

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 204**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/34** (2006.01)

**A61K 31/4166** (2006.01)

**A61P 5/26** (2006.01)

**A61P 5/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2005 E 05800947 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 1791821**

54 Título: **Novedosos derivados de imidazolidin-2-ona como moduladores selectivos de receptor de andrógenos (SARMS)**

30 Prioridad:

**10.09.2004 US 609157 P**

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

**09.09.2013**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**LANTER, JAMES C. y  
SUI, ZHIHUA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

ES 2 422 204 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Novedosos derivados de imidazolidin-2-ona como moduladores selectivos de receptor de andrógenos (SARMS)

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a novedosos derivados de imidazolidin-2-ona, composiciones farmacéuticas que los contienen y compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos y afecciones modulados por el receptor de andrógenos. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, como anticonceptivo masculino y/o como potenciador del rendimiento masculino.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los andrógenos son las hormonas esteroideas anabólicas de los animales, controlando la masa muscular y esquelética, la maduración del aparato reproductor, el desarrollo de características sexuales secundarias y el mantenimiento de la fertilidad en el hombre. En mujeres, la testosterona se convierte en estrógeno en la mayoría de los tejidos diana, pero los propios andrógenos pueden desempeñar una función en la fisiología femenina normal, por ejemplo, en el cerebro. El principal andrógeno encontrado en el suero es la testosterona, y éste es el compuesto eficaz en tejidos tales como los testículos y la pituitaria. En próstata y piel, la testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por la acción de  $5\alpha$ -reductasa. La DHT es un andrógeno más potente que la testosterona debido a que se une más fuertemente al receptor de andrógenos.

Al igual que todas las hormonas esteroideas, los andrógenos se unen a un receptor específico dentro de las células de tejidos diana, en este caso el receptor de andrógenos. Éste es un miembro de la familia del factor de transcripción de receptores nucleares. La unión del andrógeno al receptor lo activa y hace que se una a sitios de unión a ADN adyacentes a genes diana. Desde aquí interacciona con proteínas coactivadoras y factores de transcripción básicos para regular la expresión del gen. Así, mediante su receptor, los andrógenos producen cambios en la expresión génica en células. Estos cambios tienen por último lugar consecuencias en la salida metabólica, diferenciación o proliferación de la célula que son visibles en la fisiología del tejido diana.

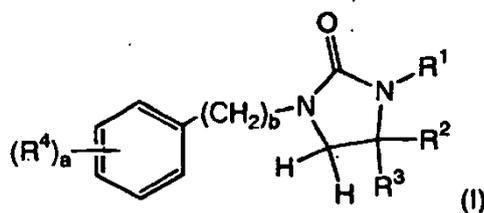
Aunque durante algún tiempo se han empleado clínicamente moduladores de la función de receptores de andrógenos, tanto los compuestos esteroideos (Basaria, S., Wahlstrom, J.T., Dobs, A.S., *J. Clin Endocrinol Metab* (2001), 86, pág. 5108-5117; Shahidi, N.T., *Clin Therapeutics*, (2001), 23, pág. 1355-1390) como los no esteroideos (Newling, D.W., *Br. J. Urol.*, 1996, 77 (6), pág. 776-784) tienen desventajas significativas relacionadas con sus parámetros farmacológicos, que incluyen ginecomastia, dolor de mama con la palpación y hepatotoxicidad. Además, se han observado interacciones fármaco-fármaco en pacientes que recibieron terapia anticoagulante usando cumarinas. Finalmente, los pacientes con sensibilidades a anilina podrían comprometerse por los metabolitos de antiandrógenos no esteroideos.

Los agonistas y antagonistas no esteroideos del receptor de andrógenos son útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos y enfermedades. Más particularmente, los agonistas del receptor de andrógenos podrían emplearse en el tratamiento de cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo en mujeres, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama y acné. Los antagonistas del receptor de andrógenos podrían emplearse en anticoncepción masculina, potenciamiento del rendimiento masculino, además de en el tratamiento de cáncer, SIDA, caquexia y otros trastornos.

Sin embargo, existe una necesidad de antagonistas no esteroideos de molécula pequeña del receptor de andrógenos. Los presentes inventores describen ahora una serie novedosa de derivados de indol como moduladores del receptor de andrógenos.

20 **RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en la que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno, y R<sup>3</sup> es carboxi, -C(O)-(alcoxi inferior) o -C(O)-N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>;

en la que cada R<sup>A</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o alquilo inferior;

en la que cada R<sup>B</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo inferior y arilo a condición de que si está presente, solo un R<sup>B</sup> es arilo;

en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquil inferior-amino o di(alquil inferior)amino;

R<sup>4</sup> está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquil inferior-amino, di(alquil inferior)amino, -C(O)-(alquilo inferior), -C(O)-(alcoxi inferior), -C(O)-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo inferior), -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior), -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo inferior sustituido con halógeno) y arilo;

en la que cada R<sup>A</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o alquilo inferior; en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquil inferior-amino o di(alquil inferior)amino;

a es un número entero de 0 a 4;

b es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto más, la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

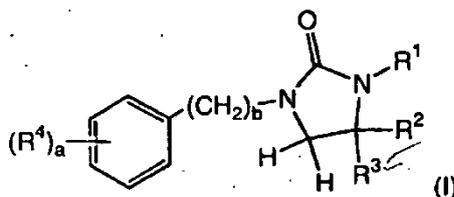
La divulgación también proporciona procedimientos para tratar trastornos y afecciones modulados por el receptor de andrógenos en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento.

En una realización preferida, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar un trastorno modulado por receptor de andrógenos seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo, o para anticoncepción masculina, en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento.

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar: (a) carcinoma de próstata, (b) hiperplasia prostática benigna, (c) hirsutismo, (d) alopecia, (e) anorexia nerviosa, (f) cáncer de mama, (g) acné, (h) SIDA, (i) caquexia, para (j) anticoncepción masculina, o para (k) potenciamiento del rendimiento masculino, en un sujeto en necesidad del mismo.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

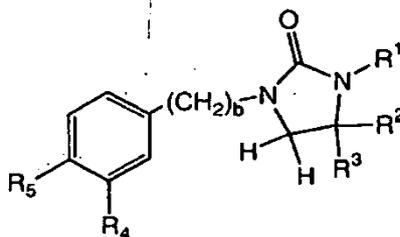
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que a, b, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente. Si los compuestos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir, por consiguiente, como enantiómeros. Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de andrógenos y son útiles para el tratamiento de carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, como anticonceptivo masculino y/o como potenciador del rendimiento masculino.

Compuestos representativos de la presente invención son como se enumeran en la Tabla 1.

TABLA 1



COMPUESTO	R1	R2	R3	R4	R5	b
4a	H	Me	CO <sub>2</sub> Me	H	F	0
5a	H	Me	CO <sub>2</sub> H	H	F	0
4c	H	Me	CO <sub>2</sub> Me	H	OMe	0
5c	H	Me	CO <sub>2</sub> H	H	OMe	0
6c	H	Me	C(O)NH(4-CN, 3-CF <sub>3</sub> -fenilo)	H	OMe	0
6a	H	Me	C(O)NH(4-CN, 3-CF <sub>3</sub> -fenilo)	H	F	0
4b	H	Me	CO <sub>2</sub> Me	H	H	0
5b	H	Me	CO <sub>2</sub> H	H	H	0
6b	H	Me	C(O)NHPh	H	H	0
6d	H	Me	C(O)NH(4-CN, 3-CF <sub>3</sub> -fenilo)	H	H	0
6e	H	Me	C(O)NH(4-NO <sub>2</sub> , 3-CF <sub>3</sub> -fenilo)	H	H	0
6j	H	Me	C(O)NH(6-CF <sub>3</sub> -piridin-3-ilo)	H	H	0
6f	H	Me	C(O)NH(4-Cl, 3-CF <sub>3</sub> -fenilo)	H	F	0
6g	H	Me	C(O)NH(3-CF <sub>3</sub> -fenilo)	H	F	0
6h	H	Me	C(O)NH(3,5-bis-CF <sub>3</sub> -fenilo)	H	F	0
4d	H	Me	CO <sub>2</sub> Me	CF <sub>3</sub>	Cl	0
5d	H	Me	CO <sub>2</sub> H	CF <sub>3</sub>	Cl	0
4e	H	Me	CO <sub>2</sub> Me	CF <sub>3</sub>	CN	0
5e	H	Me	CO <sub>2</sub> H	CF <sub>3</sub>	CN	0
4f	H	Me	CO <sub>2</sub> Me	CF <sub>3</sub>	OMe	0
6i (referencia)	H	Me	C(O)NH(4-CN, 3-CF <sub>3</sub> -fenilo)	H	F	1
4h (referencia)	H	Me	CO <sub>2</sub> Me	H	OMe	1

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “**halógeno**” debe significar cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “**alquilo**”, tanto si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. “**Inferior**” cuando se usa con alquilo significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “**alquilo inferior sustituido con halógeno**” debe significar un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos con un átomo de halógeno. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-et-1-ilo, clorometilo, fluorometilo y similares. Similarmente, el término “**alquilo inferior fluorado**” debe significar un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están sustituidos con un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, fluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-et-1-ilo y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, “**alcoxi**” debe indicar un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “**cicloalquilo**” debe significar cualquiera sistema de anillo saturado monocíclico de cuatro a ocho miembros estable, por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, “**arilo**” debe referirse a grupos aromáticos carbocíclicos sin sustituir tales como fenilo, naftilo y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, “**heteroarilo**” debe indicar cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un

heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene uno a cuatro heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede unirse en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de forma que el resultado sea una estructura estable.

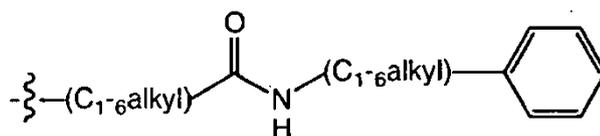
Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizínilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, la notación "\*" debe indicar la presencia de un centro estereogénico.

Si un grupo particular está "sustituido" (por ejemplo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, etc.), ese grupo puede tener uno más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferentemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

Con referencia a sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Bajo la nomenclatura convencional usada en toda esta divulgación, la porción terminal de la cadena lateral diseñada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "fenil-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminocarbonil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un grupo de fórmula



Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

RA	=	Receptor de andrógenos
HPB	=	Hiperplasia prostática benigna
DCM	=	Diclorometano
DIPEA o DIEA o IPr <sub>2</sub> NEt	=	Diisopropiletilamina
DHT	=	Dihidrotestosterona
DMEM/F12	=	Medio Eagle modificado por Dulbecco/F12
DMF	=	N,N-dimetilformamida
DMSO	=	Sulfóxido de dimetilo
DTT	=	Ditiotreitol
EDTA	=	Ácido etilendiaminatetraacético
MeOH	=	Metanol
RMN	=	Resonancia magnética nuclear
Tampón TE o TED	=	Tris·HCl + EDTA (ácido etilendiaminatetraacético)
TEA o Et <sub>3</sub> N	=	Trietilamina
THF	=	Tetrahidrofurano
Tris HCl	=	Clorhidrato de tris[hidroximetil]aminometilo

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa que cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye, pero no se limita a, alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades

especificadas.

Si los compuestos según la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir, por consiguiente, como enantiómeros. Si los compuestos poseen dos o más centros quirales, puede existir adicionalmente como diaestereómeros. Debe entenderse que todos aquellos isómeros y mezclas de los mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar englobados dentro del alcance de la presente invención.

Si los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes por técnicas convencionales tales como formación de pares diaestereoméricos por formación de sales con un ácido ópticamente activo tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diaestereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la materia.

La presente divulgación incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en los procedimientos de tratamiento desvelados, el término "administrar" debe englobar el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente desvelado o con un compuesto que puede no ser específicamente desvelado, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables". Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos según la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, si los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

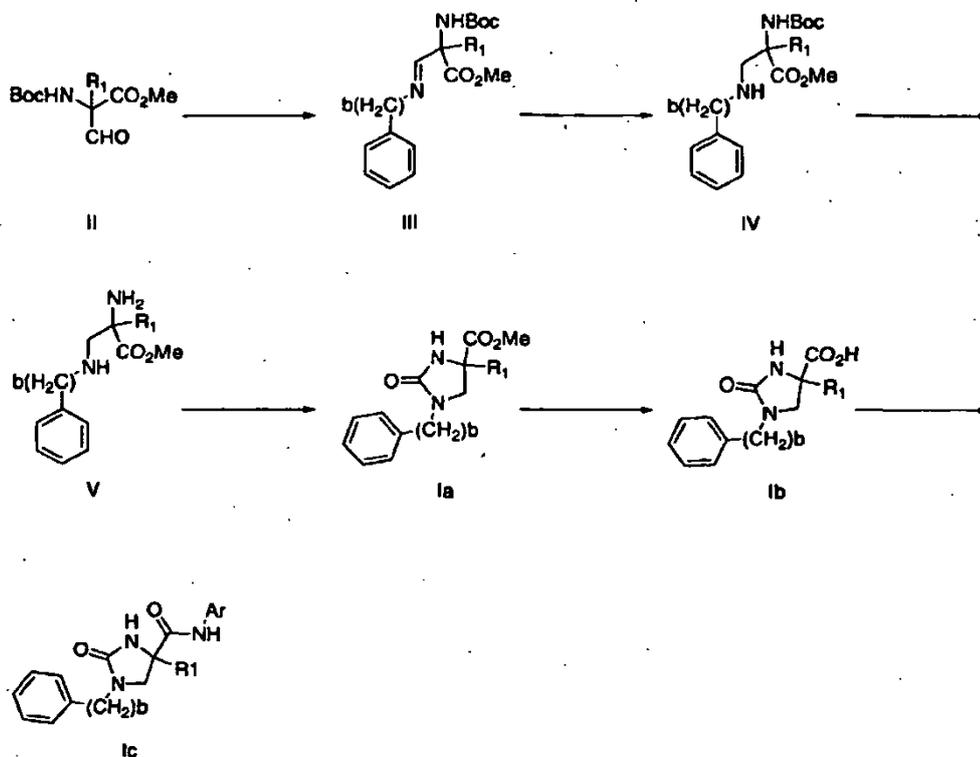
acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Ácidos y bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido

naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el procedimiento explicado resumidamente en el siguiente Esquema 1.



ESQUEMA 1

15 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II), un compuesto conocido o  
 compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con una aril (b = 0)-amina en un  
 disolvente orgánico o mezcla de los mismos, tal como benceno, tolueno, xileno y similares, opcionalmente en  
 presencia de un catalizador, tal como ácido toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido sulfúrico y similares, se  
 calienta bajo condiciones de Dean-Stark dando el compuesto correspondiente de fórmula (III). Alternativamente, una  
 20 mezcla del compuesto de fórmula (II) y la aril (b = 0)-amina correspondiente en un disolvente orgánico tal como THF,  
 metanol, etanol y similares se hace reaccionar con un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio,  
 triacetoxiborohidruro de sodio y similares, dando el compuesto correspondiente de fórmula (IV) directamente.

25 El compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un agente reductor tal como gas hidrógeno (en presencia  
 de un catalizador de paladio), borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares en un disolvente orgánico  
 tal como metanol, etanol, THF y similares, dando el compuesto correspondiente de fórmula (IV).

30 El compuesto de fórmula (IV) se desprotege según procedimientos conocidos, por ejemplo, haciendo  
 reaccionar con un ácido tal como ácido trifluorometanosulfónico, HCl, ácido trifluoroacético y similares, en un  
 disolvente orgánico o mezcla de los mismos tal como metanol/agua, etanol/agua, THF y similares, dando el  
 compuesto correspondiente de fórmula (V).

35 El compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con un reactivo tal como carbonildiimidazol, cloroformiato de  
 p-nitrofenilo, trifosgeno, fosgeno y similares en presencia de una base tal como trietilamina, piridina y similares, en  
 un disolvente orgánico tal como THF, diclorometano y similares, dando el compuesto correspondiente de fórmula Ia.  
 Alternativamente, el compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido  
 potásico y similares, en un disolvente orgánico o mezcla de los mismos, tal como metanol/agua, etanol/agua, THF y  
 similares, dando el compuesto correspondiente de fórmula (Ib). Alternativamente, el compuesto de fórmula (Ib) se

hace reaccionar con cloruro de oxalilo en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano y similares, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de DMF, para formar el cloruro de ácido intermedio que se hace reaccionar con una amina primaria apropiadamente sustituida para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (1c).

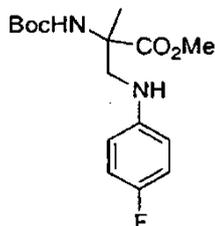
5

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en el entendimiento de la invención.

### EJEMPLO 1

10 Éster metílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-metil-propiónico (1a).

15



20

25

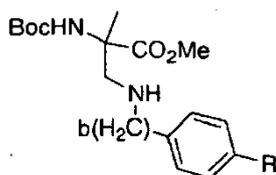
A una disolución de éster metílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-3-oxo-propiónico (2,35 g, 6,71 mmoles) en metanol (25 ml) se añadió 4-fluoroanilina (0,53 ml, 5,59 mmoles) y ácido acético (0,16 ml, 2,80 mmoles). Se añadió gota a gota una disolución de cianoborohidruro de sodio (188 mg, 2,99 mmoles) en metanol (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente después de la adición. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). La disolución orgánica se trató con disolución acuosa de carbonato sódico (20 ml, 1 N), se agitó durante 20 min y se eliminó la fase acuosa. La concentración de la fase orgánica seguido de purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, DCM) dio el compuesto del título como un aceite amarillo (970 mg, 53%).

30

EM (m/Z) = 325 (M-H)

**Tabla A:** Análogos producidos usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

35



40

COMPUESTO	R	b	Rendimiento	EM
1b	H	0	78%	307 (M-H)
1c	OMe	0	87%	337 (M-H)
1d	F	1	35%	341 (MH+)

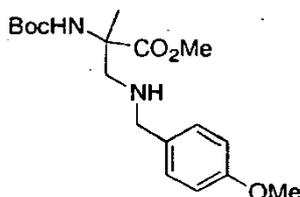
45

### EJEMPLO 2

50

Éster metílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxi-bencilamino)-2-metil-propiónico (2a).

55



60

A una disolución de éster metílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-3-oxo-propiónico (1,40 g, 6,06 mmoles) en tolueno (70 ml) se añadió 4-metoxibencilamina (0,80 ml, 6,12 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (aprox. 10 mg). El matraz se equipó con una trampa de Dean-Stark y un condensador de reflujo y se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la imina como un aceite amarillo que fue de pureza adecuada para su uso posterior.

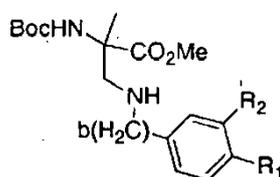
65

Este residuo se disolvió en metanol (30 ml). Se añadió gota a gota una disolución de borohidruro de sodio (310 mg, 8,17 mmoles) en metanol (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente

después de la adición. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). La disolución orgánica se trató con disolución acuosa de carbonato sódico (20 ml, 1 N), se agitó durante 20 min y la fase acuosa se eliminó. La concentración de la fase orgánica, seguido de purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, DCM), dio el compuesto del título como un aceite amarillo (1,85 g, 99%).

EM (m/Z) = 353 (MH<sup>+</sup>)

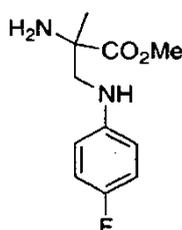
**Tabla B:** Análogos producidos usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	b	Rendimiento	EM
<b>2b</b>	Cl	CF <sub>3</sub>	0	25%	410 (M-H)
<b>2c</b>	OMe	CF <sub>3</sub>	0	82%	405 (M-H)
<b>2d</b>	CN	CF <sub>3</sub>	0	45%	400 (M-H)

### EJEMPLO 3

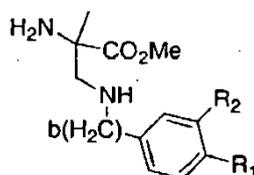
Éster metílico de ácido 2-amino-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-metil-propiónico (3a).



A una disolución de éster metílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-metil-propiónico (954 mg, 2,92 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió HCl (3 ml, 12 N). La mezcla se calentó a 55 °C hasta que la EM indicó que no quedaba material de partida. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la disolución se trató con NaOH acuoso (40 ml, 1 N) y se extrajo varias veces con DCM. Los extractos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 5% de MeOH/DCM) dando el compuesto del título como un aceite amarillo (305 mg, 46%).

EM (m/Z) = 227 (MH<sup>+</sup>)

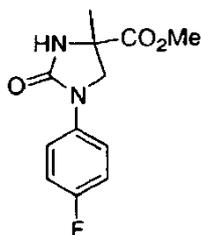
**Tabla C:** Análogos producidos usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	b	Rendimiento	EM (MH <sup>+</sup> )
<b>3b</b>	H	H	0	78%	209
<b>3c</b>	OMe	H	0	87%	239
<b>3d</b>	Cl	CF <sub>3</sub>	0	99%	312
<b>3e</b>	CN	CF <sub>3</sub>	0	64%	302
<b>3f</b>	OMe	CF <sub>3</sub>	0	38%	307
<b>3g</b>	F	H	1	88%	241
<b>3h</b>	OMe	H	1	99%	253

### EJEMPLO 4

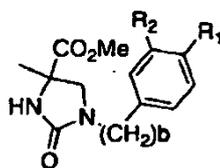
Éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico (4a).



Una disolución de éster metílico de ácido 2-amino-3-(4-fluoro-fenilamino)-2-metil-propiónico (282 mg, 1,25 mmoles) en THF (10 ml) se trató con trietilamina (2,00 ml, 14,3 mmoles) y se enfrió a 0 °C bajo argón. Se añadió una disolución de trifosgeno (211 mg, 0,71 mmoles) a la reacción gota a gota y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 N y las fases orgánicas se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el producto (260 mg, 82%).

EM (m/Z) = 251 (M-H)

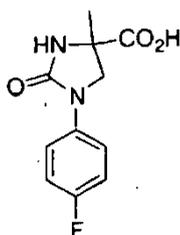
**Tabla D:** Otros compuestos producidos usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	b	Rendimiento	EM (M-H)
<b>4b</b>	H	H	0	50%	233
<b>4c</b>	OMe	H	0	66%	263
<b>4d</b>	Cl	CF <sub>3</sub>	0	58%	336
<b>4e</b>	CN	CF <sub>3</sub>	0	63%	326
<b>4f</b>	OMe	CF <sub>3</sub>	0	80%	331
<b>4g</b>	F	H	1	33%	265
<b>4h</b> (referencia)	OMe	H	1	57%	277

### **EJEMPLO 5**

Ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico (5a).

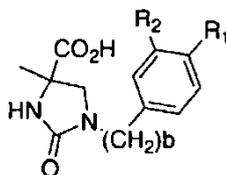


Una disolución de éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico (247 mg, 0,98 mmoles) en metanol (15 ml) se trató con NaOH acuoso (1,50 ml, 6,38 mmoles). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se trató con HCl 1 N a pH 1 y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración (135 mg, 58%).

EM (m/Z) = 237 (M-H)

**Tabla E:** Otros compuestos producidos usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

5



10

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	b	Rendimiento	EM (M-H)
<b>5b</b>	H	H	0	89%	219
<b>5c</b>	OMe	H	0	77%	249
<b>5d</b>	Cl	CF <sub>3</sub>	0	94%	321
<b>5e</b>	CN	CF <sub>3</sub>	0	35%	312
<b>5f</b>	OMe	CF <sub>3</sub>	0	52%	317
<b>5g</b>	F	H	1	65	251

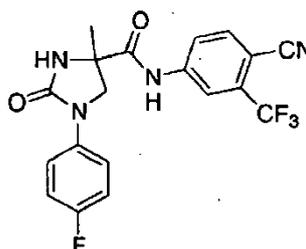
15

**EJEMPLO 6**

20

(4-Ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 1-(4-Fluoro-fenil)-4-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico (**6a**).

25



30

35

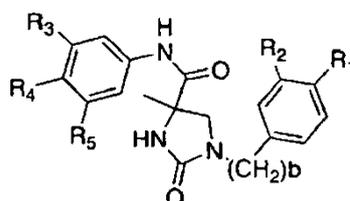
Una disolución de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico (120 mg, 0,50 mmoles) en DCM (15 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,09 ml, 1,03 mmoles) y una gota de DMF seca. Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío. A este residuo se añadió una disolución de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (277 mg, 1,49 mmoles) y trietilamina (0,28 ml, 2,01 mmoles) en DCM seco (10 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el compuesto del título como un sólido de color tostado (110 mg, 54%).

40

EM (m/Z) = 405 (M-H)

**Tabla F:** Otros compuestos producidos usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

45



50

55

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	b	Rendimiento	EM
<b>6b</b>	H	H	H	H	H	0	35%	296 (MH+)
<b>6c</b>	OMe	H	CF <sub>3</sub>	CN	H	0	28%	417 (M-H)
<b>6d</b>	H	H	CF <sub>3</sub>	CN	H	0	26%	389 (MH+)
<b>6e</b>	H	H	CF <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	0	23%	409 (MH+)
<b>6f</b>	F	H	CF <sub>3</sub>	Cl	H	0	30%	415 (M-H)
<b>6g</b>	F	H	CF <sub>3</sub>	H	H	0	26%	382 (MH+)
<b>6h</b>	F	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	0	20%	450 (MH+)
<b>6i</b> (referencia)	F	H	CF <sub>3</sub>	CN	H	1	53%	419 (M-H)
<b>6j</b>	H	H	(N)	CF <sub>3</sub>	H	0	70%	365 (MH+)

60

**EJEMPLO 7****Unión al receptor de andrógenos usando citosol de próstata ventral de rata****5 Preparación de citosol de próstata de rata:**

Se usaron ratas Sprague Dawley o Wistar macho (Charles River, 200-300 g) para cada preparación. El día antes de preparar el citosol, las ratas se castraron usando procedimientos quirúrgicos convencionales.

10 Las ratas se sacrificaron por asfixia con dióxido de carbono. Las próstatas de las ratas se extirparon rápidamente y se dispusieron sobre hielo en tubos de plásticos de 50 ml previamente pesados previamente enfriados. No se dispusieron más de cinco próstatas en un tubo. Los tubos se pesaron luego y se calcularon los pesos en húmedo del tejido de próstata. Al tejido de próstata enfriado se añadió entonces 1 ml/mg de tejido de  
15 tampón de homogenización enfriado. El tampón de homogenización se preparó recientemente mezclando Tris·HCl 10 mM, pH 7,4, molibdato de sodio 1 mM, EDTA 1,5 mM, ditiotreitól 1 mM, 10% (v/v) de glicerol y 1% de mezcla de inhibidores de proteasa (Sigma P 8340).

El tejido de próstata se homogeneizó en una sala fría usando un homogeneizador Polytron PT3000 previamente enfriado (Brinkmann). La homogenización se realizó a un parámetro de velocidad de 20, tres veces durante ráfagas de 10 s. Los tubos que contenían el tejido de próstata se mantuvieron sobre hielo mientras que se homogeneizaban. El homogeneizado se dejó reposar sobre hielo durante 20 s entre ráfagas. El homogeneizado se dispuso luego en tubos de ultracentrífuga de policarbonato de 3 ml previamente enfriados y se centrifugó en el rotor TLA-100 de una ultracentrífuga TL-100 durante 12 min a 100.000 rpm a 4 °C. El sobrenadante resultante se almacenó en alícuotas de 1 ml a -80 °C hasta que se necesitó.

25 La unión al receptor de andrógenos se determinó según el protocolo descrito en el Ejemplo 86 usando el citosol de rata anteriormente preparado.

El % de inhibición se determinó probando diluciones del compuesto de prueba (normalmente por duplicado de 10 µM) en el ensayo de unión. Se midieron los recuentos por pocillo y se determinaron los porcentajes de inhibición. Las  $CI_{50}$  de unión al receptor de andrógenos se determinaron probando diluciones seriadas del compuesto de prueba (normalmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado empezando a 10 µM) en el ensayo de unión. Se midieron los recuentos por pocillo y las  $CI_{50}$  se determinaron por regresión lineal.

35 Se probaron compuestos representativos de la presente invención para la unión al receptor de andrógenos según el procedimiento descrito anteriormente con resultados como se enumeran en la Tabla B. Para compuestos probados más de una vez, cada resultado se enumera por separado en la siguiente Tabla 2.

**TABLE 2 UNIÓN AL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS (CITOSOL DE RATA)**

40

COMPUESTO	% de inhibición a 3 µM
4a	-57
5a	33
4c	-36
5c	-21
6c	29
6a	63
4b	-71
5b	-110
6b	-68
6d	1
6e	-71
6j	-75
6f	66
6g	23
6h	-17
4d	24
5d	28
4e	-68
5e	-67
6i (referencia)	4

**EJEMPLO 8**

65

Ensayo de unión al receptor de andrógenos de células completas COS-7, transducción de adenovirus

Día uno:

5 Células COS-7 se sembraron en placas de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo, en una disolución de DMEM/F12 (GIBCO) que contenía 10% (v/v) de suero bovino fetal (Hyclone) tratado con carbón vegetal y que carecía de rojo de fenol. Las células se incubaron entonces durante la noche a 37 °C en 5% (v/v) de CO<sub>2</sub> humidificado.

Día dos:

10 Se prepararon disoluciones del compuesto de prueba diluyendo el compuesto de prueba en 100% (v/v) de DMSO, cuando fuera necesario. Cada dilución dio una disolución que fue 625X la concentración de prueba deseada final.

15 A continuación, 1 ml de DMEM/F12 que carecía de rojo de fenol se pipeteó en cada uno de los pocillos de un bloque de ensayo de 96 pocillo de 2 ml. Entonces se pipetearon 4 µl de las diluciones 625X del compuesto de prueba en cada pocillo del bloque de ensayo. Los pocillos se mezclaron cuidadosamente mediante pipeta.

20 En un tubo de centrifuga estéril de 15 ml o 50 ml se preparó una dilución 2,5 nM de metil-trienolona tritiada en DMEM/F12 que carecía de rojo de fenol ([<sup>3</sup>H]R1881; Perkin-Elmer).

En un tubo de centrifuga estéril de 15 ml o 50 ml se preparó una dilución en DMEM/F12 del adenovirus AdEasy+rAR a una moi de 1:50 por pocillo.

25 El medio se eliminó de las placas de 96 pocillos por inversión y las placas se secaron muy brevemente, invertidas, sobre una toalla estéril. Tan pronto como fue posible después de la eliminación del medio, se añadieron 40 µl del compuesto de prueba diluido a cada pocillo, por duplicado. A cada pocillo se añadieron entonces 40 µl de [<sup>3</sup>H]R1881 2,5 nM y 20 µl del adenovirus diluido. Entonces las placas se incubaron durante 48 horas a 37 °C en 5% (v/v) de CO<sub>2</sub> humidificado.

30

Día cuatro:

35 El medio se eliminó de las placas anteriormente incubadas por inversión y se secó. Cada pocillo se lavó entonces con 0,35 ml de 1X PBS. El PBS se eliminó entonces de las placas por inversión y las placas se secaron. A cada pocillo se añadieron entonces 50 µl de 0,5% (v/v) de Triton X-100 (Sigma) en 1X PBS y las placas se dispusieron sobre un agitador rotatorio durante 5 min. El contenido de cada pocillo se transfirió entonces a una placa de centelleo OptiPlate-96 (Packard). A cada pocillo se añadieron entonces 0,2 ml de Microscint-20 (Packard) y los pocillos se contaron en TopCount (Packard).

40 El porcentaje de inhibición se determinó probando diluciones del compuesto de prueba (normalmente por duplicado de 10 µM) en el ensayo de unión. Se midieron los recuentos por pocillo y se determinaron los porcentajes de inhibición. Las CI<sub>50</sub> de la unión al receptor de andrógenos se determinaron probando diluciones seriadas del compuesto de prueba (normalmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado empezando a 10 µM) en el ensayo de unión. Se midieron los recuentos por pocillo y las CI<sub>50</sub> se determinaron por regresión lineal.

45

50 Se probaron compuestos representativos de la presente invención para la unión al receptor de andrógenos según el procedimiento descrito anteriormente con resultados como se enumeran en la Tabla C. A menos que se indique lo contrario, el % de inhibición de la unión a COS se determinó usando una concentración de 3000 nM. Para compuestos probados más de una vez, cada resultado se enumera por separado en la siguiente Tabla 3.

TABLA 3: UNIÓN A COS

COMPUESTO	% de inhibición a 3 $\mu$ M
4a	-20
5a	-14
4c	-8
5c	-11
6c	24
6a	43
4b	16
5b	15
6b	22
6d	40
6e	37
6j	18
6f	35
6g	-40
6h	76
4d	-30
5d	-26
4e	27
6i (referencia)	28

**EJEMPLO 9**

Ensayo funcional de receptor de andrógenos L929, transducción de adenovirus

Día uno:

Células L929 se sembraron en placas de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo, en DMEM/F12 (GIBCO) que contenía 10% (v/v) de suero bovino fetal (Hyclone) tratado con carbón vegetal y que carecía de rojo de fenol. Las células se incubaron entonces durante la noche a 37 °C en 5% (v/v) de CO<sub>2</sub> humidificado.

Día dos:

Se prepararon disoluciones del compuesto de prueba en 100% (v/v) de DMSO, cuando fuera necesario. Cada dilución se hizo a 1250X la concentración de ensayo deseada final.

Primero, 2 ml de DMEM/F12 que carecía de rojo de fenol se pipetearon en los pocillos de un bloque de ensayo de 96 pocillos de 2 ml. A continuación, 4  $\mu$ l de las diluciones 1250X del compuesto de prueba se pipetearon en cada pocillo del bloque de ensayo. Las mezclas dentro del pocillo se mezclaron entonces cuidadosamente mediante pipeta.

En un tubo de centrifuga estéril de 15 ml o 50 ml se preparó una dilución 2,5 nM (2,5X) de R1881 (metil-trienolona) en DMEM/F12 que carecía de rojo de fenol. En un segundo tubo de centrifuga de 15 ml o 50 ml se preparó una disolución que contenía un volumen igual de DMEM al primero y un volumen igual de 100% (v/v) de DMSO al volumen de R1881 usado en el primer tubo.

En un tubo de centrifuga estéril de 15 ml o 50 ml se preparó una dilución en DMEM/F12 del adenovirus AdEasy+rAR a una moi de 1:500 por pocillo.

El medio se eliminó de las placas de 96 pocillos por inversión y se secaron, invertidas, muy brevemente. Tan pronto como fue posible después de la eliminación del medio, se añadieron 40  $\mu$ l del compuesto de prueba sin marcar diluido a cada pocillo, por duplicado. A cada pocillo designado para la prueba de antagonista se añadieron 40  $\mu$ l de la dilución de R1881 2,5 nM a los pocillos para la prueba de antagonista. A cada pocillo designado para la prueba de antagonista se añadieron 40  $\mu$ l de la dilución de DMSO. Entonces se añadieron 20  $\mu$ l del adenovirus diluido a todos los pocillos. Las placas se incubaron durante 48 horas a 37 °C en 5% (v/v) de CO<sub>2</sub> humidificado.

Día cuatro:

A cada pocillo se añadieron 100  $\mu$ l de sustrato de ensayo de luciferasa Steady-Glo (Promega) y las placas se dispusieron sobre un agitador rotatorio durante 1 min. Las placas se incubaron entonces a temperatura ambiente en la oscuridad durante una hora. El contenido de cada pocillo se transfirió entonces a una placa de microtitulación blanca (Packard) y se leyó en un Luminoskan Ascent (Thermo Lab Systems).

El porcentaje de actividad del RA L929 se determinó probando diluciones del compuesto de prueba usando una concentración de 3000 nM a menos que se indique lo contrario. El porcentaje de inhibición de L929 se determinó probando diluciones del compuesto de prueba usando una concentración de 3000 nM. Se determinaron las CE<sub>50</sub> y

Cl<sub>50</sub> probando diluciones seriadas del compuesto de prueba (normalmente diez diluciones semilogarítmicas por duplicado empezando a 10 µM). Se midió la actividad de luciferasa por pocillo y las CE<sub>50</sub> y Cl<sub>50</sub> se determinaron por regresión lineal.

- 5 Se probaron compuestos representativos de la presente invención para actividad funcional en el receptor de andrógenos según el procedimiento descritos anteriormente con resultados como se enumeran en la Tabla 4.

**TABLA 4: Ensayo funcional del receptor de andrógenos L929**

10

COMPUESTO	% de activación a 3 µM	% de inhibición a 3 µM
4a	0	-20
4c	2	5
5c	-5	-14
6c	0	11
6a	9	37
4b	0	34
5b	0	32
6b	0	54
6d	0	59
6e	2	96
6j	0	29
5a	1	15
6f	3	85
6g	0	-12
6h	0	21
4d	0	1
5d	0	-30
4e	0	-15
5e	0	30
6i (referencia)	0	76

15

20

25

30

### **Ejemplo 10**

#### **35 Ensayo *in vivo* de peso de próstata ventral y vesícula seminal**

Ratas Sprague Dawley macho castradas inmaduras (aproximadamente 50 g) (Charles River) se trataron una vez al día durante cinco días con compuesto de prueba (normalmente administrado por vía oral a 40 mg/kg en un volumen de 0,3 ml, en 30% de ciclodextrina o 0,5% de vehículo de metilcelulosa) y con propionato de testosterona (administrado subcutáneamente mediante inyección en la nuca a 2 mg/kg, en un volumen de 0,1 ml en aceite de sésamo). En el sexto día, las ratas se sacrificaron por asfixia en dióxido de carbono. Se extirparon las próstatas ventrales y se extirparon las vesículas seminales y se determinaron sus pesos en húmedo. La actividad del compuesto de prueba se determinó como el porcentaje de inhibición de pesos de tejido potenciados por testosterona, con un grupo de control tratado con vehículo al cero por ciento y un grupo de control tratado con testosterona sola fijado al 100%.

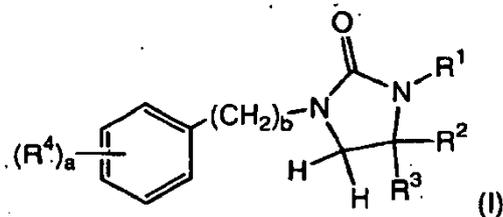
Se dijo que un compuesto de prueba era "activo" si el peso de la próstata no ajustado al peso era  $\leq 60$  mg o  $\geq 84$  mg.

50 Los compuestos 6a, 4b, 6h, 4e y 5e se probaron según el procedimiento descrito anteriormente y se determinó que eran "activos".

55 Los compuestos 6e, 6j, 5a, 4a, 6g, 4d, 5d, 4c, 5c, 6c, 5b, 6b, 6d y 6e se probaron según el procedimiento descrito anteriormente y se determinó que eran "inactivos". Obsérvese que aunque ciertos de estos compuestos pueden o pueden no mostrar un efecto sobre el peso de la próstata y/o vesical, se enumeran en el presente documento como "inactivos" ya que no cumplieron los criterios especificados definidos anteriormente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con halógeno y R<sup>3</sup> es carboxi, -C(O)-(C<sub>1-4</sub> alcoxi), -C(O)-N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>; en la que cada R<sup>B</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y arilo, a condición de que si está presente, solo un R<sup>B</sup> es arilo;

en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino;

R<sup>4</sup> está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, -C(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)-(alcoxi C<sub>1-4</sub>), -C(O)-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>0-2</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>A</sup>)-C(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(R<sup>A</sup>)-C(O)(alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con halógeno) y arilo;

en la que cada R<sup>A</sup> está independientemente seleccionado de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

en la que el arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con halógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino o di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino;

a es un número entero de 0 a 4;

b es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en: fenilamida de ácido 4-metil-2-oxo-1-fenil-imidazolidin-4-carboxílico; (4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-metil-2-oxo-1-fenil-imidazolidin-4-carboxílico; (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-metil-2-oxo-1-fenil-imidazolidin-4-carboxílico; y (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (3,5-bis-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-4-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula éster metílico de ácido 4-metil-2-oxo-1-fenil-imidazolidin-4-carboxílico.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula éster metílico de ácido 1-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula ácido 1-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-2-oxo-imidazolidin-4-carboxílico.

8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.

9. El uso del compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, anticoncepción masculina y rendimiento masculino.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia.