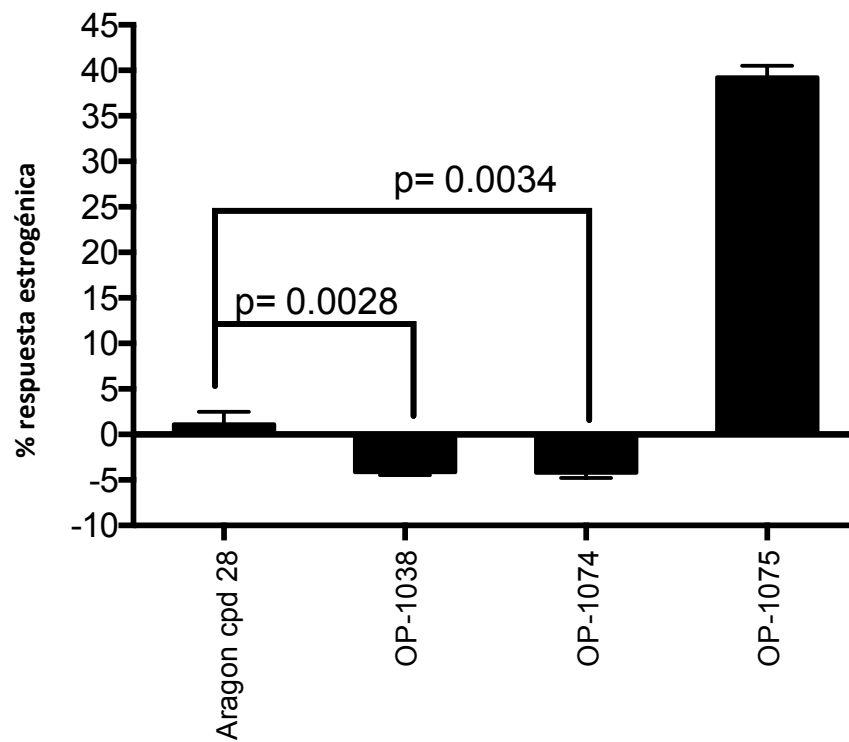


FIG. 6C

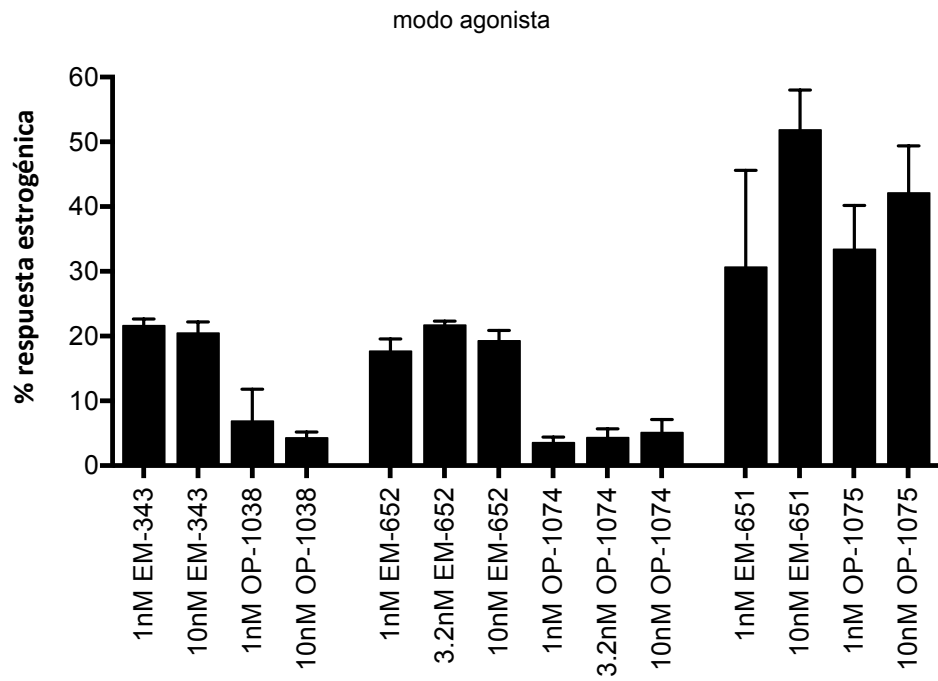


FIG. 7A

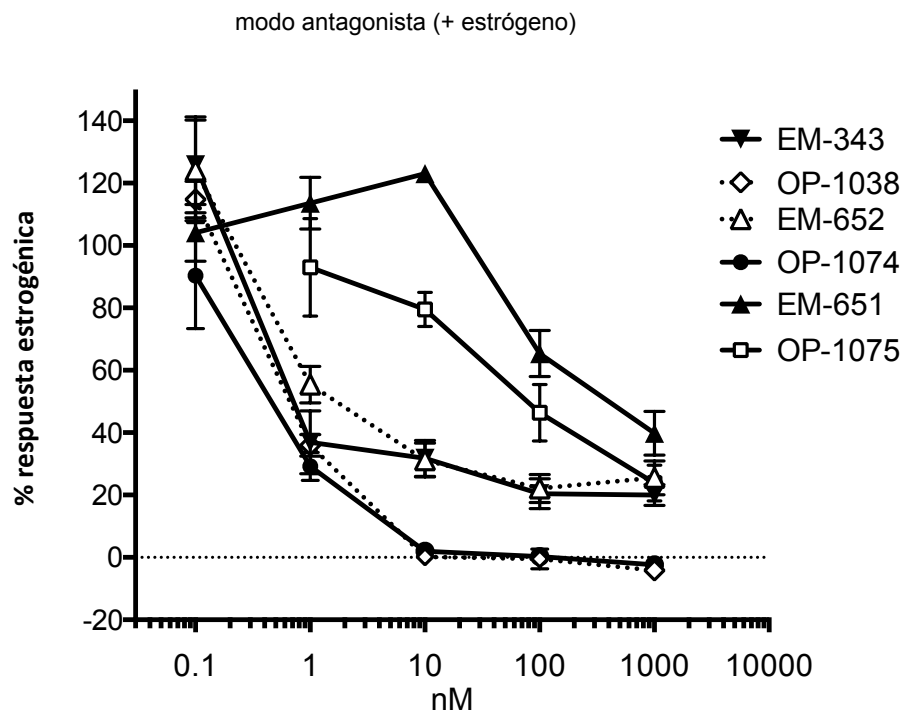


FIG. 7B

modo agonista

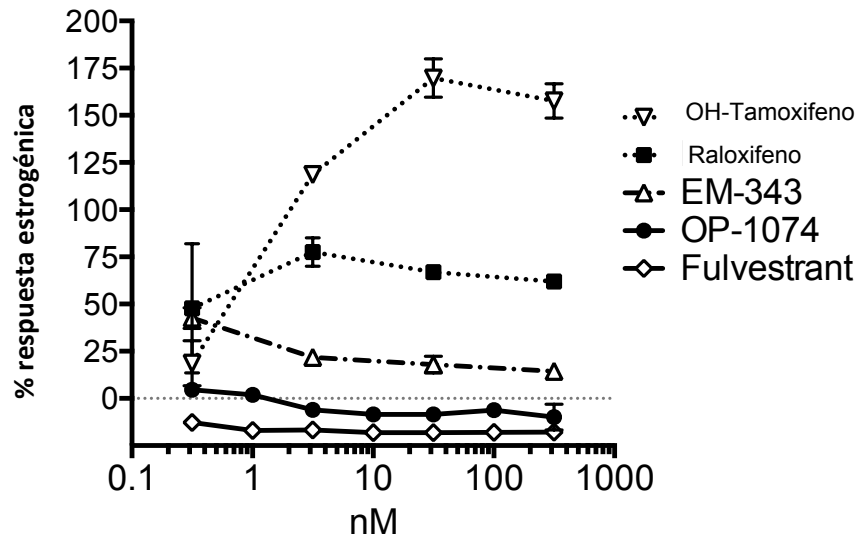


FIG. 8A

modo antagonista (+ estrógeno)

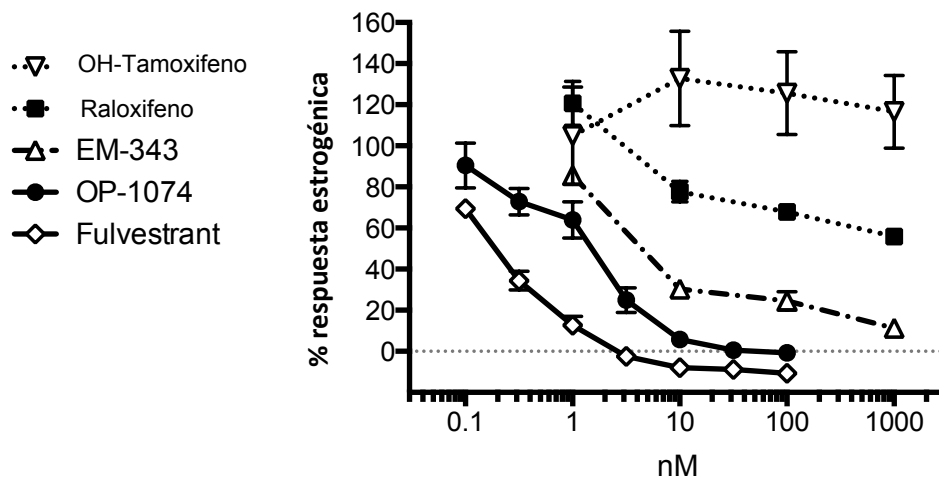


FIG. 8B

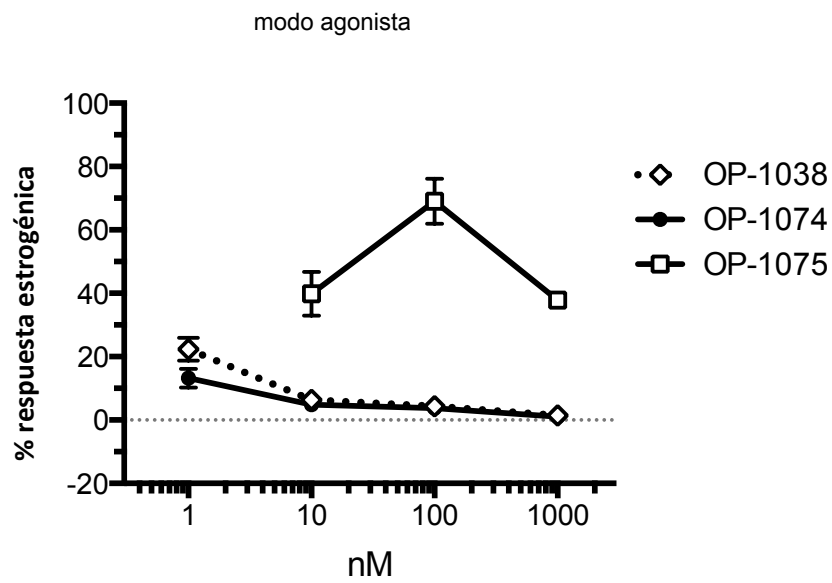


FIG. 8C

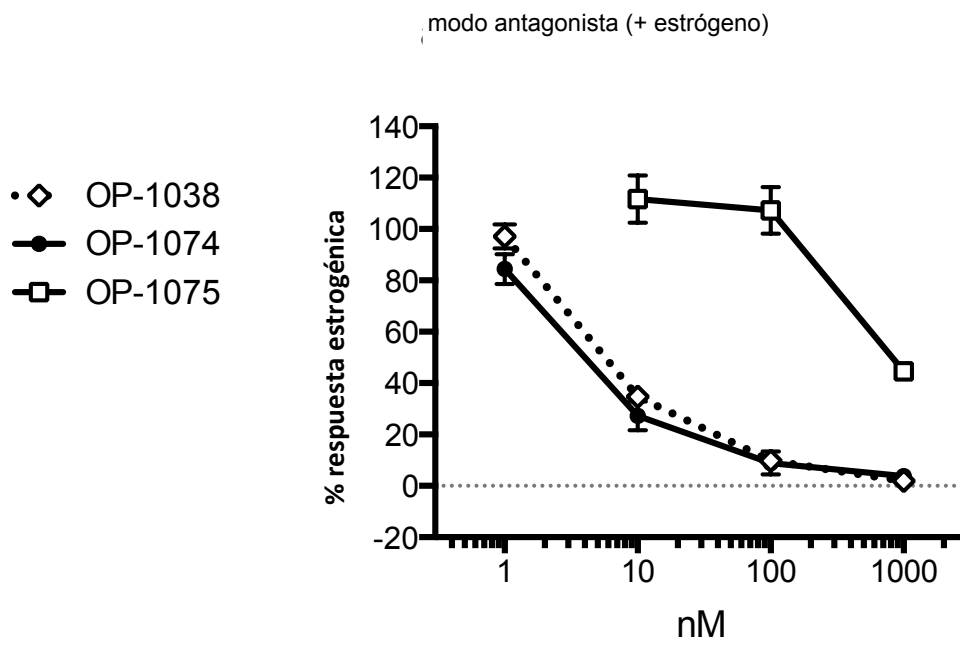


FIG. 8D

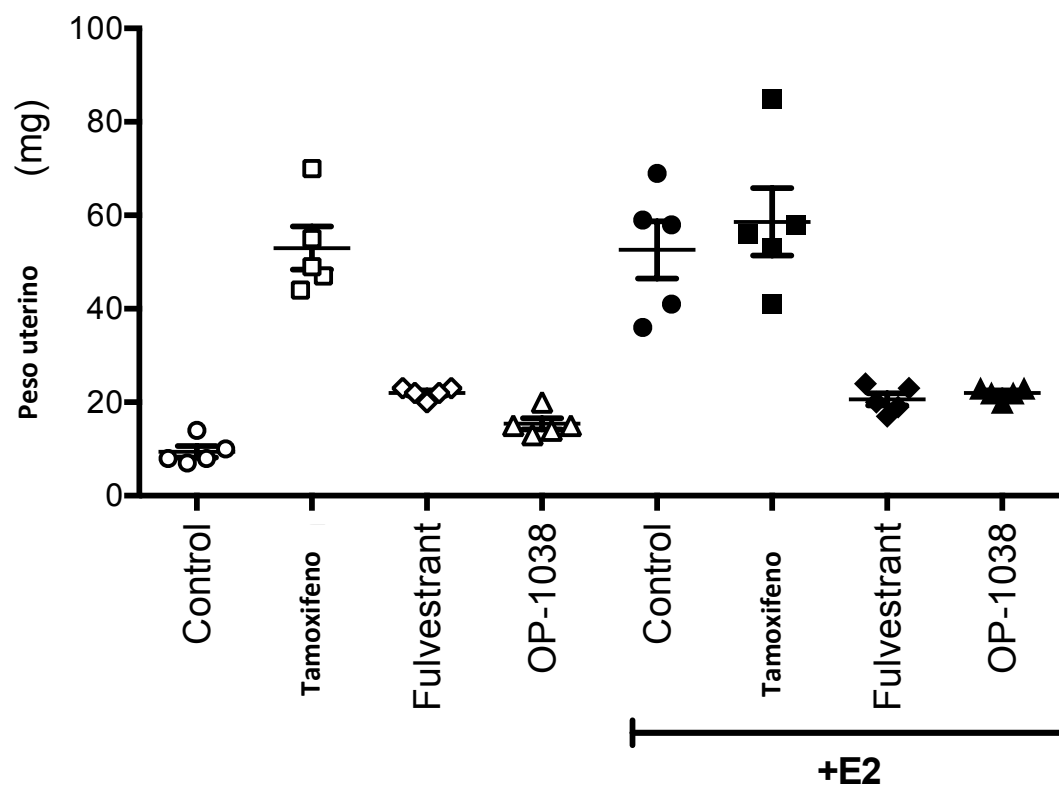


FIG. 9

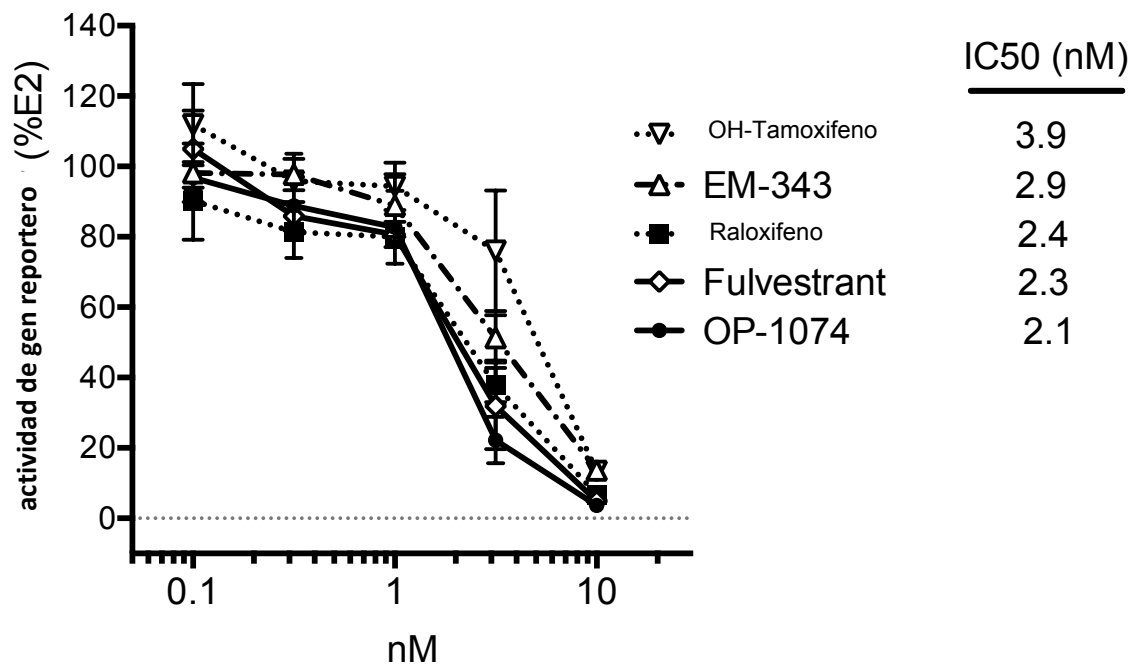


FIG. 10A

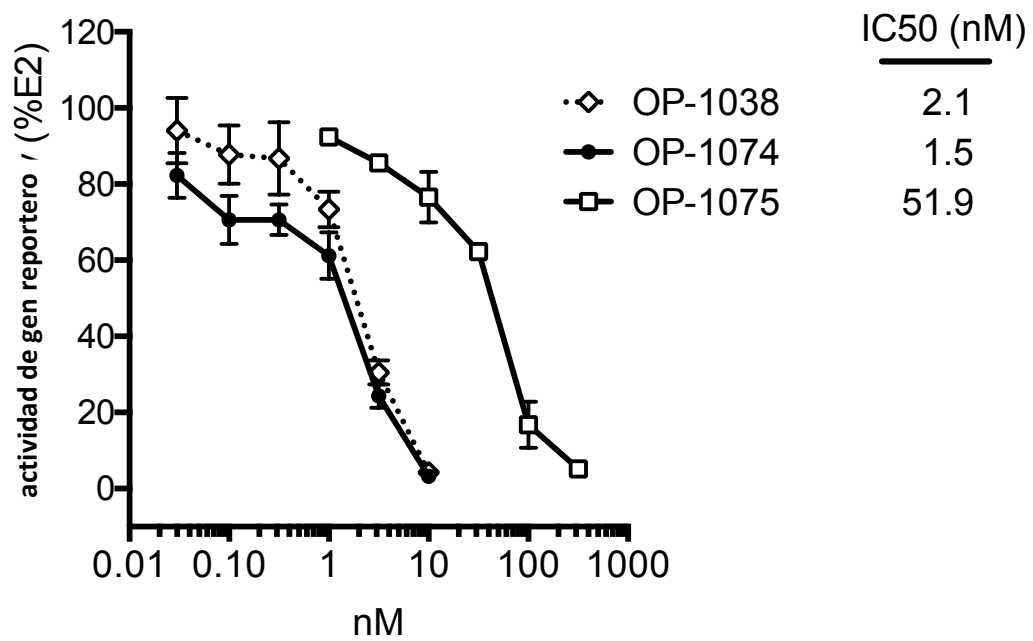


FIG. 10B

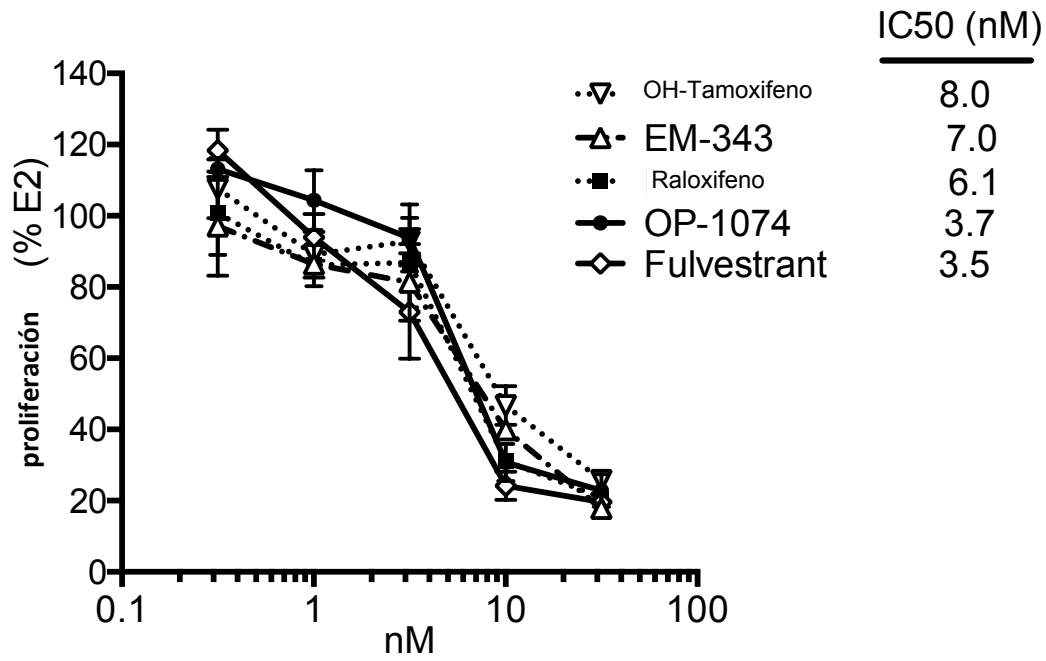


FIG. 11A

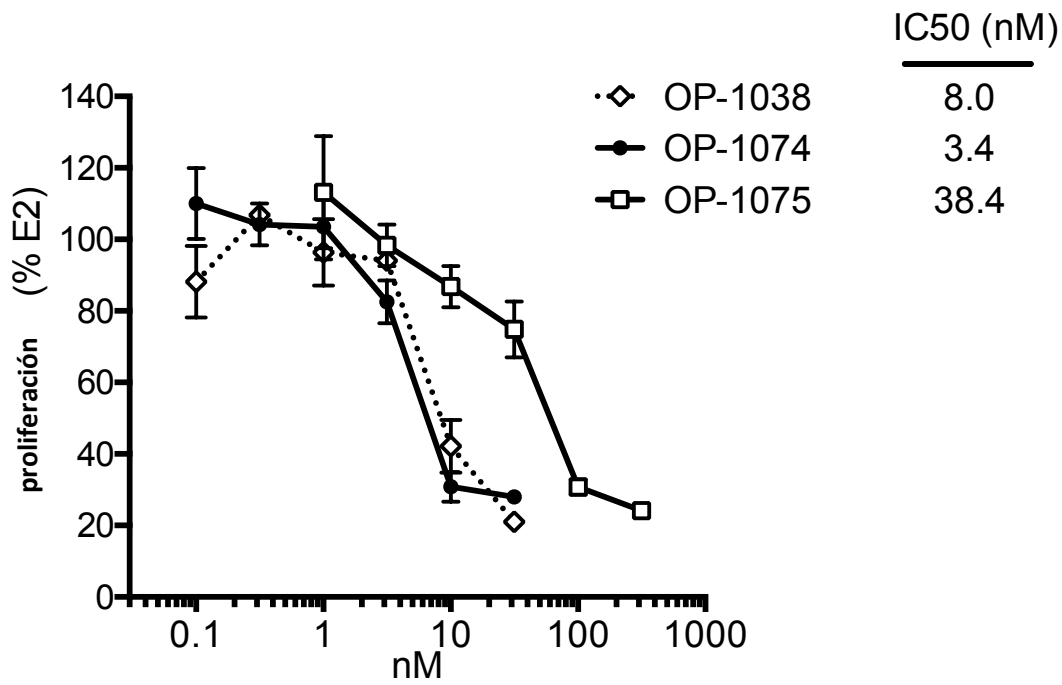


FIG. 11B

Células MCF7:

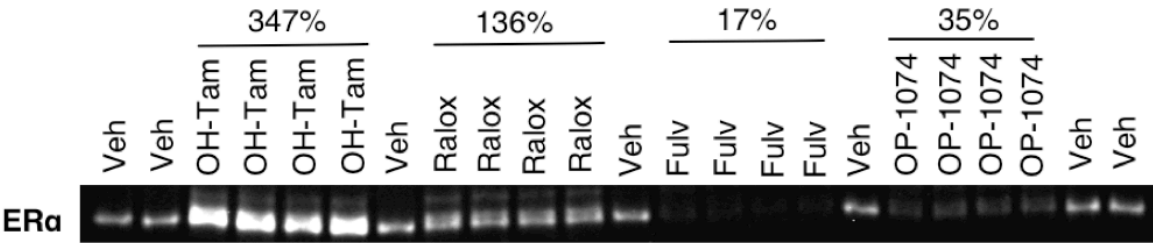
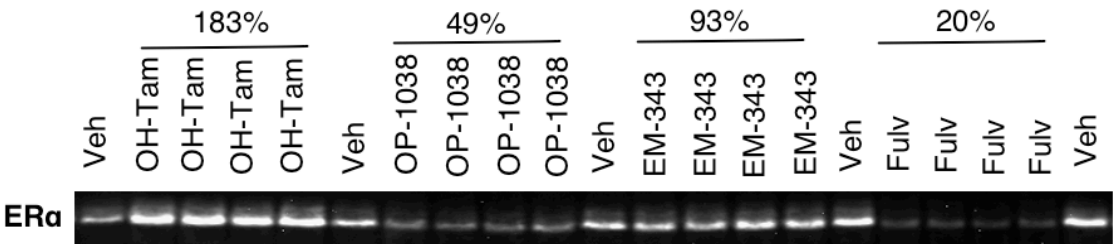


FIG. 12A

Células MCF7:



Células ECC-1:

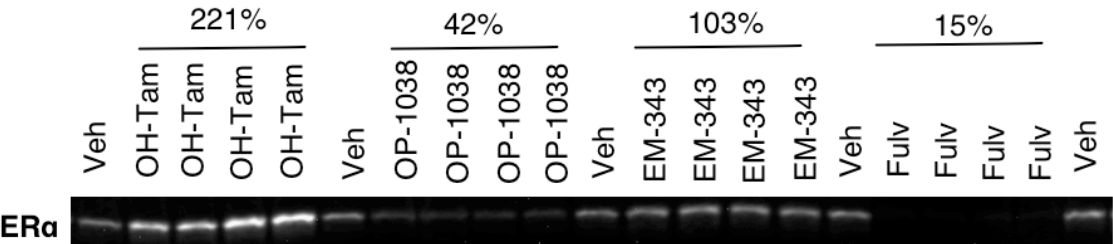
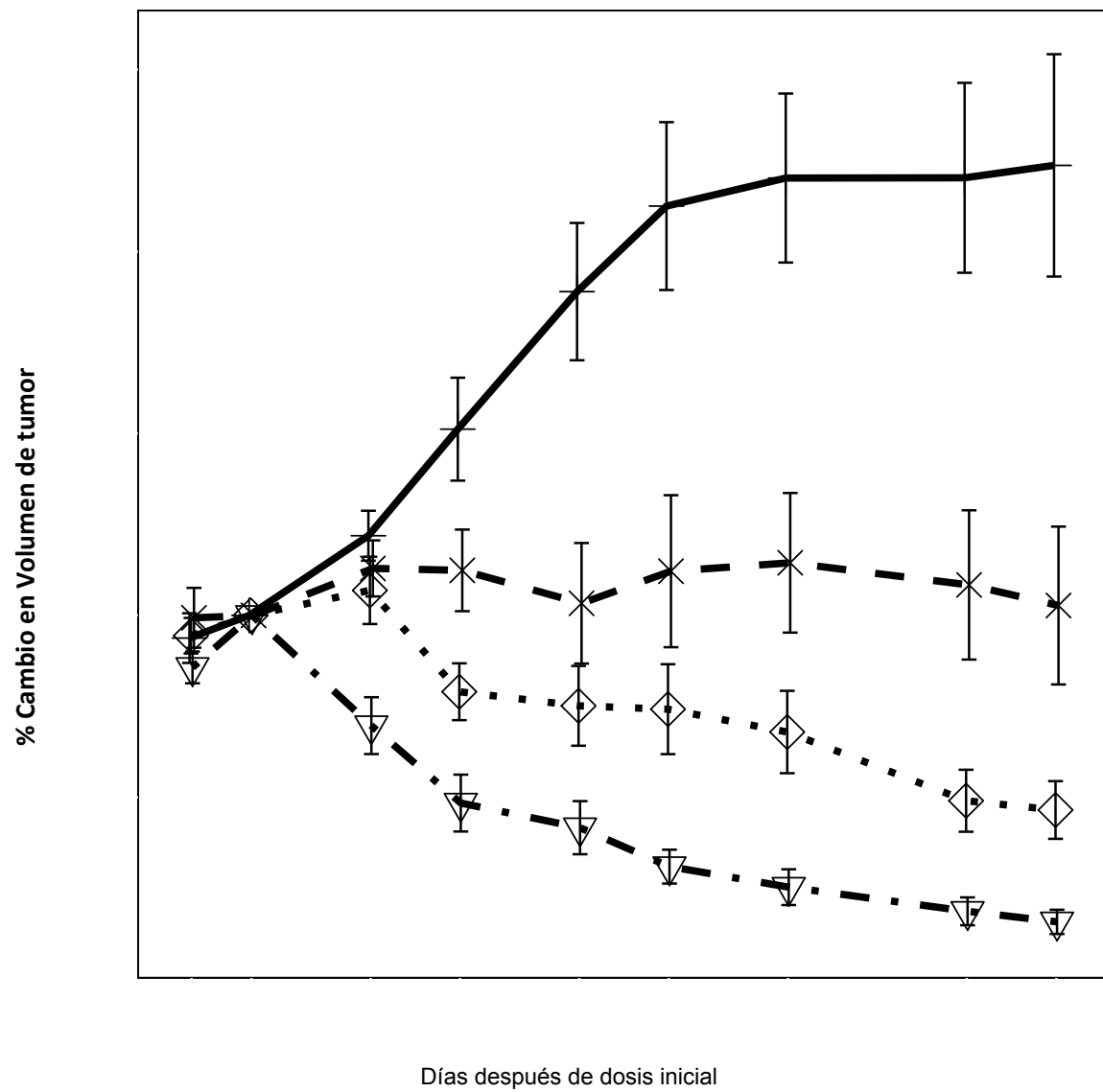
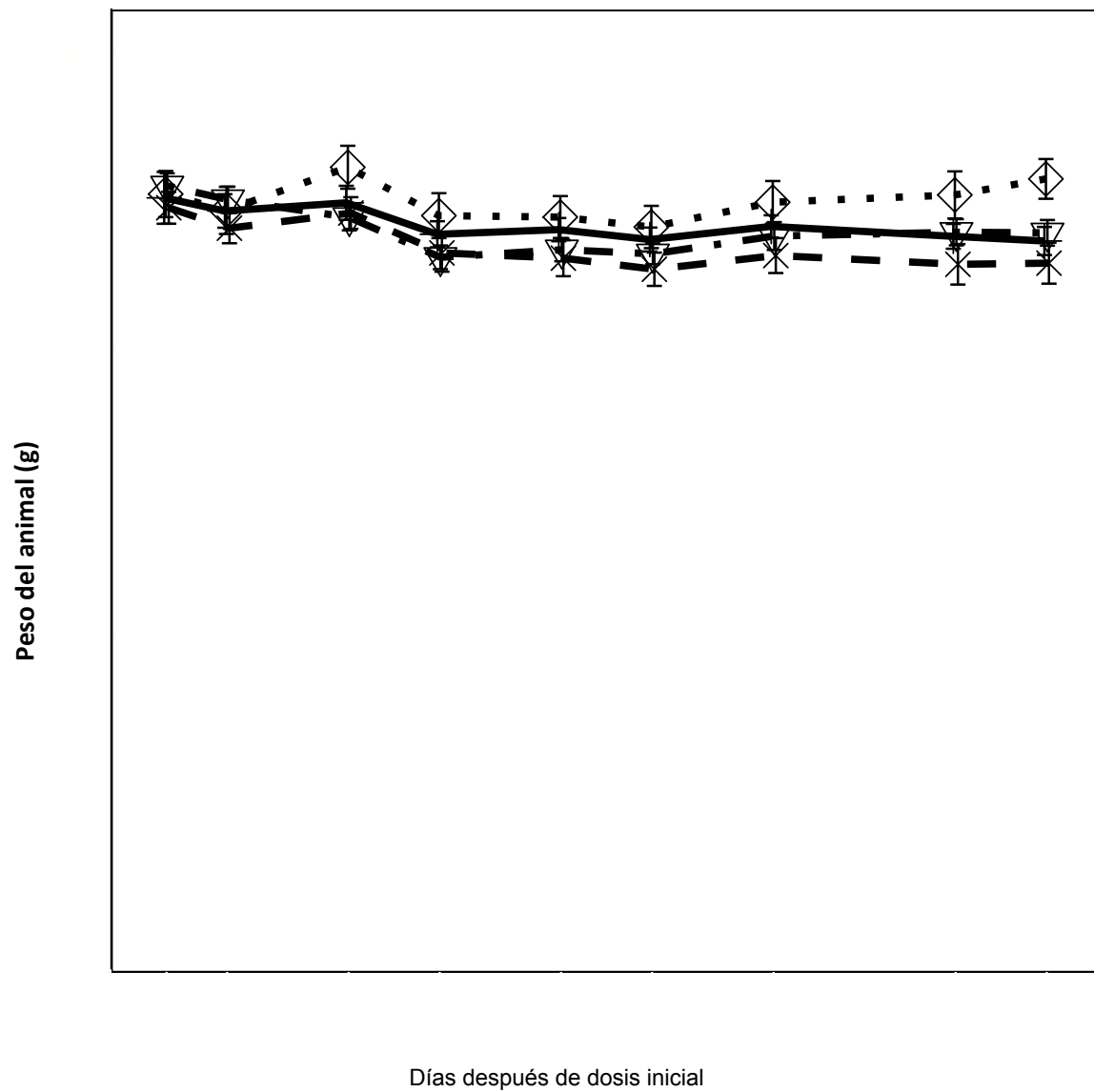


FIG. 12B



Tratamiento
+ Control
x Tam (oral, 100 mg/kg q.d.)
◇ Fulv (s.c., 100 mg/kg q.d.)
▽ OP-1074 (oral, 100 mg/kg b.i.d.)

FIG. 13A



Tratamiento

- Control
- Tam (oral, 100 mg/kg q.d.)
- Fulv (s.c., 100 mg/kg q.d.)
- OP-1074 (oral, 100 mg/kg b.i.d.)

FIG. 13B

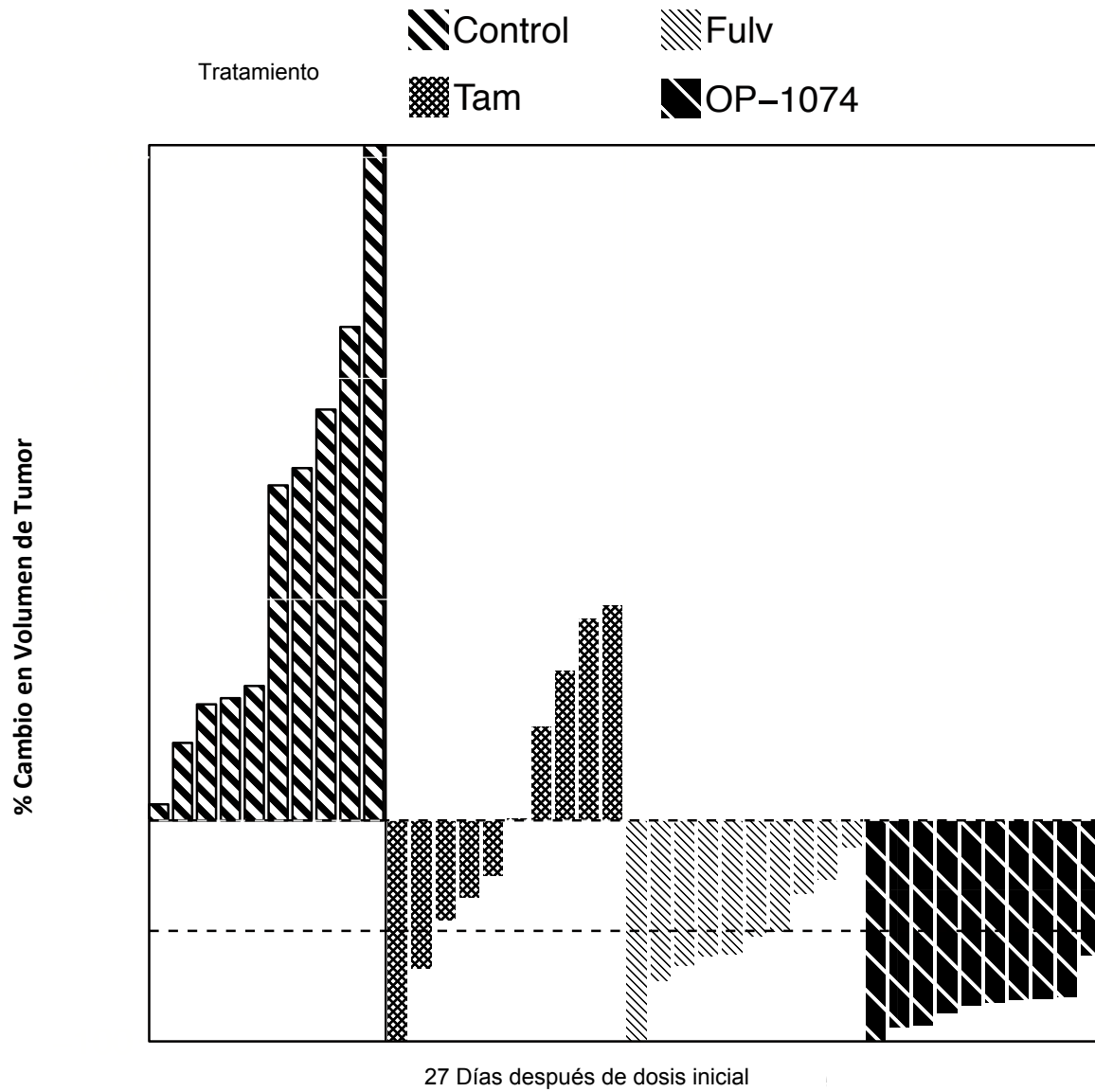


FIG. 13C

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 12014.002W01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 12/70168	International filing date (<i>day/month/year</i>) 17 December 2012 (17.12.2012)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 16 December 2011 (16.12.2011)
Applicant OLEMA PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 9 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 3
☒ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/70168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C07D 311/00 (2013.01)

USPC - 549/401

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC - 549/401 (see search terms below)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

USPC - 549/398 (see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatBase keywords: benzopyrans, antiestrogenic, addition salts, pyrrolidine, optical isomers, pure antiestrogens, antagonists, oral administration, treating, estrogen-dependent disease, breast cancer, endometriosis, estrogen receptor, crystal structure, ligand-binding domain, binding site, benzopyran derivatives, N-oxides, combination therapy, tamox

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,844,336 B2 (KUENZER et al.) 18 January 2005 (18.01.2005), col 1, ln 5-59; col 1, ln 66 - col 2, ln 4; col 2, ln 9-11; col 3, ln 10-17; col 4, ln 34, 36-42; col 7, ln 41-42; col 9, ln 44-57; col 10, ln 3-5, 7-19, 37-39; col 10, ln 66 - col 11, ln 5; col 12, ln 6-10.	1-50
Y	RUFF et al., Estrogen receptor transcription and transactivation: Structure-function relationship in DNA- and ligand-binding domains of estrogen receptors, Breast Cancer Res. 2(5), pp 1-7 [pp 353-359], 2000, pg 3 - pg 5. Downloaded at http://breast-cancer-research.com/content/2/5/353	1-50
Y	US 2009/0082467 A1 (FISCH) 26 March 2009 (26.03.2009), para [0015]; [0017].	3-4 and 7-8
Y	WO 03/041654 A2 (SIRBASKU) 22 May 2003 (22.05.2003), pg 7, ln 13-26; pg 10, ln 27 - pg 11, ln 4.	43-46

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2013 (28.01.2013)

Date of mailing of the international search report

26 FEB 2013

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774