

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 149**

51 Int. Cl.:

A61K 31/425 (2006.01)

A01N 43/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2009** **E 09712693 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013** **EP 2254576**

54 Título: **Agentes supresores del receptor de andrógenos**

30 Prioridad:

22.02.2008 US 30860 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.01.2014

73 Titular/es:

**THE OHIO STATE UNIVERSITY RESEARCH
FOUNDATION (100.0%)
1524 North High Street
Columbus, OH 43201, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, CHING-SHIH;
WANG, DASHENG y
WANG, JIAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 437 149 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

Agentes supresores del receptor de andrógenos

5 La invención se refiere a agentes supresores del receptor de andrógenos y también se divulgan en el presente documento métodos para utilizar dichos agentes en el tratamiento del cáncer. La evidencia creciente indica que una regulación incorrecta del receptor de andrógenos (RA) mediante la amplificación o mutaciones génicas desempeña un papel fundamental en el desarrollo del cáncer de próstata no susceptible a andrógenos, un hito de la evolución de cáncer de próstata incurable y letal. Estos cambios moleculares potencian la sensibilidad del RA o permiten la activación del RA mediante antiestrógenos, permitiendo de este modo que las células de cáncer de próstata se vuelvan resistentes a la apoptosis inducida por la supresión de andrógenos. Desde una perspectiva clínica, dirigir la expresión de RA representa una estrategia importante para mejorar el tratamiento del cáncer de próstata independiente de andrógenos y finalmente conduce a un aumento de la supervivencia de los pacientes de cáncer de próstata.

15 Un estudio reciente indica que reducir mucho el nivel de proteína del RA mediante un ARN interferente pequeño (ARNip) dio como resultado una muerte celular apoptótica relevante en células LNCaP de cáncer de próstata sensibles a andrógenos, pero no en células PC-3 que no expresaban el RA. Adicionalmente, en un modelo de tumor por xenoinjerto de LNCaP, la disminución drástica de RA mediada por el ARN de horquilla corta fue eficaz para bloquear el crecimiento tumoral y para retrasar la evolución del tumor, lo que proporciona evidencias de esta terapia dirigida al RA. Los estudios han indicado que estos agentes supresores del RA median la represión transcripcional del receptor de andrógenos mediante regulación por defecto de la expresión de Sp1. Véase Yang y col., *Cancer Res.*, 67(7), p. 3229-3238 (2007). Puesto que Sp1 tiene otras dianas génicas fundamentales para la supervivencia de células cancerosas, estos agentes podrían también suprimir la proliferación celular independiente del RA y, de este modo, proporcionar efectos contra el cáncer adicionales al cáncer de próstata.

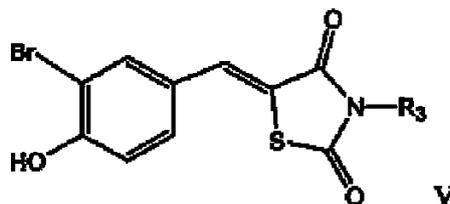
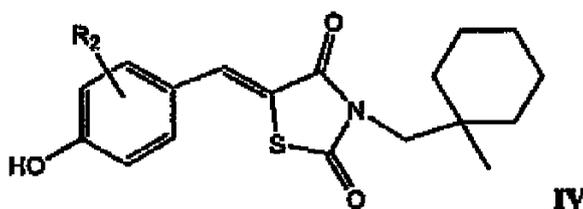
Aunque numerosos productos naturales de molécula pequeña han mostrado la capacidad de suprimir la expresión del RA, incluyendo resveratrol, succinato de vitamina E, genisteína, y curcumina, su uso terapéutico en seres humanos está limitado por la elevada concentración terapéutica necesaria debido a su baja potencia. De este modo, existe urgente necesidad de desarrollar potentes agentes supresores del RA para permitir nuevas estrategias para el tratamiento del cáncer, y en particular el tratamiento del cáncer de próstata.

Sumario de la invención

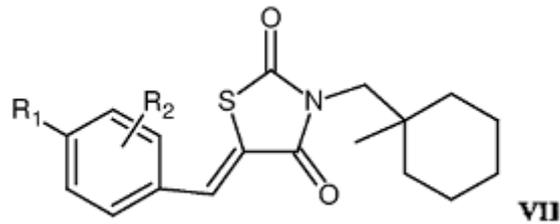
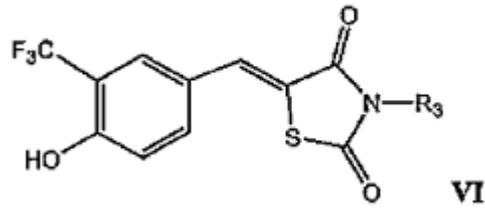
35 La invención proporciona agentes supresores del receptor de andrógenos que se pueden utilizar en el tratamiento de cánceres, y en especial del cáncer de próstata. Los agentes supresores del receptor de andrógenos son compuestos de tiazolidinadiona definidos mediante las Fórmulas IV-VII proporcionados en el presente documento. También se divulgan compuestos de Formulas I-III. También se divulgan los métodos para tratar el cáncer, y los compuestos para utilizar en dichos métodos, incluyendo el método de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los agentes supresores del receptor de andrógenos descrito en el presente documento a un sujeto necesitado de dicho tratamiento. En un ejemplo, el cáncer es cáncer de próstata, y el sujeto es un sujeto humano.

Los compuestos de la invención son tal como sigue:

45 (i) Un compuesto de una cualquiera de las fórmulas IV, V, VI o VII:



50



donde:

5 R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halo, hidroxialquilo, alquilmetoxi, cicloalquilmetoxi, y arilmetoxi;

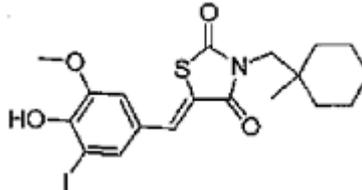
R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, metoxi, etoxi, nitro, fenilo, dialquilo, dihalo, trifluorometilo, e hidroxilo; y

10

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo cíclico, y arilmetoxi, o un derivado, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

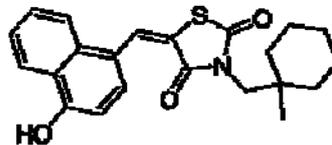
15 (ii) Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

a. 5-(4-Hidroxi-3-yodo-5-metoxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



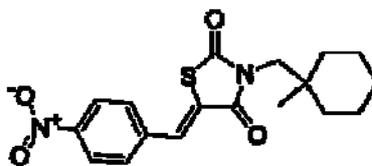
20

b. 5-(4-Hidroxi-naftalen-1-ilmetileno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

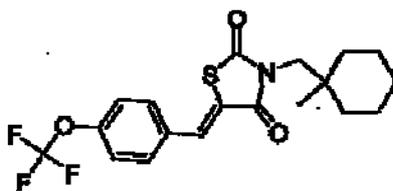


c. 3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-5-(4-nitro-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona

25

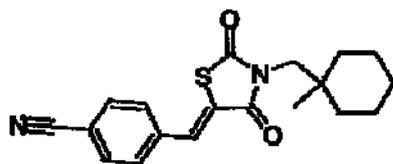


d. 3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona



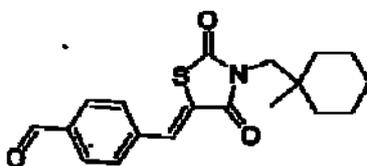
e. 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzonitrilo

5



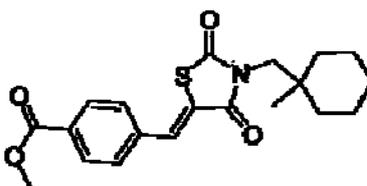
f. 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzaldehído

10



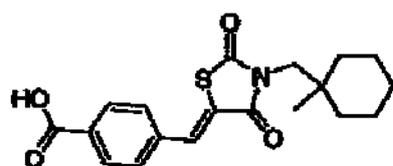
g. 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzoico

15

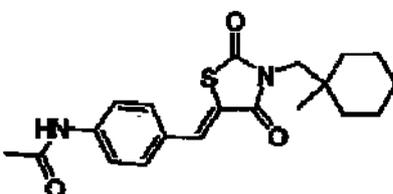


h. Ácido 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzoico

20

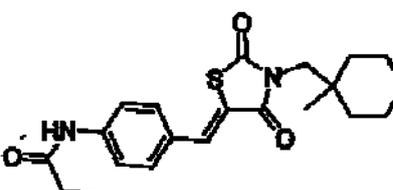


i. N-(4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil)-acetamida

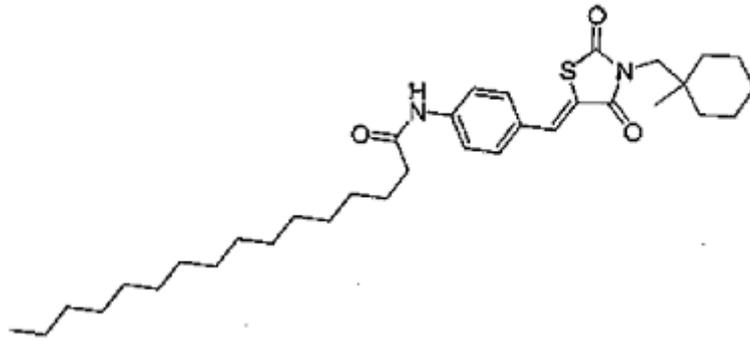


j. N-(4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil)-propionamida

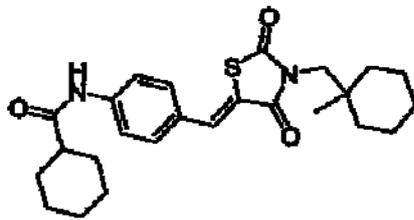
25



k. {4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-amida del ácido hexadecanoico

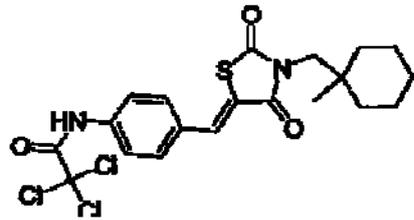


l. {4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico



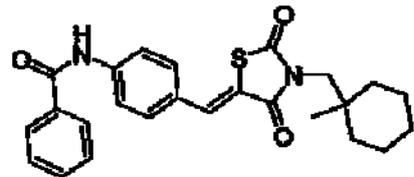
5

m. 2,2,2-Tricloro-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil} -acetamida



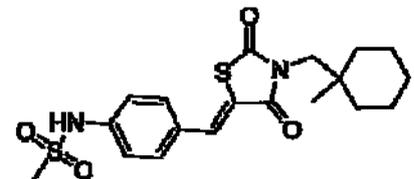
10

n. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-benzamida

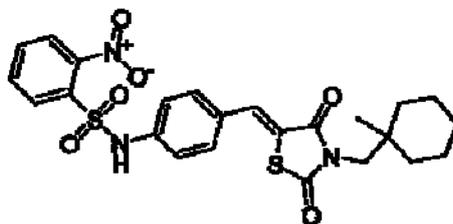


15

o. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil} -metanosulfonamida

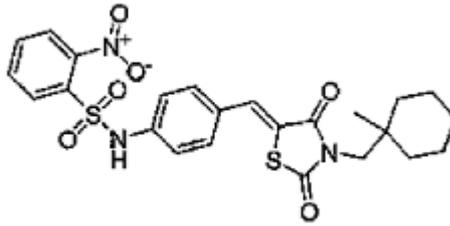


p. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil} -2-nitro-bencenosulfonamida



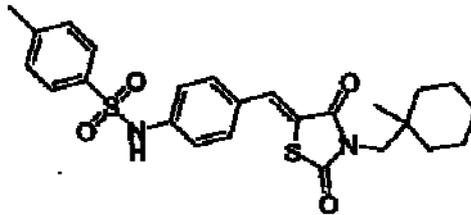
20

q. N-(4-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil} -fenil)-acetamida

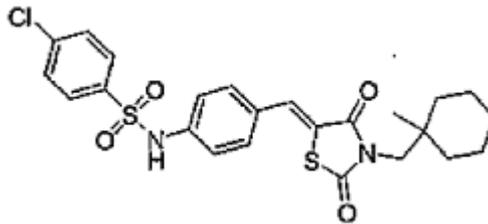


5

r. 4-Metil-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil] -fenil} -bencenosulfonamida

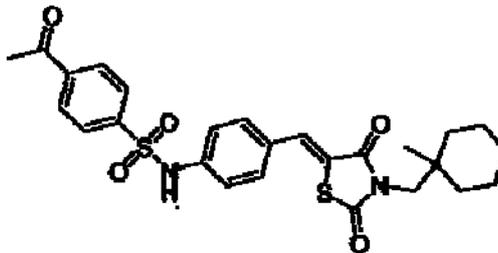


s. 4-Cloro-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil] -fenil} -bencenosulfonamida

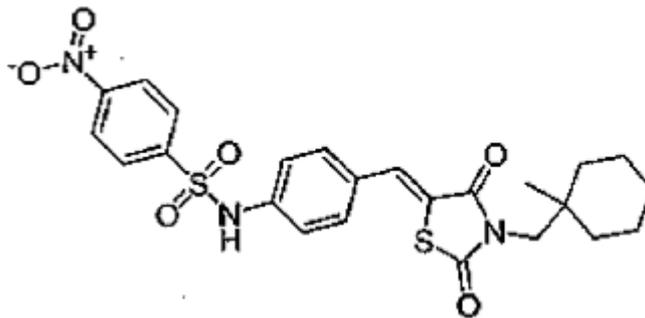


10

t. 4-(Z)-Acetil-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-bencenosulfonamida

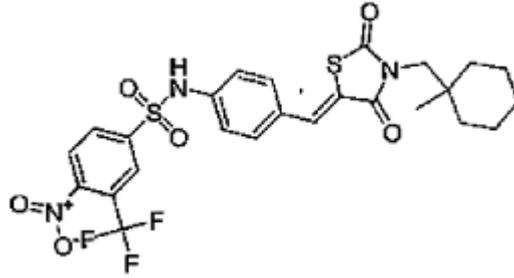


u. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-4-nitro-bencenosulfonamida

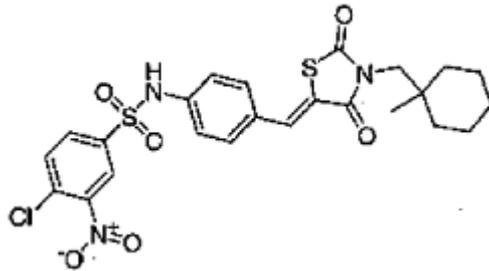


15

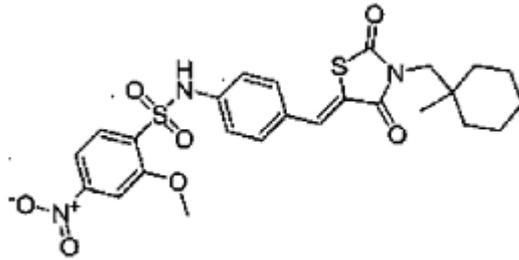
v. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-4-nitro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida



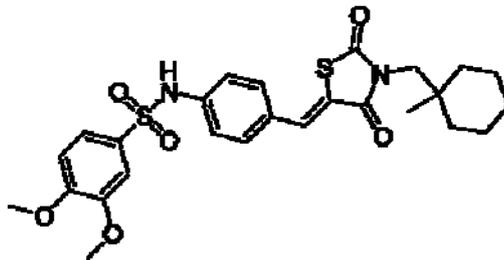
w. 4-Cloro-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-3-nitro-bencenosulfonamida



5 x. 2-Metoxi-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-4-nitro-bencenosulfonamida



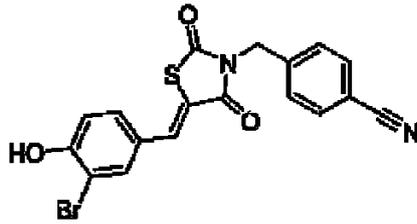
10 y. 3, 4-Dimetoxi-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-bencenosulfonamida



15 o un derivado, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

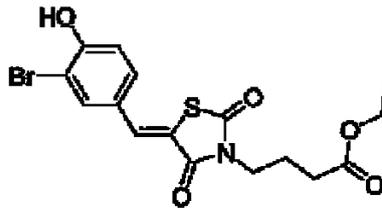
(iii) Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

20 a. 4-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil]-benzonitrilo



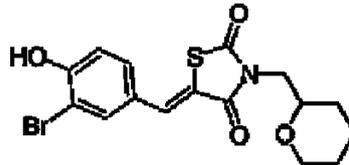
b. Éster etílico del ácido 4-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-butírico

5



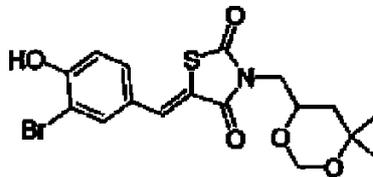
c. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

10



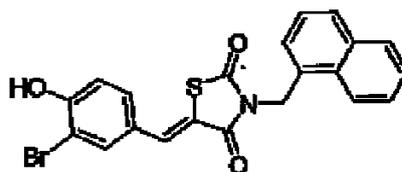
d. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(6,6-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

15

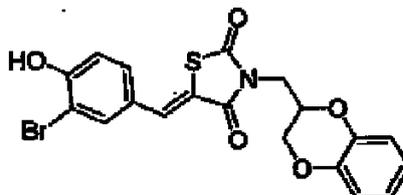


e. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-naftalen-1-ilmetil-tiazolidina-2,4-diona

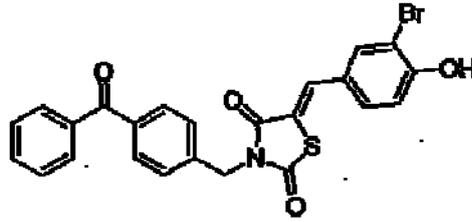
20



f. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

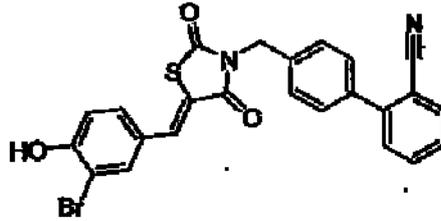


g. 3-(4-Benzoil-bencil)-5-(3-bromo-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona



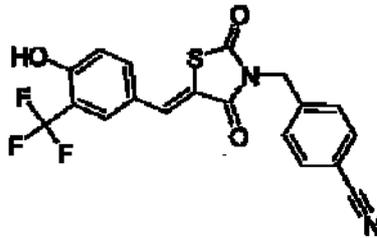
h. 4-[5-(3 -Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3 -ilmetil]-bifenil-2-carbonitrilo

5



i. 4-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2, 4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil] -benzonitrilo

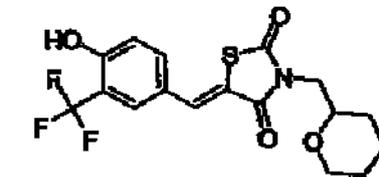
10



j. Éster etílico del ácido 4-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-butírico

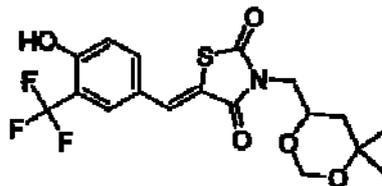
15

k. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

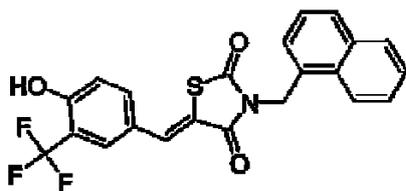


20

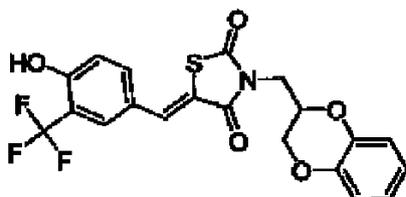
l. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(6,6-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



m. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-naftalen-1-ilmetil-tiazolidina-2,4-diona



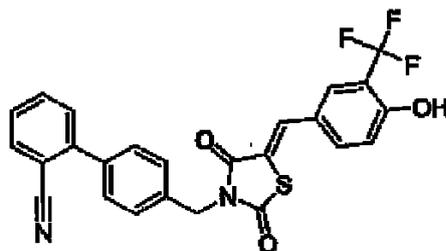
n. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



o. 3-(4-Benzoil-bencil)-5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona

y

p. 4'-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil]-bifenil-2-carbonitrilo



o un derivado, metabolito o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes dibujos donde:

Figura 1. (A) Muestra estructuras representativas de la troglitazona (TG), STG28, ciglitazona, (CG), y sus derivados. (B) Muestra una representación esquemática del curso de la optimización estructural de la ciglitazona para desarrollar agentes supresores del receptor de andrógenos. (C) Muestra el procedimiento sintético general para los derivados de ciglitazona.

Figura 2. Muestra el efecto de la ciglitazona (CG) y de $\Delta 2CG$ sobre la supresión del RA en células LNCaP. (A) Muestra los efectos dependientes de la dosis y del tiempo de CG y $\Delta 2CG$ sobre la supresión de los niveles de expresión de la proteína del RA. Las células se expusieron a CG o $\Delta 2CG$ en las condiciones indicadas en medio suplementado con FBS al 10 %, y los lisatos se sometieron a análisis mediante transferencia Western. (B) Muestra el efecto dependiente del tiempo de CG (60 μM) y $\Delta 2CG$ (30 μM) sobre la supresión de los niveles de ARNm del RA. Las células se trataron con cualquiera de los agentes en medio suplementado con FBS al 10 % durante los tiempos indicados. El ARN total se aisló y sometió a análisis.

Figura 3. Muestra los efectos diferenciales de ciglitazona, $\Delta 2CG$, y los compuestos 1 - 9 sobre la supresión de la expresión del RA en células LNCaP. (A) El *panel izquierdo* muestra el análisis de los efectos de los compuestos individuales sobre la represión de la transcripción del gen RA mediante el ensayo con el indicador de la luciferasa sobre el promotor de RA. Las células LNCaP se transfectaron transitoriamente con un plásmido indicador de luciferasa unido al RA y se expusieron a vehículo de DMSO (D), ciglitazona (CG, 20 μM), $\Delta 2CG$ ($\Delta 2$, 20 μM), o los compuestos 1 - 9 (10 μM) en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 % durante 48 h. *Columnas*, promedio (n = 3); *barras*, desviación estándar (SD). El *panel derecho* muestra los valores de la CI_{50} sobre los valores individuales en la inhibición de la viabilidad células de las células LNCaP. Las células se expusieron a los agentes individuales a diferentes concentraciones en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 5 % durante 48 h, y la viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo MTT. (B) Muestra los análisis mediante transferencia Western del efecto dependiente de la dosis de los compuestos 1, 6, y 9 sobre la reducción de los niveles de la proteína del RA. Las células se expusieron a los agentes individuales a las concentraciones indicadas de medio suplementado con FBS al 10 % durante 72 horas, y los

lisatos se sometieron a análisis mediante transferencia Western.

Figura 4. Muestra el efecto diferencial de los compuestos **10 - 19** sobre la supresión de la expresión del RA en células LNCaP. LNCaP. **(A)** El *panel izquierdo* muestra el análisis del efecto del vehículo de DMSO (D) o de los compuestos individuales sobre la represión de la transcripción del gen *RA* mediante el ensayo con el indicador de la luciferasa sobre el promotor de RA. Las células LNCaP se transfectaron transitoriamente con un plásmido indicador de luciferasa unido al RA y se expusieron a los compuestos **10 - 19** (10 μ M) en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 % durante 48 horas. El análisis de la actividad luciferasa se llevó a cabo como se describe en la Sección experimental. *Columnas*, promedio (n = 3); *barras*, SD. El *panel derecho* muestra los valores de la CI_{50} de los agentes individuales en la inhibición de la viabilidad celular de las células LNCaP. Las células se expusieron a los agentes individuales a diferentes concentraciones en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 5 % durante 48 h, y la viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo MTT. **(B)** Muestra el efecto dependiente de la dosis de la ciglitazona (CG), $\Delta 2CG$, y los compuestos **12** y **16**, comparados con el de troglitazona 10 μ M (TG), sobre la activación de PPAR γ en células PC-3. Las células PC-3 se transfectaron transitoriamente con el vector indicador PPRE-x3-TK-Luc y a continuación se expusieron a los agentes individuales o vehículo de DMSO (D) en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 % durante 48 h. *Columnas*, promedio (n = 6); *barras*, SD. **(C)** Muestra el análisis mediante transferencia Western del efecto dependiente de la dosis de los compuestos **12** y **16**, sobre la reducción de los niveles de la proteína del RA. Las células se expusieron a los agentes individuales a las concentraciones indicadas en medio suplementado con FBS al 10 % durante 72 h, y los lisatos se sometieron a análisis mediante transferencia western. **(D)** Muestra el análisis inmunocitoquímico del efecto del compuesto **12** 5 μ M sobre la supresión de la expresión del RA tras 24 h de exposición. La contratención nuclear se llevó a cabo usando un medio de montaje que contenía 4',6-diamino-2-fenilindol (DAPI).

Figura 5. Muestra los efectos antitumorales del compuesto **12** sobre células LNCaP. **(A)** Muestra los efectos diferenciales dependientes de la dosis del compuesto **12** sobre la inhibición de la viabilidad celular de células LNCaP comparada con células PC-3 a 48 h (inserción) y 72 h de tratamiento. Las células se expusieron a las concentraciones indicadas de compuesto **12** en medio RPMI 1640 que contenía FBS al 5 % durante 48 y 72 h, y la viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo MTT. *Puntos*, promedio (n = 6); *barras*, SD. **(B)** Muestra los efectos antiproliferativos dependientes de la dosis y del tiempo del compuesto **12** en células LNCaP (*panel izquierdo*) y PC-3 (*panel derecho*). Las células se sembraron en placas de seis pocillos (250,000 células/pocillo), se incubaron durante 24 h, y se expusieron al compuesto **12** a las concentraciones indicadas en medio suplementado con FBS al 5 % durante diferentes intervalos de tiempo. Las células se recogieron y se contaron en un contador Coulter. **(C)** Muestra los análisis mediante citometría de flujo de las células LNCaP tras el tratamiento con DMSO o las concentraciones indicadas de compuesto **12** durante 72 h. Los porcentajes de la distribución del ciclo celular representan el promedio de dos determinaciones independientes. **(D)** Muestra los análisis mediante transferencia Western de los efectos dependientes de la dosis de los compuestos **12** y **16** sobre la escisión de PARP, la activación de caspasa 3, y la activación de caspasa 7 en células LNCaP tras 72 h de tratamiento.

Figura 6. Muestra evidencias de que la capacidad del compuesto **12** para la expresión de RA en células LNCaP no está mediada por un mecanismo irreversible. **(A)** Muestra la estructura y el efecto dependiente de la dosis del compuesto **20** sobre la supresión del RA en células LNCaP. Las células se expusieron al compuesto **20** a las concentraciones indicadas en medio suplementado con FBS al 10 % durante 72 h, y los lisatos se sometieron a análisis mediante transferencia Western. **(B)** Muestra los efectos dependientes de la dosis del compuesto **12** comparado con los del compuesto **20** en la supresión de la viabilidad de las células LNCaP. Las células se expusieron a los agentes individuales a diferentes concentraciones en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 % durante 48h, y la viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo MTT. **(C)** Muestra la restauración de la expresión del RA en células LNCaP tras eliminar por lavado el compuesto **12**. EL efecto del compuesto **12** 5 μ M sobre la represión del RA en células LNCaP se examina a diferentes intervalos durante la totalidad de un periodo de 72 h de dos formas diferentes. Exposición continuada: las células en frascos T-25 se incubaron en medio que contenía fármaco suplementado con FBS al 10 %, y el lavado a 48h de tratamiento: las células en frascos T-25 se expusieron al agente durante 44 h, seguido por incubación en medio exento de fármaco durante 24 h más. Los niveles de RA en lisatos celulares se analizaron mediante análisis por transferencia Western.

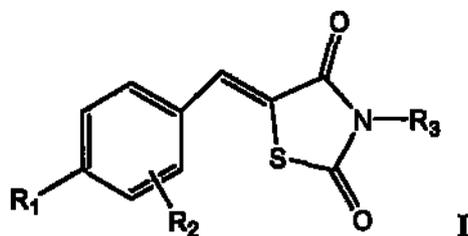
Descripción detallada de la invención

Se proporcionan novedosos agentes supresores del receptor de andrógenos útiles para tratar células cuya proliferación no se desea entre las que se incluyen, pero sin limitación, cánceres y estados precancerosos. Algunos ejemplos específicos de agentes supresores del receptor de andrógenos se muestran a continuación. Los agentes supresores descritos en el presente documento incluyen derivados, sales farmacéuticamente aceptables y metabolitos de los mismos. También se han descrito métodos para utilizar los agentes supresores del receptor de andrógenos descritos en el presente documento en el tratamiento de células cuya proliferación no se desea en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente supresor del receptor de andrógenos descrito en el presente documento a un sujeto necesitado de dicho tratamiento. En un ejemplo, el método es un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente supresor del receptor de andrógenos descrito en el presente documento

a un sujeto que tiene cáncer.

En un ejemplo, el método comprende un método para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente supresor del receptor de andrógenos descrito en el presente documento a un sujeto que tiene próstata. También se divulgan métodos para prevenir la proliferación de células cuya proliferación no se desea en un sujeto, comprendiendo el método la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente supresor del receptor de andrógenos descrito en el presente documento a un sujeto que está en riesgo de desarrollar una dolencia caracterizada por una proliferación celular indeseada. El método puede ser un método para prevenir el cáncer. El método puede ser un método para prevenir el cáncer el cáncer de próstata. En algunos ejemplos, el tratamiento de las células cuya proliferación no se desea, que incluye cánceres y estados precancerosos, puede comprender la inducción de apoptosis en las células cuya proliferación no se desea mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente supresor del receptor de andrógenos al sujeto necesitado de dicho tratamiento.

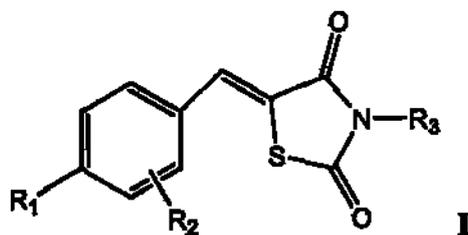
Se describe en el presente documento un método para tratar, inhibir o retasar el inicio de un cáncer en un sujeto necesitado de tratamiento, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halo, hidroxialquilo, alquilmetoxi, cicloalquilmetoxi, arilmetoxi, NHCOR, NHSO_2R , and CH_2R ; donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, metoxi, etoxi, nitro, fenilo, dialquilo, dihalo, trifluorometilo, e hidroxilo; y donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo cíclico, y arilmetoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto necesitado de dicho tratamiento.

En los ejemplos del método para tratar, inhibir o retrasar el inicio de un cáncer usando los compuestos de Fórmula I, el cáncer puede incluir leucemia, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, linfoma o cáncer de mama. En ejemplos adicionales, el método está específicamente dirigido al tratamiento del cáncer de próstata, o del cáncer de próstata refractario a hormonas (HRPC).

Algunos agentes supresores del receptor de andrógenos descritos en el presente documento pueden tener la estructura mostrada en la Fórmula I:



donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halo, hidroxialquilo, alquilmetoxi, cicloalquilmetoxi, arilmetoxi, NHCOR, NHSO_2R , y CH_2R ; donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, metoxi, etoxi, nitro, fenilo, dialquilo, dihalo, trifluorometilo, e hidroxilo; y donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo cíclico, y arilmetoxi.

Los ejemplos de agentes supresores del receptor de andrógenos de Fórmula I incluyen:

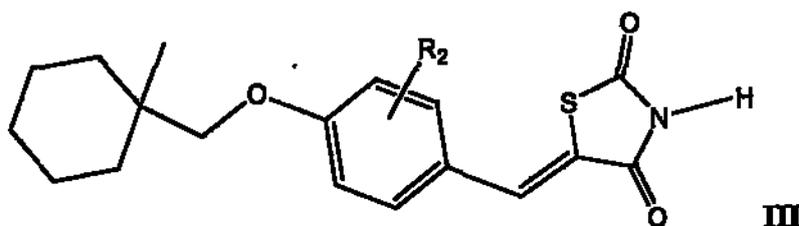
- a. 5-[3-(1-Metil-ciclohexilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona;
- b. 5-(2-Hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; y
- c. 5-(3-Hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

En un ejemplo adicional de compuestos de Fórmula I, el agente supresor del receptor de andrógenos es

trifluorometil-fenoximetil]-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-iloximetil]-benzonitrilo; y 5-[4-(6-butoxi-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-il-metoxi)-3-metoxi-bencilidina]-tiazolidina-2,4-diona.

Ejemplos adicionales de agentes supresores del receptor de andrógenos de Fórmula II, los ejemplos incluyen : a. 5-[3-Bromo-4-(6-metoxi-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-ilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; b. 5-[3-Bromo-4-(6-etoxi-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-ilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; c. 5-[3-Bromo-4-(2,5,7,8-tetrametil-6-propoxi-croman-2-ilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; d. 5-[3-Bromo-4-(6-butoxi-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-ilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; e. 4{2-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-trifluorometil-fenoximetil]-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-iloximetil}-benzonitrilo; f. 5-[4-(6-Butoxi-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-ilmetoxi)-3-metoxibencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; g. 7-{2-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-metoxi-fenoximetil]-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-iloxi}-heptanenitrilo; h. éster metílico del ácido 5-{2-[2-Bromo-4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-fenoximetil]-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-iloxi}-pentanoico; i. éster etílico del ácido 5-(6-[2-Bromo-4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-fenoximetil]-1,3,4,6-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-pentanoico; j. éster metílico del ácido 5-{2-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-trifluorometil-fenoximetil]-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-iloxi}-pentanoico; k. éster etílico del ácido 5-{2-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-trifluorometil-fenoximetil]-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-iloxi}-pentanoico; l. éster etílico del ácido 6-{2-[2-Bromo-4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-fenoximetil]-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-iloxi}-hexanoico; m. amida del ácido 7-{2-[2-Bromo-4-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-fenoximetil]-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-iloxi}-heptanoico; y n. éster etílico del ácido 4-{2-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-trifluorometil-fenoximetil]-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-iloxi}-butríco.

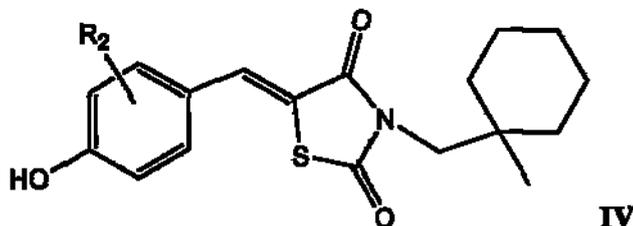
Algunos agentes supresores del receptor de andrógenos descritos en el presente documento pueden tener la estructura mostrada en la Fórmula III.



donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, metoxi, etoxi, nitro, fenilo, dialquilo, dihalo, trifluorometilo, e hidroxilo.

En ejemplos de los agentes supresores del receptor de andrógenos de fórmula III, los ejemplos incluyen: a. 5-[3-Bromo-4-(1-metil-ciclohexilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; b. 5-[4-(1-Metil-ciclohexilmetoxi)-3-nitrobencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; c. 5-[4-(1-Metil-ciclohexilmetoxi)-3-trifluorometil-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; d. 5-[3-Metoxi-4-(1-metilciclohexilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; e. 5-[3-Etoxi-4-(1-metil-ciclohexilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; f. 5-[3,5-Dimetil-4-(1-metil-ciclohexilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona; and g. 5-[4-(1-Metilciclohexilmetoxi)-naftalen-1-ilmetileno]-tiazolidina-2,4-diona;

Los agentes supresores del receptor de andrógenos descritos en el presente documento pueden tener la estructura mostrada en la Fórmula IV:



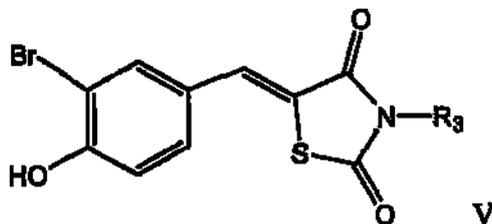
donde R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, metoxi, etoxi, nitro, fenilo, dialquilo, dihalo, trifluorometilo, e hidroxilo.

Ejemplos de agentes supresores del receptor de andrógenos de Fórmula IV, incluyen: a. 5-(4-Hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; b. 5-(4-Hidroxi-3-trifluorometilbencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; c. 5-(4-hidroxi-3-nitro-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; d. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; e. 5-(4-Hidroxi-3-metoxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; f. 5-(3,5-Dibromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; g. 5-(4-Hidroxi-3-yodo-5-metoxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; h. 5-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; e i. 5-(4-Hidroxi-naftalen-1-

ilmetileno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona;

Los agentes supresores del receptor de andrógenos descritos en el presente documento pueden tener la estructura mostrada en la Fórmula V:

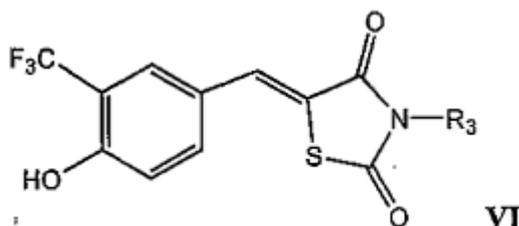
5



donde R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo cíclico, y arilmetoxi.

- 10 Ejemplos de agentes supresores del receptor de andrógenos de Fórmula V, incluyen: a. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-etil-tiazolidina-2,4-diona; b. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-propil-tiazolidina-2,4-diona; c. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-butil-tiazolidina-2,4-diona; d. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-pentil-tiazolidina-2,4-diona; e. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-isopropil-tiazolidina-2,4-diona; f. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(4-metil-pentil)-tiazolidina-2,4-diona; g. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-ciclohexilmetil-tiazolidina-2,4-diona; h. 3-Alil-5-(3-bromo-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona; i. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(3-metil-but-2-enil)-tiazolidina-2,4-diona; j. 3-Bencil-5-(3-bromo-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona; k. 4-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil]-benzonitrilo; l. 4-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-butironitrilo; m. Éster etílico del ácido 4-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-butírico; n. 6-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-2,2-dimetil-hexanonitrilo; o. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; p. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(6,6-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; q. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-naftalen-1-ilmetil-tiazolidina-2,4-diona; r. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(3-cloro-5-fluorobencil)-tiazolidina-2,4-diona; s. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; t. 3-(4-Benzoil-bencil)-5-(3-bromo-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona; y u. 4'-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil]-bifenil-2-carbonitrilo.
- 15
- 20
- 25

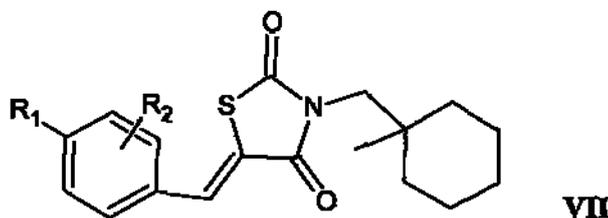
Los agentes supresores del receptor de andrógenos descritos en el presente documento pueden tener la estructura mostrada en la Fórmula VI:



- 30 donde R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo cíclico, y arilmetoxi.

- Ejemplos de agentes supresores del receptor de andrógenos de Fórmula VI, incluyen: a. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-etil-tiazolidina-2,4-diona; b. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-propil-tiazolidina-2,4-diona; c. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-butil-tiazolidina-2,4-diona; d. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-pentil-tiazolidina-2,4-diona; e. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-isopropil-tiazolidina-2,4-diona; f. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(4-metil-pentil)-tiazolidina-2,4-diona; g. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-ciclohexilmetil-tiazolidina-2,4-diona; h. 3-Alil-5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona; i. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(3-metil-but-2-enil)-tiazolidina-2,4-diona; j. 3-Bencil-5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona; k. 4-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil]-benzonitrilo; l. 4-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-butironitrilo; m. Éster etílico del ácido 4-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-butírico; n. 6-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-2,2-dimetil-hexanonitrilo; o. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; p. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(6,6-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; q. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-naftalen-1-ilmetil-tiazolidina-2,4-diona; r. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencil)-tiazolidina-2,4-diona; s. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; t. 3-(4-Benzoil-bencil)-5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona; y u. 4'-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil]-bifenil-2-carbonitrilo;
- 35
- 40
- 45

Los agentes supresores del receptor de andrógenos descritos en el presente documento pueden tener la estructura mostrada en la Fórmula VII:



donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halo, hidroxialquilo, alquilmetoxi, cicloalquilmetoxi, arilmetoxi, NHCOR, NHSO₂R y CH₂R;

donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo, and trifluorometil;

Ejemplos de agentes supresores del receptor de andrógenos de Fórmula VII, incluyen: a. 5-(4-Fluoro-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; b. 5-(4-Cloro-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; c. 5-(4-Bromo-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; d. 3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-5-(4-nitro-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona; e. 3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona; f. 5-(4-Dietilamino-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; g. 5-(4-Dimetilamino-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; h. 5-(4-Hidroximetil-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona; i. 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenometil]-benzonitrilo; j. 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzaldehído; k. Éster metílico del ácido 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzoico; l. Ácido 4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzoico; m. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-acetamida; n. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-propionamida; o. {4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-amida del ácido hexadecanoico; p. {4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico; q. 2,2,2-Tricloro-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-acetamida; r. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-benzamida; s. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-metanosulfonamida; t. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-2-nitrobencenosulfonamida; u. N-(4-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-acetamida); v. 4-Metil-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-bencenosulfonamida; w. 4-Cloro-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-bencenosulfonamida; x. 4-(Z)-Acetil-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-bencenosulfonamida; y. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-4-nitrobencenosulfonamida; z. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-4-nitro-3-trifluorometilbencenosulfonamida; aa. 4-Cloro-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-3-nitro-bencenosulfonamida; ab. 2-Metoxi-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-4-nitro-bencenosulfonamida, y 3,4-Dimetoxi-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-bencenosulfonamida ac.

Ejemplos adicionales incluyen los derivados y metabolitos de los agentes supresores del receptor de andrógenos con las fórmulas y compuestos mostrados en el presente

El cáncer de próstata, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad en la que el cáncer se desarrolla en la glándula prostática del sistema reproductor masculino. El cáncer de próstata se clasifica como un adenocarcinoma, o cáncer glandular, que comienza cuando una glándula prostática secretora de plasma normal muta a células cancerosas. En la etapa inicial del cáncer de próstata, pequeños aglomerados de células cancerosas permanecen confinadas dentro de las glándulas prostáticas, que por lo demás son normales, una dolencia que se conoce como carcinoma *in situ* o neoplasia prostática intraepitelial (NPI), una lesión precancerosa de próstata. Con el tiempo, estas células cancerosas comienzan a multiplicarse y diseminarse al tejido prostático circundante (el estroma), formando un tumor. Aunque el cáncer de próstata se origina y puede permanecer en la próstata, las células tumorales de próstata puede desarrollar la capacidad de desplazarse por el torrente sanguíneo y el sistema linfático y de este modo aparecer en otros órganos o tejidos. El cáncer de próstata experimenta metástasis con frecuencia hacia los huesos, ganglios linfáticos, recto y vejiga. El tratamiento o prevención del cáncer de próstata, tal como se usa en el presente documento, también se refiere al cáncer de próstata que ha experimentado metástasis encontrado en otros órganos o tejidos.

Sp1, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un factor de transcripción que controla la expresión de genes y la síntesis de otras proteínas que son importantes para determinados aspectos de la biología del tumor, incluyendo la división celular, el movimiento, la resistencia al tratamiento y la metástasis de las células cancerosas. De acuerdo con ello, los agentes supresores del receptor de andrógenos descritos en el presente documento son

adecuados para prevenir o atenuar el crecimiento de células cancerosas caracterizadas en parte por una expresión en exceso de Sp1.

5 "Tratar", "tratando", y "tratamiento", etc., tal como se usa en el presente documento, se refieren a cualquier acción que proporciona una ventaja a un sujeto en riesgo o afectado por una enfermedad, incluyendo la mejora en la dolencia mediante la desaparición o supresión de al menos un síntoma, retraso en la evolución de la enfermedad, prevención o retraso en el inicio de la enfermedad, etc. "Inhibir" tal como se usa en el presente documento se refiere a la eliminación parcial o completa de un efecto potencial mientras que los inhibidores son compuestos que tienen la capacidad de inhibir.

10 Se pretende que las expresiones "terapéuticamente eficaz" y "farmacológicamente eficaz" cualifiquen la cantidad de cada agente que consigue el objetivo de mejorar la gravedad de la enfermedad y la frecuencia de incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, a la vez que se evitan los efectos secundarios adversos normalmente asociados con tratamientos alternativos. La eficacia del tratamiento se puede medir evaluando una reducción en la carga tumoral o una disminución del crecimiento tumoral en un sujeto en respuesta a la administración de los agentes supresores del receptor de andrógenos. La reducción en la carga tumoral puede representar una disminución directa en la masa, o se puede medir en términos de retraso del crecimiento tumoral, que se calcula restando el tiempo promedio para controlar el crecimiento del tumor hasta alcanzar un determinado volumen del tiempo necesario para que los tumores tratados crezcan hasta el mismo volumen.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "prevención" incluye tanto prevenir el inicio de una proliferación celular indeseada clínicamente evidente solamente o prevenir el inicio de un estadio preclínicamente evidente de la proliferación celular indeseada rápida en los individuos que están en riesgos. Se pretende también que quede abarcado por esta definición la prevención de la metástasis de células neoplásicas, o la detención de la progresión de las células neoplásicas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos sujetos en riesgo de desarrollar lesiones precancerosas y cánceres.

30 El término "sujeto" para fines de tratamiento incluye cualquier sujeto humano o animal que tenga un trastorno caracterizado por una proliferación celular indeseada rápida. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación cánceres y lesiones precancerosas en la próstata. Para los métodos de prevención, el sujeto es cualquier sujeto animal o humano y, preferiblemente, es un sujeto humano que está en riesgo de adquirir un trastorno caracterizado por una proliferación celular indeseada rápida, tal como un cáncer. El sujeto puede estar en riesgo debido a exposición a agentes carcinógenos, estar genéticamente predispuestos a trastornos caracterizados por una proliferación celular indeseada rápida, y así sucesivamente. Además de ser útil para el tratamiento en seres humanos, los compuestos de la presente invención son también útiles para el tratamiento veterinario de mamíferos, incluyendo animales de compañía y animales de granja tales como, pero sin limitación, perros, gatos, caballos, vacas, ovejas y cerdos. En la mayoría de ejemplos, sujeto significa un ser humano.

40 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" denota sales habitualmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es fundamental, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmulas I-VII se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de dichos ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados se pueden seleccionar entre las clases de ácidos orgánicos de tipo alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico, y sulfónico, cuyos ejemplos incluyen los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, *p*-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, ambónico, pamoico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, galactárico, y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los descritos en el presente documento incluyen las sales metálicas formadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y cinc. Alternativamente, las sales orgánicas preparadas a partir de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína se pueden usar para preparar sales de adición de base de los compuestos descritos en el presente documento.

55 Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir de los correspondientes compuestos descritos en el presente documento haciendo reaccionar, por ejemplo un ácido o base adecuados con el compuesto.

60 Cuando se usa el término alquilo bien solo o junto a otros términos, tales como haloalquilo o alquilarilo, incluye radicales alquilo de C₁ a C₁₀ lineales o ramificados, cuyos ejemplos incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, y así sucesivamente. El término "haloalquilo" incluye radicales alquilo de C₁ a C₁₀ lineales o ramificados sustituidos con uno o más radicales halo. Algunos ejemplos de radicales haloalquilo incluyen trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo, y así sucesivamente. El término "halo" incluye radicales incluye radicales seleccionados entre F, Cl, Br, y I. Los sustituyentes del radical alquilo de la presente invención también puede estar sustituidos por otros grupos tales como azido, por ejemplo, azidometilo, 2-azidoetilo, 3-azidopropil y así sucesivamente.

65

El término arilo, usado solo o junto a otros términos, tales como alquilarilo, haloarilo, o haloalquilarilo, incluye radicales aromáticos tales como fenilo, bifenilo, y bencilo, así como radicales arilo condensados tales como naftilo, antrilo, fenantrenilo, fluorenilo, e indenilo y así sucesivamente. El término "arilo" también abarca "heteroarilos," que son arilos que tienen carbono y uno o más heteroátomos, tales como O, N, o S en el anillo aromático. Los ejemplos de heteroarilos incluyen indolilo, pirrolilo, y así sucesivamente. "Alquilarilo" o "arilalquilo" se refieren a grupos arilo sustituidos con alquilo tales como butilfenilo, propilfenilo, etilfenilo, metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, *tert*-butilfenilo y así sucesivamente. "Haloarilo" se refiere a radicales arilo en los que una o más posiciones sustituibles se han sustituido por un radical halo, los ejemplos incluyen fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2,5-clorofenilo y así sucesivamente. "Haloalquilarilo" se refiere a radicales arilo que tienen un sustituyente haloalquilo.

Se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas para suprimir los receptores de andrógenos en células tales como las células LNCaP. Estos compuestos son también útiles para tratar, prevenir o retrasar el inicio del cáncer de próstata en un sujeto necesitado de dicho tratamiento. La composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, asociado con al menos un portador, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable (que se denominan colectivamente en el presente documento como "materiales portadores) y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos activos de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada conocida del experto en la materia, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos activos y composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, intravascular, intraperitoneal, intranasal, intrabronquial, subcutánea, intramuscular o tópica (que incluye aerosol). En algunos sujetos se puede preferir la administración local en lugar de la administración sistémica. Se puede usar la formulación de un vehículo lipídico para potenciar la biodisponibilidad.

La administración de la presente invención puede ser con fines tanto de prevención como de tratamiento. Estos métodos y composiciones usados en el presente documento se pueden usar solos o junto con tratamientos adicionales conocidos de los expertos en la técnica de la prevención o el tratamiento de trastornos caracterizados por una proliferación celular indeseada rápida. Alternativamente, los métodos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar como tratamiento complementario. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o junto con otros agentes antineoplásicos u otros agentes inhibidores del crecimiento u otros fármacos o nutrientes, tales como en un tratamiento complementario.

La expresión "tratamiento complementario" o "tratamiento combinado", en la definición del uso de un compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, está previsto que abarque la administración de cada agente de manera secuencial en una pauta que proporcione efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y está previsto también que abarque la administración conjunta de dichos agentes de una forma prácticamente simultánea, tal como en una formulación única que tenga una relación fija de estos principios activos, o en formulaciones múltiples e independientes de cada agente.

Para los fines de tratamiento combinado, se dispone de numerosos agentes antineoplásicos comercialmente, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se podrían seleccionar para el tratamiento de cánceres u otros trastornos caracterizados por la proliferación celular rápida mediante quimioterapia de fármacos combinados. Dichos agentes antineoplásicos se clasifican en varias categorías principales, concretamente, agentes análogos a antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes análogos del interferón, y una clase de agentes de diverso tipo. De manera alternativa, se pueden usar otros inhibidores, tales como los inhibidores de las proteasas de la metalomatrix (MMP), tales como los inhibidores MMP-13, o los inhibidores $\alpha\beta_3$. El experto en la materia reconocerá qué agentes adecuados se pueden usar en el tratamiento combinado. De manera similar, cuando se desea la combinación con radioterapia, los agentes radioprotectores conocidos del experto en la materia también se pueden usar. El tratamiento mediante los compuestos de la presente invención también se puede combinar con tratamientos tales como la terapia hormonal, terapia de protones, criocirugía, y ultrasonidos enfocados de alta intensidad (HIFU), dependiendo del marco clínico y el resultado deseado.

Cuando se preparan los compuestos descritos en el presente documento para su administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se fabrica preferentemente en forma de una forma farmacéutica unitaria que contiene una cantidad concreta del principio activo. Los ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son capsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, siendo los aditivos convencionales lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; agentes desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de patata, o carboximetilcelulosa sódica; y con agentes lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El principio activo también se puede administrar mediante inyección en forma de una composición donde, por ejemplo, se utilice suero salino, dextrosa o agua como portador adecuado.

Para administración intravenosa, subcutánea o intraperitoneal, el compuesto se puede combinar con una disolución

acuosa estéril que sea preferiblemente isotónica con la sangre del receptor. Dichas formulaciones se pueden preparar disolviendo el principio activo en agua que contenga sustancias fisiológicamente compatibles tales como cloruro de sodio, glicina y similares, y que tengan un pH tamponado compatible con las condiciones fisiológicas para producir una disolución acuosa, y esterilizar dicha disolución. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes monodosis o multidosis tales como ampollas o viales precintados.

Formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación acuosa estéril del compuesto activo que preferiblemente se ha convertido en isotónico. Las preparaciones para inyecciones también se pueden formular suspendiendo o emulsionando los compuestos en un disolvente no acuoso, tal como en aceite vegetal, glicéridos sintéticos de ácidos alifáticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores, o propilenglicol.

La forma farmacéutica y la cantidad se pueden establecer con rapidez por referencia al tratamiento conocido o a las pautas profilácticas. La cantidad de compuesto terapéuticamente activo que se administra y la pauta terapéutica para tratar un estado patológico con los compuestos y/o composiciones de la presente invención depende de diversos factores, incluyendo la edad, peso, sexo y estado médico del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto concreto utilizado, la ubicación de la proliferación celular indeseada, así como las propiedades farmacocinéticas del individuo tratado, y de este modo pueden variar ampliamente. La dosificación por lo general será inferior si los compuestos se van a administrar de forma local en lugar de sistémica, y para prevención en lugar de para tratamiento. Dichos tratamientos se pueden administrar con la frecuencia que sea necesaria y durante el plazo de tiempo considerado necesario por el médico a cargo del paciente. El experto en la materia apreciará que la pauta terapéutica o la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor a administrar se deben optimizar para cada individuo. Las composiciones farmacéuticas pueden contener principio activo en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 2000 mg, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 500 mg lo más preferentemente entre aproximadamente 1 y 200 mg. Puede ser adecuada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria se puede administrar en de una a cuatro dosis al día.

Abreviaturas: "PPAR γ " se utiliza para referirse al receptor activado por el proliferador del peroxisoma y; "RA" se utiliza para referirse al receptor de andrógenos; "ARNsh" se utiliza para referirse al ARN de horquilla corta; "PSA" se utiliza para referirse al antígeno prostático específico; "FBS" se utiliza para referirse al suero de feto de bovino; "RT-PCR" se utiliza para referirse a la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; "PPRE" se utiliza para referirse al elemento de respuesta del receptor activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR); "TBST" se utiliza para referirse al suero salino tamponado con tris que contiene Tween 20 al 0,1 %; y "compuesto(s)" se refiere a ambos enantiómeros (R) y (S) del (de los) compuesto(s) descrito(s).

Durante la investigación del efecto de los agonistas de la familia de la tiazolidinadiona del receptor activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR γ) sobre la represión del antígeno prostático específico (PSA), se demostró que troglitazona y ciglitazona a dosis altas median la represión traduccional del receptor de andrógenos (RA) independiente de PPAR γ de una forma específica del tumor. Esta supresión de la expresión del RA independiente de PPAR γ podría, en parte subyacer la actividad antiproliferativa de troglitazona en células de cáncer de próstata, y este valor se puede traducir en el desarrollo de troglitazona y ciglitazona como potentes agentes supresores del RA.

Basándose en el hallazgo que el agonista de PPAR γ ciglitazona a dosis altas fue capaz de mediar en la represión traduccional del RA independiente de PPAR γ de una forma específica de la célula tumoral, el $\Delta 2CG$, un análogo de ciglitazona inactivo para PPAR γ se utilizó para llevar a cabo una optimización del prototipo para desarrollar una clase novedosa de agentes supresores del RA. El análisis estructura-actividad indica un elevado grado de flexibilidad en la realineación de los restos estructurales de $\Delta 2CG$ sin afectar negativamente su potencia en la represión del RA, como se evidencia por la elevada actividad supresora del RA del isómero permutado **9** [5-(4-hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona]. Modificaciones adicionales de **9** dieron lugar a **12** [5-(4-hidroxi-3-trifluorometil-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona] que inhibió totalmente la expresión del RA en células LNCaP a concentraciones bajas μM . Esta regulación por defecto del RA condujo a una inhibición del crecimiento en células LNCaP mediante la inducción de apoptosis. Adicionalmente, el papel de la represión del RA sobre el efecto antiproliferativo del compuesto **12** se validó por la inhibición diferencial de la viabilidad celular entre las células sensibles y no sensibles a andrógenos.

La invención se refiere al aprovechamiento farmacológico del agonista de PPAR γ ciglitazona para desarrollar una clase novedosa de agentes supresores del RA. La optimización del prototipo de la ciglitazona para desarrollar el compuesto **12** consistió en tres etapas (Fig. 1B). La etapa 1 consistió en eliminar la actividad agonista de PPAR γ de la ciglitazona introduciendo un doble enlace al lado del anillo final de tiazolidinadiona, lo que conduce al análogo $\Delta 2CG$ inactivo para PPAR γ . La etapa 2 consistió en modificar estructuralmente $\Delta 2CG$ mediante tres estrategias diferentes: (a) regioisomerización del resto (1-metilciclohexil)-metilo para dar el compuesto **1**, (b) sustituciones en el anillo de fenilo para dar los compuestos **2 - 8**, y (c) reordenación permutacional del resto ciclohexilo final para generar el compuesto **9**. En la Etapa 3, el compuesto **9** experimentó modificaciones en el anillo de fenilo final generando dos series de compuestos, es decir, **10** y **11**, y **12 - 19**. Estos derivados de $\Delta 2CG$ se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos generales descritos en la Fig. 1C, y su capacidad de suprimir la expresión del RA en

células LNCaP se evaluó mediante un gen indicador de luciferasa sobre el promotor del RA seguido por análisis mediante transferencia Western.

Resultados

5

La disociación de la actividad PPAR γ no afecta la capacidad de Δ 2CG para inhibir

Expresión del AR en células LNCaP tanto en el ARNm como en las proteínas. Los efectos dependientes de la dosis y/o del tiempo de ciglitazona y Δ 2CG sobre la supresión de la expresión del RA se evaluaron en células LNCaP en suero de feto bovino al 10 % (FBS) mediante transferencia Western y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Estos análisis indican que Δ 2CG, aunque carece de actividad agonista de PPAR γ muestra una potencia ligeramente superior a la de ciglitazona en la mediación de la represión transcripcional del RA. Por ejemplo, las concentraciones necesarias para una supresión completa de la expresión de la proteína del RA fueron aproximadamente de 30 μ M y 60 μ M para Δ 2CG y ciglitazona, respectivamente (Fig. 2A).

15

Además, el análisis mediante RT-PCR indica que la regulación por defecto de la expresión del RA se produce durante la transcripción (Fig. 2B). Juntos, estos hallazgos confirman la capacidad de ciglitazona para disminuir de forma importante el RA independientemente de la activación de PPAR γ , lo que proporciona un fundamento molecular para utilizar Δ 2CG como punto de partida para optimización del prototipo para generar potentes agentes supresores del RA. Para acelerar el cribado de los agentes supresores del RA, los inventores han usado un ensayo indicador de la luciferasa para analizar el efecto de derivados individuales sobre la supresión de la transcripción del RA usando células LNCaP transfectadas transitoriamente con el plásmido indicador de la luciferasa unido al promotor del RA.

20

Optimización del prototipo de Δ 2CG. Como se ha indicado anteriormente, Δ 2CG experimentó tres tipos de modificaciones estructurales, conduciendo a los compuestos **1 - 9**. Los derivados individuales a 10 μ M, comparados con ciglitazona y Δ 2CG, cada uno a 20 μ M, se evaluaron en el un ensayo indicador de la luciferasa en células LNCaP transfectadas transitoriamente. Con respecto a Δ 2CG, estos derivados mostraron mayor potencia en la supresión de la actividad del promotor del RA, sugiriendo que existe un elevado grado de flexibilidad en la relación entre estructura y actividad. Esta premisa fue confirmada por el regioisómero **1** y el isómero permutado **9**, ambos de los cuales mostraron una actividad supresora potenciada del RA a pesar de los notables cambios de configuración (Fig. 3A, panel izquierdo). Adicionalmente, el examen de los valores de la CI_{50} de los derivados individuales en la supresión de la viabilidad de las células LNCaP después de 48 horas de tratamiento indica una correlación positiva entre la capacidad de suprimir la transcripción del ARNm del RA y la inhibición de la viabilidad celular (Fig. 3A).

35

De estos derivados, se eligieron los compuestos **1**, **6**, y **9** como representantes para realizar el análisis mediante transferencia Western. Como se muestra en la Fig. 3B, estos tres derivados mostraron un efecto dependiente de la dosis sobre la supresión de la expresión de la proteína del RA (Fig. 3B). Considerando el único rasgo estructural del compuesto **9**, este derivado permutado se utilizó para llevar a cabo una optimización estructural adicional, generando los compuestos **10-19**. El análisis con el indicador de la luciferasa y el ensayo de viabilidad celular indicaron cierta relación entre la estructura y la actividad entre dichos derivados (Fig. 4A).

40

Por ejemplo, desplazar la función *para*-OH final a las posiciones *orto* o *meta* (compuestos **10** y **11**) eliminó la capacidad para suprimir la actividad luciferasa-promotor del RA y la viabilidad celular, indicando su papel importante para interactuar con la proteína diana. Adicionalmente, las sustituciones en el anillo de fenilo con CF_3 o Br condujeron a una potencia sustancialmente mayor en la represión de RA, mientras que los que tienen grupos NO_2 o donantes de electrones atenuaron la actividad (Fig. 4A). De estos derivados, los compuestos **12** y **16** representaron los agentes óptimos para inhibir la transcripción del ARNm del RA y la viabilidad de las células LNCaP.

45

Para demostrar que esta represión transcripcional del RA inducida por el fármaco era independiente de PPAR γ , se analizó la capacidad de los compuestos **12** y **16** comparada con la de troglitazona, ciglitazona, y Δ 2CG para transactivar PPAR γ mediante el uso del elemento de respuesta a PPAR (PPRE)- ensayo indicador de la luciferasa. En células PC-3 transfectadas con una construcción indicadora (PPRE-x3-TK-Luc), troglitazona y ciglitazona a 10 μ M mostraron un efecto significativo sobre el aumento de la actividad luciferasa, comprendida de 2,5 veces a 4 veces ($P < 0,05$). En contraste, los compuestos **12** y **16**, como su compuesto análogo Δ 2CG, carecían de actividad apreciable para activar el PPAR γ .

50

El análisis mediante transferencia Western indicó que los valores de CI_{50} para suprimir la expresión del RA mediante los compuestos **12** y **16** tras 72 h de exposición fueron aproximadamente 2 μ M y 4 μ M, respectivamente (Fig. 4C). La capacidad del compuesto **12** para suprimir la expresión del RA se demostró adicionalmente mediante análisis inmunocitoquímico (Fig. 4D). Como se muestra, la exposición a células LNCaP a compuesto **12** 5 μ M durante 48 h condujo a una disminución sustancial en los niveles del RA en el núcleo.

60

Efectos antitumorales del compuesto 12 en células de cáncer de próstata. Los efectos antineoplásicos del

compuesto **12** se evaluaron tanto en células de cáncer de próstata LNCaP sensibles a andrógenos como en células PC-3 no sensibles a andrógenos mediante tres métodos diferentes, incluyendo el ensayo MTT de la viabilidad celular, el recuento celular para determinar la proliferación celular, y un análisis mediante citometría de flujo para la distribución del ciclo celular. Debido a la falta de expresión del RA, las células PC-3 mostraron una sensibilidad sustancialmente inferior a las actividades antiproliferativas del compuesto **12** comparado con las células LNCaP. Los valores de la CI_{50} para suprimir la viabilidad celular fueron respectivamente 8 μ M y 3 μ M, a 48 h y 72 h de tratamiento farmacológico, en células LNCaP, y de 15 μ M y 12 μ M, respectivamente, en células PC-3 (Fig. 5A).

Esta diferente susceptibilidad también se manifestó en el ensayo del recuento de células, en el que el compuesto **12** mostró una potencia al menos dos veces superior en la inhibición de la proliferación de células LNCaP comparado con células PC-3 (Fig. 5B). Además, se llevó a cabo un análisis del ciclo celular tras exponer células LNCaP a dosis diferentes del compuesto **12** durante 72 h (Fig. 5C). Como se muestra, el compuesto **12** causó un aumento dependiente de la dosis en la población sub-G₁, acompañada de una disminución en la fase G₂/M (Fig. 5C). Adicionalmente, se demostró la capacidad de los compuestos **12** y **16** para inducir muerte apoptótica en células LNCaP por sus efectos dependientes de la dosis sobre la modulación de varios biomarcadores relacionados con la apoptosis, incluyendo la escisión de PARP, y la activación proteolítica de la caspasa 3 y la caspasa 7 (Fig. 5D).

Un estudio anterior indicó que las tiazolidinadonas median la represión transcripcional del RA facilitando la degradación del factor de transcripción Sp1. Sin embargo, se ha notificado que los compuestos que contienen una subestructura 5-arilideno-3-aril-2,4-tiazolidinadiona experimentan una adición seguida de conjugación con *p*-tiocresol en presencia de piperidina tras calentamiento. Esto suscitó la posibilidad de que el compuesto **12** y otros derivados pudieran actuar como "aceptores de Michael" modificando covalentemente la enzima/proteína diana tras el enlace. Se obtuvieron dos líneas de evidencia para refutar esta posibilidad. En primer lugar, el compuesto **20**, una contraparte saturada del compuesto **12**, retuvo la capacidad de suprimir la expresión del AR y la viabilidad celular, aunque con una potencia ligeramente inferior, en células LNCaP (Fig. 6A y B). En segundo lugar, el nivel de expresión del RA en células LNCaP tratadas con fármaco se restauró rápidamente tras retirar (o eliminar por lavado) el compuesto **12** del medio (Fig. 6C). Esta restauración rápida de la expresión del RA sugiere una naturaleza reversible de esta interacción ligando-proteína.

Discusión

Considerando el papel fundamental del PPAR γ en la proliferación y diferenciación de las células prostáticas, la actividad quimiopreventiva de las tiazolidinadonas en el cáncer de próstata se ha atribuido a su capacidad para activar la señalización de PPAR γ , lo que conduce a la diferenciación final y detiene el crecimiento de células neoplásicas. Sin embargo, cada vez más evidencias sugieren que la actividad antiproliferativa de estos agentes es independiente de su actividad agonista de PPAR γ . Los inventores han identificado varios mecanismos "no previstos" que podrían subyacer en los efectos antineoplásicos de las tiazolidinadonas, incluyendo la inhibición de Bcl-2/Bcl-xL, degradación proteosómica de la ciclina D1, β -catenina, y Sp1, y represión transcripcional de PSA y RA. La separación de estos efectos farmacológicos de la activación de PPAR γ proporciona un fundamento mecanístico para utilizar las tiazolidinadonas como estructura básica para desarrollar agentes molecularmente dirigidos. Considerando la importancia del RA en la tumorigénesis y evolución de la neoplasia en la próstata, se llevó a cabo la optimización del prototipo de ciglitazona y de su derivado Δ 2CG inactivo para PPAR γ con el fin de desarrollar potentes agentes supresores del RA.

Existe un alto grado de tolerancia para el reordenamiento subestructural de Δ 2CG sin afectar negativamente la actividad supresora del receptor de andrógenos, como evidencia la potencia mejorada de los compuestos **1** y **9**. En contraste, las modificaciones en el anillo de fenilo mostraron un efecto sutil sobre la potencia supresora del RA. Por ejemplo, al cambiar la orientación de la función hidroxilo final del compuesto **9** suprimió completamente la capacidad de los compuestos **10** y **11** para suprimir la expresión del RA, mientras que la sustitución con CF₃ o di-Br llevó a una mayor potencia. En su conjunto, estos hallazgos sugieren que la subestructura bencilideno-tiazolidinadiona tuvo un papel fundamental en la interacción con la proteína diana.

Entre todos los derivados examinados, el compuesto **12** representó un derivado estructuralmente optimizado con una potencia superior en un orden de magnitud que la de la ciglitazona en la supresión de la expresión del RA. Esta regulación por defecto del RA llevó a la inhibición de crecimiento de células LNCaP por inducción de la apoptosis, como se evidenció mediante citometría de flujo, escisión de PARP y activación de caspasa. El papel de la represión del RA en el efecto antiproliferativo del compuesto **12** quedó respaldado por la inhibición diferencial de la viabilidad celular entre células LNCaP sensibles a andrógenos y PC-3 no sensibles a andrógenos. Como las tiazolidinadonas median la represión del RA mediante regulación por defecto de Sp1, el compuesto **12** también suprime la transcripción de muchos genes dirigidos por Sp1 (no se muestran los datos), que representa la capacidad del compuesto **12** para inhibir la viabilidad de células PC-3.

Con respecto a muchos agentes basados en productos naturales que suprimen la expresión/función del RA, tales como resveratrol, succinato de vitamina E, genisteína y curcumina, el compuesto **12** es sustancialmente más eficaz en la regulación por defecto de la expresión de RA. Así, este agente supresor del RA tiene potencial traduccional

para impulsar nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer de próstata en monoterapia o en combinación con otros agentes de direccionamiento molecular.

Conclusión

Se ha demostrado recientemente *in vivo* la eficacia de dirigir la expresión del RA para bloquear el crecimiento neoplásico y retrasar la evolución del tumor en un modelo de xenoinjerto de tumor LNCaP mediante el uso de la supresión del RA mediada por ARNsh. Este hallazgo proporciona pruebas de que la inhibición de la expresión del RA representa una estrategia terapéuticamente relevante para el tratamiento del cáncer de próstata.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de la divulgación se pueden sintetizar mediante rutas sintéticas que incluyen procesos derivados de otros bien conocidos en la técnica química, especialmente considerando la descripción incluida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis., EE.UU.) o se han preparado fácilmente usando métodos bien conocidos del experto en la técnica (por ejemplo, preparado por métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York, (1967-1999 ed.); Alan R. Katritzky, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, v 1-6, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, (1995); Barry M. Trost e Ian Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 1-8, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, (1991); o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlín, Alemania, incluyendo los suplementos (también disponibles mediante la base de datos en línea de Beilstein)).

A fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados gráficamente en los Ejemplos siguientes proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente divulgación así como los intermedios clave. Los ejemplos proporcionan una descripción detallada de las etapas de reacción individuales y también proporcionan rutas sintéticas generales que se pueden utilizar para preparar una familia de compuestos relacionados.

Los expertos en la materia apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos divulgados en el presente documento. Aunque en los esquemas de reacción se especifican materiales de partida y reactivos específicos, que se detallan a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituir fácilmente a los citados para proporcionar diversos derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados de acuerdo con los métodos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente según lo indicado en esta divulgación usando métodos convencionales bien conocidos del experto en la materia.

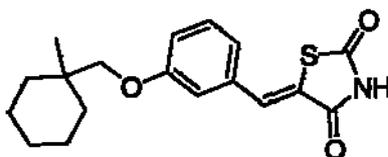
Ejemplos

Se pueden encontrar más detalles sobre la divulgación en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Síntesis de agentes supresores del receptor de andrógenos

Los reactivos químicos y disolventes orgánicos se adquirieron de Sigma-Aldrich salvo que se indique otra cosa. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H) se midieron en un espectrómetro modelo Bruker DPX 300. Los desplazamientos químicos (δ) se notificaron en partes por millón (ppm) con respecto al pico del TMS. Los análisis de espectrometría de masas con ionización por electropulverización se llevaron a cabo en un espectrómetro de masas por electropulverización Micromass Q-ToF II de alta resolución. Los análisis elementales fueron realizados por Atlantic Microlab, Inc. (Norcross, GA), y se notificaron con una precisión del 0,4 % de los valores calculados. La cromatografía instantánea en columna se llevó a cabo con gel de sílice (malla 230-400). Δ2CG y dos series de compuestos, **1-8** y **9 - 19**, se sintetizaron de acuerdo con los métodos generales descritos en la Figura 1B, que se ilustra mediante la síntesis de los compuestos **1** and **9** como ejemplos.

5-[3-(1-Metil-ciclohexilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona (**1**).

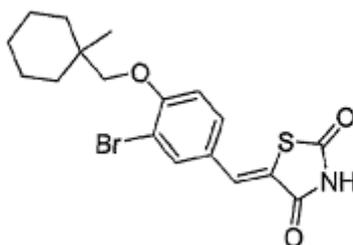


Etapas a: A una disolución agitada de LiAlH₄ (20 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 4 °C se añadió ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico (**1**, 7,0 mmol) en 50 ml de THF gota a gota durante un periodo de 1 hora. La disolución se agitó a temperatura de reflujo bajo N₂ durante 6 horas. La disolución se enfrió a 4 °C mediante un baño de hielo, y 1 ml de NaOH 1 N (1 ml) seguido por H₂O (2 ml) se añadieron lentamente a la disolución para desactivar la reacción.

La disolución se agitó a 23 °C durante 1 hora y a continuación se filtró para eliminar el material sólido. La disolución se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 1:2) proporcionó el producto, (1-metil-ciclohexil)-metanol (ii), con un rendimiento del 82 %.

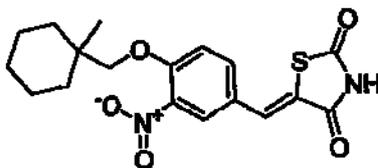
- 5 **Etapa b.** Una disolución del compuesto ii (1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) seco se enfrió a 4 °C, a lo cual se añadió piridina (1,1 mmol) y anhídrido triflico (1,1 mmol). Después de agitar a 4 °C durante 2 h, la disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 1:10) para dar el 1-metil-ciclohexilmetil éster del ácido trifluorometanosulfónico (iii) con un rendimiento del 35 %.
- 10 **Etapa c.** Una mezcla de compuesto iii (0,5 mmol), 3-hidroxi-benzaldehído (iv, 0,6 mmol) y K₂CO₃ (0,7 mmol) se disolvió en DMF (3 ml). La disolución se calentó a 80 °C durante 4 h. La disolución se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo (10 ml) tres veces, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía dio como resultado 0,22 mmol de 3-(1-metil-ciclohexilmetoxi)-benzaldehído (v) con un rendimiento del 44 %.
- 15 **Etapa d.** Una mezcla formada por compuesto v (0,5 mmol), 2, 4-tiazolidinadiona (0,6 mmol) y cantidades catalíticas de piperidina se calentó a temperatura de reflujo en EtOH (5 ml) durante 24 h y a continuación se concentró. El producto oleoso se disolvió en acetato de etilo, se vertió sobre agua y se acidificó con AcOH. La disolución se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, proporcionando el compuesto 1 con un rendimiento del 67 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (s, 3H), 1,46-1,56 (m, 10H), 3,69 (s, 2H), 6,78-7,28 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,39 (dt, *J* = 2,10, 8,40 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,21-8,78(br, 1H); HRMS masa exacta de (M + Na)⁺, 354,1140 amu; masa observada de (M + Na)⁺, 354,113 amu.
- 20

5-[3-Bromo-4-(1-metil-ciclohexilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona (2).



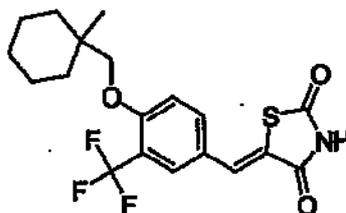
- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (s, 3H), 1,40-1,61 (m, 10H), 3,77 (s, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 2,10, 8,42 Hz, 1H), 7,69 (d, 1H, *J* = 2,10), 7,74 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); HRMS masa exacta de (M + Na)⁺, 432,0245 amu; masa observada de (M + Na)⁺, 432,0247 amu.

30 **5-[4-(1-Metil-ciclohexilmetoxi)-3-nitro-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona (3).**



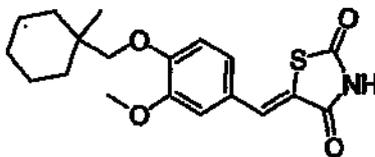
- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (s, 3H), 1,42-1,59 (m, 10H), 3,79 (s, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,33 (s, 1H); HRMS masa exacta de (M + Na)⁺, 399,0991 amu; masa observada de (M + Na)⁺, 399,0995 amu.

5-[4-(1-Metil-ciclohexilmetoxi)-3-trifluorometil-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona (4).



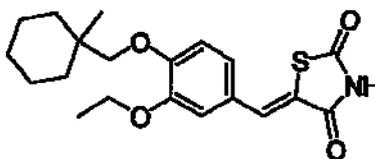
- 40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (s, 3H), 1,42-1,59 (m, 10H), 3,79 (s, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,09-8,12 (br, 1H), HRMS masa exacta de (M + Na)⁺, 422,1014 amu; masa observada de (M + Na)⁺, 422,1019 amu.

5-[3-Metoxi-4-(1-metil-ciclohexilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona (5).



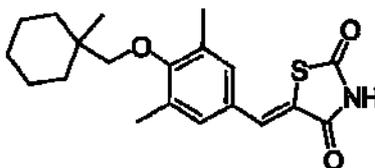
5
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (s, 3H), 1,40-1,58 (m, 10H), 3,75 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,96 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,42$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); HRMS masa exacta de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 384,1245 amu; masa observada de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 384,1239 amu.

10 5-[3-Etoxi-4-(1-metil-ciclohexilmetoxi)-bencilideno]-tiazolina-2,4-diona (6).



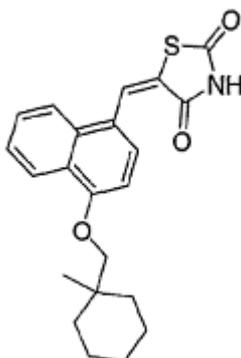
15
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (s, 3H), 1,40-1,58 (m, 13H), 3,74 (s, 2H), 4,10 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,10$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,40, 2,10$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,42 (s, 1H); HRMS masa exacta de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 389,1402 amu; masa observada de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 389,1402 amu.

20 5-[3,5-Dimetil-4-(1-metil-ciclohexilmetoxi)-bencilideno]-tiazolidina-2,4-diona (7).



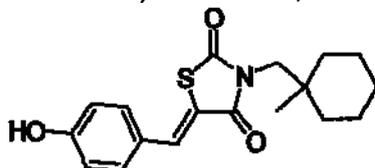
20
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (s, 3H), 1,32-1,59 (m, 10H), 2,42 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,26 (s, 1H); HRMS masa exacta de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 382,1453 amu; masa observada de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 382,1448 amu.

25 5-[4-(1-Metil-ciclohexilmetoxi)-naftalen-1-ilmetileno]-tiazolidina-2,4-diona (8).



25
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,18 (s, 3H), 1,51-1,59 (m, 10H), 3,91 (s, 2H), 6,915 (d, $J = 8,70$ Hz, 1H), 7,55-7,69 (m, 3H), 8,12 (d, $J = 8,70$, 1H), 8,39 (d, $J = 8,40$, 1H), 8,59 (s, 1H); HRMS masa exacta de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 404,1296 amu; masa observada de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 404,1299 amu.

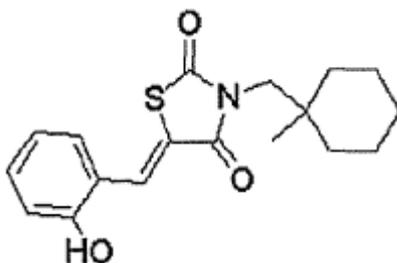
30 5-(4-Hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (9).



5 **Etapa e.** Una mezcla de p-hidroxibenzaldehído (**vi**; 0,5 mmol), 2,4-tiazolidinadiona, (0,6 mmol), y cantidades catalíticas de piperidina y AcOH se calentó a temperatura de reflujo en tolueno (5 ml) durante 24 h. El producto precipitado se filtró, se lavó con tolueno (3 x 10 ml), y se secó a vacío a 60 °C durante la noche, dando como resultado 5-(4-hidroxibencilideno)-tiazolidina-2,4-diona (**vii**) con un rendimiento del 85 %.

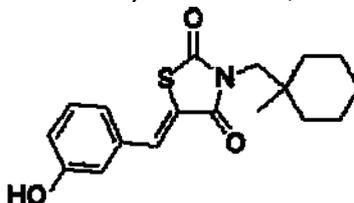
10 **Etapa f.** Una disolución del compuesto **vii** (0,5 mmol), compuesto **iii** (0,6 mmol) and K_2CO_3 (0,65 mmol) se agitó en DMF (3 ml) a 80 °C durante 4 h, se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía, dando como resultado el compuesto **9** con un rendimiento del 42 %. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94 (s, 3H), 1,14-1,86 (m, 10H), 3,63 (s, 2H), 5,69 (s, 1H), 6,94(d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,43(d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H); HRMS masa exacta de $(M + Na)^+$, 354,1140 amu; masa observada de $(M + Na)^+$, 354,1141 amu.

15 **5-(2-Hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (10)**



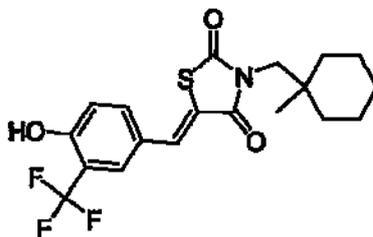
20 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (s, 3H), 1,22-1,65 (m, 10H), 3,66 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,10, 0,9$ Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 7,2, 0,6$ Hz, 1H), 7,32 (tdd, $J = 7,5, 1,5, 0,6$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 7,80, 1,5$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H); HRMS masa exacta de $(M + Na)^+$, 354,1140 amu; masa observada de $(M + Na)^+$, 354,1145 amu.

25 **5-(3-Hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (11)**



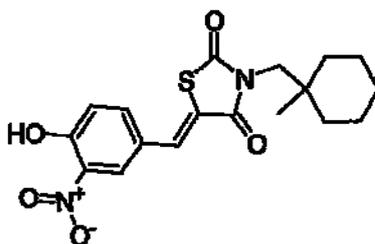
25 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (s, 3H), 1,24-1,67 (m, 10H), 3,65 (s, 2H), 5,24 (s, 1H), 6,70 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,10, 1,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,80$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,80, 7,50$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H); HRMS masa exacta de $(M + Na)^+$, 354,1140 amu; masa observada de $(M + Na)^+$, 354,1143 amu.

30 **5-(4-Hidroxi-3-trifluorometil-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (12)**



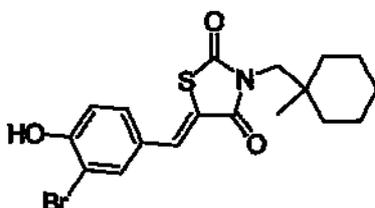
30 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (s, 3H), 1,46-1,56 (m, 10H), 3,64 (s, 2H), 6,08-6,38 (br, 1H), 7,09 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (s, 1H); HRMS masa exacta de $(M + Na)^+$, 422,1014 amu; masa observada de $(M + Na)^+$, 422,1012 amu. Anal. ($C_{19}H_{20}F_3NO_3S$) C, H, N, S, O, F.

35 **5-(4-Hidroxi-3-nitro-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (13)**



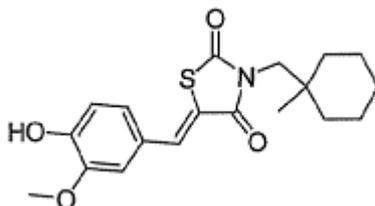
5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 3H), 1,23-1,57 (m, 10H), 3,68 (s, 2H), 7,31(d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,40, 2,1Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H); HRMS masa exacta de (M + Na)⁺, 399,0991 amu; masa observada de (M + Na)⁺, 399,0991 amu.

5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (14)



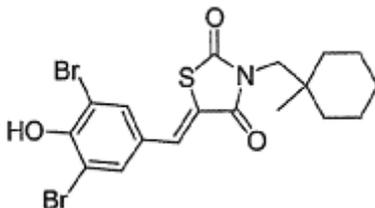
10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,79 (s, 3H), 1,17-1,46 (m, 10H), 3,36 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H); HRMS masa exacta de (M + Na)⁺, 432,0245 amu; masa observada de (M + Na)⁺, 432,0245 amu. Anal. (C₁₈H₂₀BrNO₃S) C, H, N, O

15 5-(4-Hidroxi-3-metoxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (15)



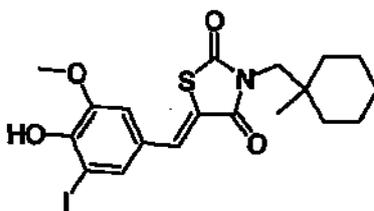
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (s, 3H), 1,21-1,58 (m, 10H), 3,62 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,95 (br, 1H), 6,90-7,03 (m, 2H), 7,10 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), HRMS masa exacta de (M + Na)⁺, 384,1245 amu; masa observada de (M + Na)⁺, 384,1245 amu. Anal. (C₁₉H₂₃NO₄S) C, H, N, O.

20 5-(3,5-Dibromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (16)



25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 3H), 1,32-1,56 (m, 10H), 3,63 (s, 2H), 6,22(s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,68(s, 1H); HRMS masa exacta de (M + Na)⁺, 511,9330 amu; masa observada de (M + Na)⁺, 511,9329 amu. Anal. (C₁₈H₁₈Br₂NO₃S) C, H, N, S, O, Br.

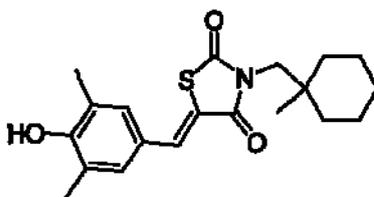
5-(4-Hidroxi-3-yodo-5-metoxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (17)



5

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (s, 3H), 1,22-1,62 (m, 10H), 3,63 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), HRMS masa exacta de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 510,0212 amu; masa observada de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 510,0213 amu.

5-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (18)

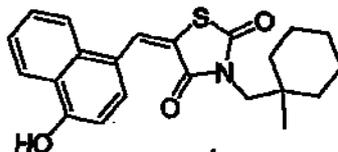


10

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (s, 3H), 1,22-1,66 (m, 10H), 2,30 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,78 (s, 1H); HRMS masa exacta de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 382,1453 amu; masa observada de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 382,1454 amu.

5-(4-Hidroxi-naftalen-1-ilmetileno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (19)

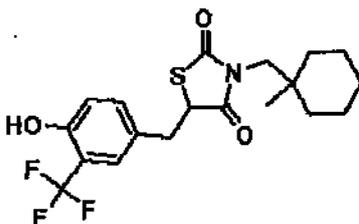
15



20

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (s, 3H), 1,20-1,66 (m, 10H), 3,67 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 7,80$ Hz, 1H), 7,56-7,67 (m, 3H), 8,15 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 8,29 (d, 1H, $J = 7,20$ Hz), 8,60 (s, 1H); HRMS masa exacta de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 404,1296 amu; masa observada de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 404,1296 amu.

5-(4-Hidroxi-3-trifluorometil-bencil)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona (20).

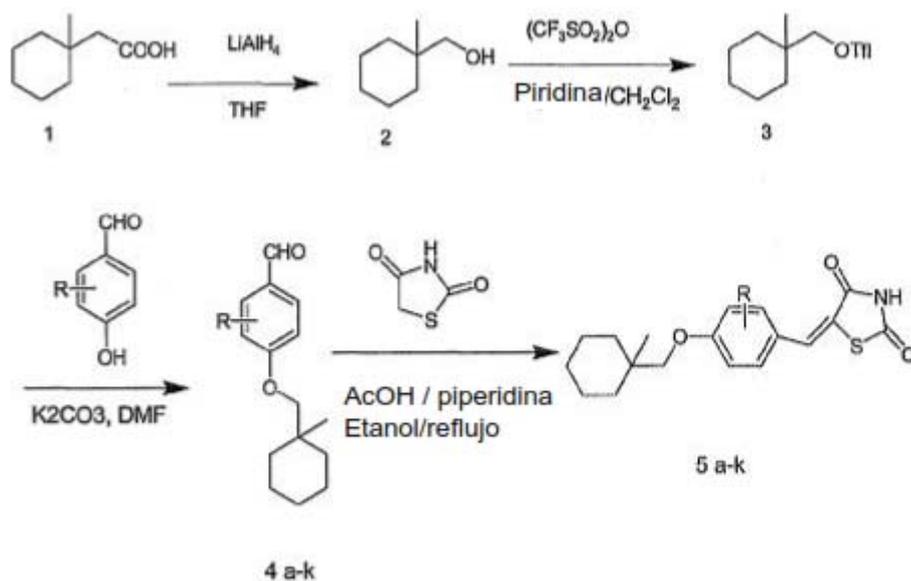


25

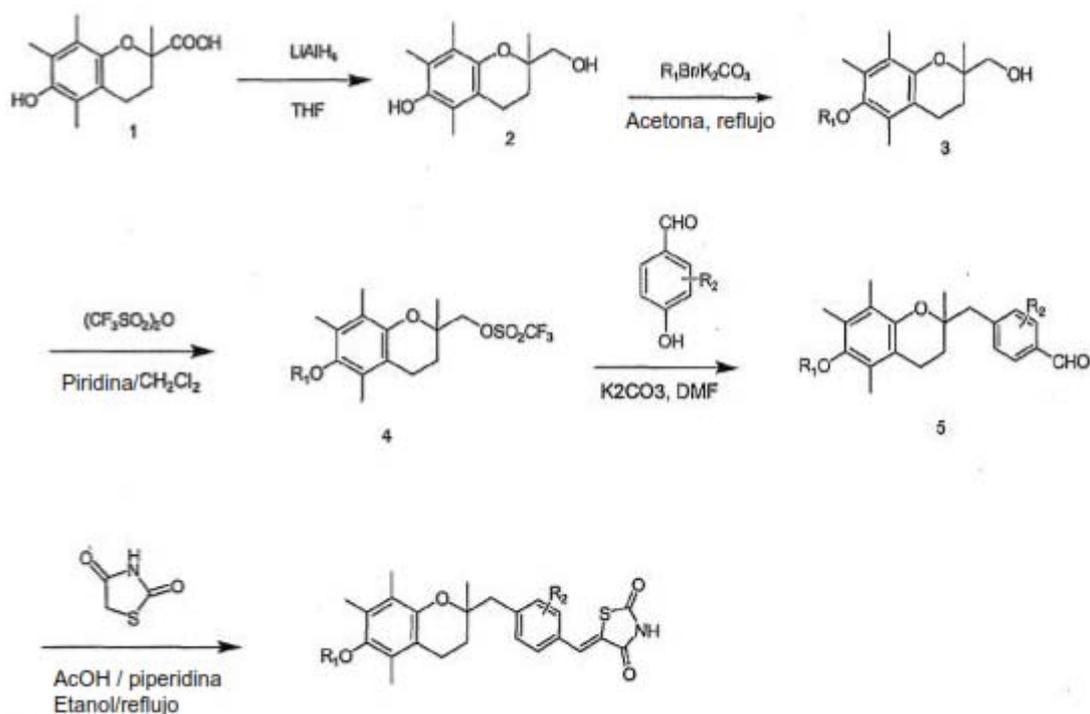
Una mezcla de compuesto **12** (20 mg) y Pd-C (40 mg) en metanol (5 ml) se agitó bajo hidrógeno (50 psi, 344,7 kPa) durante la noche, se filtró, y se concentró hasta sequedad en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice y se recristalizó en acetato de etilo-hexano (1:8), dando el compuesto **20** (14 mg). RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) 0,81 (s, 3H), 1,16-1,59 (m, 10H), 3,13 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, 8,7 Hz), 3,45 (s, 2H), 3,51 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, 3,6 Hz), 4,44 (dd, 1H, $J = 3,6$ Hz, 8,7 Hz), 5,53 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,40$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 8,40$ Hz), 7,39 (s, 1H), HRMS masa exacta de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 422,1170 amu; masa observada de $(\text{M} + \text{Na})^+$, 422,1173 amu.

30

Ejemplo 2: procedimiento sintético general para derivados de Δ^2 CG



Ejemplo 3: procedimiento sintético general para derivados de Δ^2 TG



- 5 **2-hidroximetil-2, 5, 7, 8-tetrametil-croman-6-ol (2).** 1,0 g de LiAlH_4 (26 mmol) se añadió a 100 ml de THF a 4 °C y se agitó durante media hora, y a continuación se añadieron 5 g (20 mmol) de ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (1) en 250 ml de THF gota a gota durante un periodo de 0,5 horas. La disolución se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Tras enfriar a 4 °C, 1 ml de H_2O , 1 ml de NaOH 1 N, y se añadieron 2 ml de H_2O lentamente a la disolución para desactivar la reacción. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más, se filtró, y se concentró, dando el producto 2 con un rendimiento del 85 % (0,45 mg).

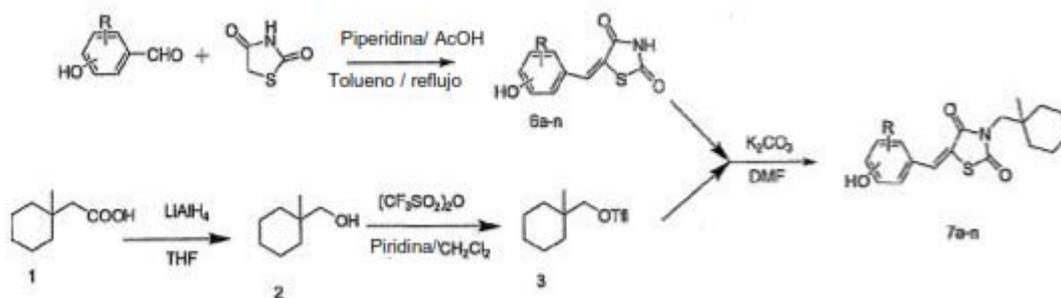
15 **Procedimiento general para el compuesto 3 (Éter):** Una disolución 2,0 mmol de 2-hidroximetil-2,5,7,8-tetrametilcroman-6-ol (2), 4,0 mmol de bromuro y 5,0 mmol de K_2CO_3 en 20 ml de acetona se calentó a temperatura de reflujo durante 48 horas. La disolución se filtró y se concentró. El residuo se volvió a suspender en acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna.

Procedimiento general para el compuesto 4 (Triflato): Una disolución del compuesto 3 (1mmol) y 1,5 mmol de piridina en CH_2Cl_2 (5 ml) seco se agitó en un baño de hielo, y se añadieron 1,2 moles de anhídrido triflico a la disolución. Después de 2 horas, la disolución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna.

Procedimiento general para el compuesto 5 (aldehídos): Una mezcla del compuesto 4 (0,5 mmol), benzaldehído (0,6 mmol) y K_2CO_3 se disolvió en 3 ml de DMF. La disolución se calentó a 60°C durante la noche. Tras la reacción, la disolución se vertió sobre agua (10ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se lavó con disolución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. La disolución se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna.

Procedimiento general para el compuesto 6 (derivados de TG): Una mezcla del aldehído 5 (0,3 mmol), 2,4-tiazolidinadiona (0,4 mmol), y una cantidad catalítica de piperidina se calentó a temperatura de reflujo en 5 ml de EtOH durante 24 h y a continuación se concentró. El producto oleoso acidificó con ácido acético y se purificó mediante cromatografía en columna y recrystalización.

Ejemplo 4: procedimiento sintético general para derivados de CG-OH



(1-metil-ciclohexil)-metanol (2). A una disolución agitada de 0,27 g LiAlH_4 (20 mmol) en 10 ml de THF a 0°C se añadió 1 g (7,0 mmol) de ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico en 50 ml de THF gota a gota durante un periodo de 1 hora. La disolución se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 6 horas. Después de 6 horas, se añadieron lentamente a la disolución 1 ml de H_2O , 1 ml de NaOH 1 N y 2 ml de H_2O para desactivar la reacción. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante otra hora y a continuación se eliminó el sólido por filtración. La disolución se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos = 1/2) proporcionó el producto con un rendimiento del 71 %.

1-Metil-ciclohexilmetil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (3) Una disolución del compuesto 2 (1 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) seco se enfrió a 0°C . Se añadió a la disolución 1,1 mmol de piridina. Se añadió lentamente a la disolución 1,1 mmol de triflato. Después de 2 horas, la disolución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos = 1/10).

Procedimiento general C para los compuestos 4a-k: Una mezcla del compuesto 3 (0,5 mmol), benzaldehído (0,6 mmol) y K_2CO_3 se disolvió en 3 ml de DMF. La disolución se calentó a 80°C durante 4 h. La disolución se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo (10 ml * 3), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía.

Procedimiento general D para los análogos de Delta2 Cg (compuestos 5a-k): Una mezcla de aldehídos (4a-k) (0,5 mmol), 2,4-tiazolidinadiona, (0,6 mmol), una cantidad catalítica de piperidina se calentó a temperatura de reflujo en 5 ml EtOH durante 24 h y a continuación se concentró. El producto oleoso se disolvió en acetato de etilo y se vertió sobre agua y se acidificó con AcOH. La disolución se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía.

Procedimiento general E para los E compuestos 6a-m: Una mezcla de aldehídos (4a-k) (0,5 mmol), 2,4-tiazolidinadiona, (0,6 mmol), una cantidad catalítica de piperidina y ácido acético se calentó a temperatura de reflujo en 5 ml de tolueno durante 24. El producto precipitado se filtró, se lavó con 10 ml de tolueno por tres veces y a continuación se secó en un horno de vacío a 60°C durante la noche.

Procedimiento general C para los compuestos 7a-m: Una mezcla del compuesto 3 (0,5 mmol), compuestos 6a-m (0,6 mmol) y K_2CO_3 (0,65 mmol) se agitó en 3 ml de DMF. La disolución se calentó a 80°C durante 4 h. La disolución se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo (10 ml * 3), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía.

Ejemplo 5: análisis de la actividad supresora de RA de los compuestos

Cultivo celular. Las células de cáncer de próstata LNCaP sensibles a andrógenos (p53+/+) y PC-3 no sensibles a andrógenos de (p53-/-) se obtuvieron de la American Type Culture Collection (Manassas, VA), y se mantuvieron en RPMI 1640 suplementado con suero de feto bovino al 10 % a 37 °C en un incubador humidificado que contenía dióxido de carbono al 5 %.

Recuento celular y ensayo de viabilidad celular. Las células LNCaP o PC-3 se sembraron en placas de seis pocillos (2,5 x 10⁵ células/pocillo) en RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 % durante 24 h, y se trataron con diferentes concentraciones de compuesto 12 durante 24, 48 y 72 h más. A continuación, las células se tripsinizaron y contaron con un contador Coulter (Modelo Z1 D/T, Beckman Coulter, Fullerton, CA). Se evaluó la viabilidad celular en un ensayo con bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT) en seis réplicas en placas de 96 pocillos. Las células LNCaP o PC-3 se sembraron a 6000 células por pocillo en RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 % durante 24 h, seguido por tratamiento con diferentes compuestos en RPMI 1640 suplementado con FBS al 5 % a las concentraciones indicadas. Los controles recibieron DMSO a una concentración igual a la de las células tratadas con fármaco. Tras finalizar la incubación, se añadió MTT (0,5 mg/ml) en RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 % a cada pocillo, y las células se incubaron a 37 °C durante 2 horas. El medio se eliminó, y el colorante MTT reducido se solubilizó en DMSO (200 µl/pocillo). Se determinó la absorbancia a 570 nm mediante un lector de placas de 96 pocillos.

Transfección y ensayo de la luciferasa. El plásmido indicador unido al promotor del RA de 3,6-kilobases p-3600ARCAT fue amablemente proporcionado por el Dr. Chawnsiang Chang (Facultad de Medicina de la Universidad de Rochester, Rochester, NY). El gen del promotor del RA (-3600 a +550) que incluía el sitio de inicio de la transcripción se aisló utilizando la PCR para generar ARLuc con los cebadores adecuados. El fragmento se subclonó en el vector indicador de la luciferasa pGL3 (Promega, Madison, WI) en KpnI y BglII en el sitio de multiclonación. El vector indicador PPRE-x3-TK-Luc contiene tres copias del elemento de respuesta a PPAR (PPRE) en dirección 3' del gen de fusión promotor de la timidina cinasa-luciferasa y fue amablemente proporcionado por el Dr. Bruce Spiegelman (Universidad de Harvard, Cambridge, MA). El plásmido pCMVSp1 se adquirió de Origene Technologies, Inc. (Rockville, MD). Las células LNCaP o PC3 se transfectaron con 5 µg de los plásmidos individuales en un equipo Amaxa Nucleofector usando un kit nucleofector específico de cada línea celular de acuerdo con el protocolo de fabricante (Amaxa Biosystems, Colonia, Alemania), y a continuación se sembraron en placas de seis pocillos a 5 x 10⁵ células por pocillo durante 48 h. Se determinó que la eficacia de la transfección era del 70 - 80 % por transfección de las células con 2 µg de plásmido pmaxGFP, seguido por microscopía de fluorescencia para medir la expresión de GFP. En cada transfección se utilizó la luciferasa de *Renilla reniformis* activada por el promotor de la timidina quinasa del virus del herpes simple como control interno a fines de normalización.

Para el ensayo del gen indicador, tras la transfección, las células se cultivaron en placas de 24 pocillos en medio RPMI 1640 suplementado con FBS al 10 % durante 48 h, se sometieron a diferentes tratamientos durante los tiempos indicados, se recogieron y se lisaron con tampón de lisis pasivo (Promega). Alícuotas de cincuenta µl de los lisatos se añadieron a placas de 96 pocillos y se realizó un seguimiento de la actividad de la luciferasa tras añadir 100 µl de sustrato de luciferasa (Promega) a cada pocillo usando un luminómetro MicroLumatPlus LB96V (Berthold Technologies, Oak Ridge, TN) con el paquete informático WinGlow. Todos los experimentos de transfección se llevaron a cabo por sextuplicado.

Análisis del ciclo celular. Las células LNCaP se sembraron en placas de 6 pocillos (2,5 x 10⁶ células/pocillo) y se trataron con diferentes concentraciones del compuesto 12 durante 72 h. Tras abundante lavado con PBS, las células se tripsinizaron, seguido por fijación con etanol al 80 % enfriado en hielo a 4 °C durante la noche. A continuación, las células se centrifugaron durante 5 min a 1500 X g a temperatura ambiente, y se tiñeron con yoduro de propidio (50 µg/ml) y RNasa A (100 unidades/ml) en PBS. Las distribuciones de fase del ciclo celular se determinaron en un citómetro de flujo FACScort y se analizaron con el programa ModFitLT V3.0.

RT-PCR e inmunotransferencia. Las células LNCaP se cultivaron en frascos T25 a una densidad inicial de 1 x 10⁶ células/frasco. Tras exposición a diferentes compuestos en las condiciones indicadas, las células se sometieron a aislamiento del ARN total usando un mini-kit RNeasy (QIAGEN, Valencia, CA). Las concentraciones de ARN se determinaron midiendo la absorción a 260 nm en un espectrofotómetro. Alícuotas de 6 µg de ARN total de cada muestra se transcribieron de forma inversa en ADNc utilizando un kit de transcripción inversa Omniscript (QIAGEN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante utilizando cebadores adecuados.

Los productos de la reacción de la PCR se separaron electroforéticamente en geles de agarosa al 1,5 %. Para la inmunotransferencia, los extractos de proteína se prepararon según el reactivo de extracción para proteínas de mamífero M-PER (Pierce, Rockford, IL) al que se había añadido recientemente fosfatasa al 1 % y cócteles inhibidores de proteasas (Calbiochem) seguido por centrifugación a 13,000 x g durante 10 min. El sobrenadante se cosechó y se determinó la concentración de proteínas mediante reactivo de ensayo de proteínas (Bio-Rad, CA). Los extractos de proteína se suspendieron a continuación en tampón de muestra 2x SDS, y se sometieron a geles de

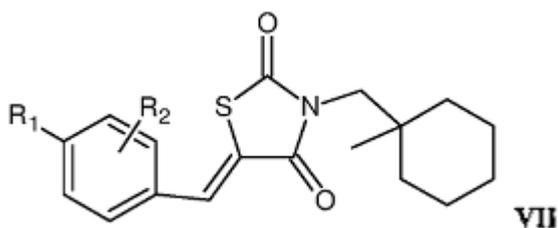
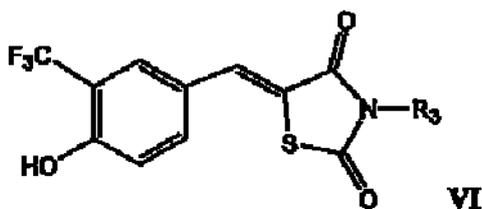
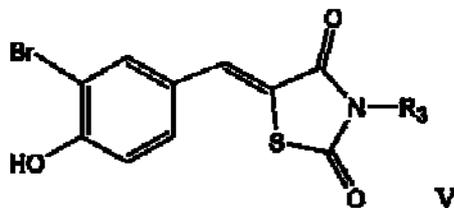
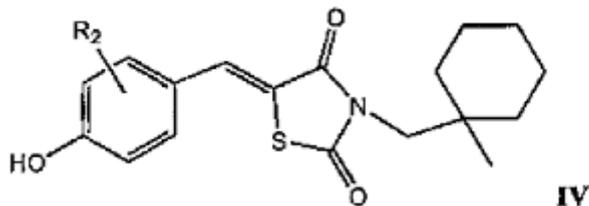
5 poliacrilamida-SDS al 10 %. Tras la electroforesis, las proteínas se transfirieron a membranas de nitrocelulosa usando una célula de transferencia semiseca. La membrana con la inmunotransferencia se lavó dos veces con suero salino tamponado con Tris que contenía Tween 20 al 0,1 % (TBST). Tras el bloqueo con TBST que contenía un 5 % de leche desnatada durante 1 h, la membrana se incubó con anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra RA (Santa Cruz) o contra la β -actina (MP Biomedicals) (diluido 1:1000) en TBST con leche descremada al 1 % a 4 °C durante la noche. Tras la incubación con el anticuerpo primario, la membrana se lavó tres veces con TBST durante un total de 30 min, seguido por incubación con IgG de cabra dirigido contra ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (diluido 1:2500) durante 1 h a temperatura ambiente. Después de tres lavados abundantes con TBST durante un total de 30 min, las inmunotransferencias se visualizaron mediante quimioluminiscencia potenciada.

10 **Análisis inmunocitoquímico.** Las células se sembraron sobre cubreobjetos en placas de 6 pocillos ($2,5 \times 10^5$ células/pocillo) durante 24 h seguido por exposición al compuesto **12** $5 \mu\text{M}$ durante 48 h más. Tras abundante lavado con PBS, las células se fijaron y se permeabilizaron con PBS que contenía Tritón X-100 al 0,1 % durante 1 h, y a continuación se incubaron con anticuerpo dirigido contra AR (diluido 1:100) en PBS que contenía Tritón X-100 al 0,1 %, albúmina de suero bovino al 0,2 %, PMSF 0,5 mM, y DTT 1 mM a temperatura ambiente durante 12 h seguido por Ig de cabra dirigido contra ratón conjugado con Alexa Fluor 488 (1:100; Molecular Probes) durante 2 h. La contratinción nuclear se llevó a cabo por montaje en medio que contenía 4,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI). Las imágenes inmunocitoquímicamente etiquetadas se observaron en un microscopio Nikon (Eclipse TE300).

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de una cualquiera de las fórmulas IV, V, VI o VII:

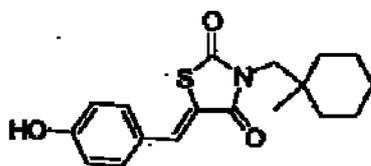


donde:

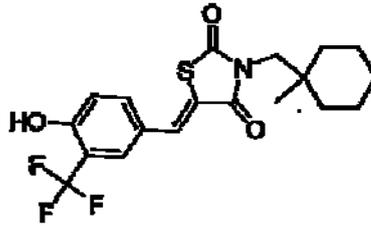
- 10 R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, halo, hidroxialquilo, alquilmetoxi, cicloalquilmetoxi y arilmetoxi;
- R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino, metoxi, etoxi, nitro, fenilo, dialquilo, dihalo, trifluorometilo e hidroxilo; y
- 15 R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo cíclico y arilmetoxi, o un derivado, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

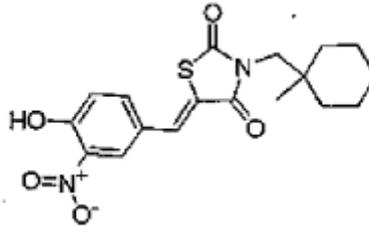
- 20 a. 5-(4-Hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



- b. 5-(4-Hidroxi-3-trifluorometil-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

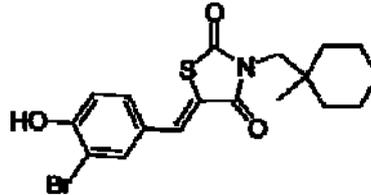


c. 5-(4-Hidroxi-3-nitro-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

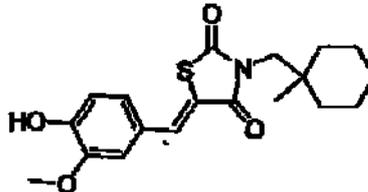


5

d. 5-(3-Bromo-4-Hidroxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

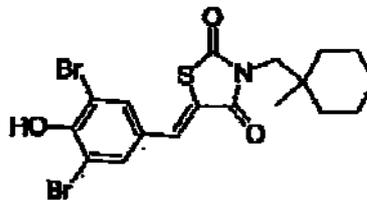


e. 5-(4-Hidroxi-3-metoxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



10

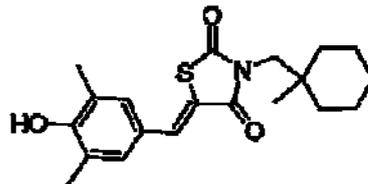
f. 5-(3,5-Dibromo-4-Hidroxi-3-metoxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



y

15

g. 5-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

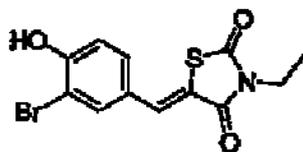


o un derivado, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

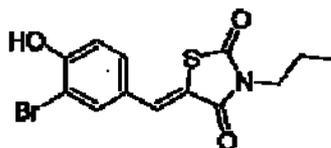
20

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

a. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-etil-tiazolidina-2,4-diona

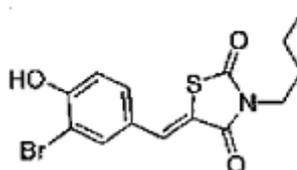


b. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-propil-tiazolidina-2,4-diona

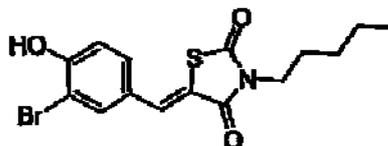


5

c. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-butil-tiazolidina-2,4-diona

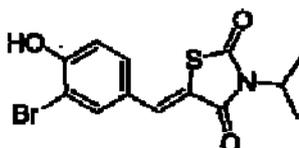


d. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-pentil-tiazolidina-2,4-diona



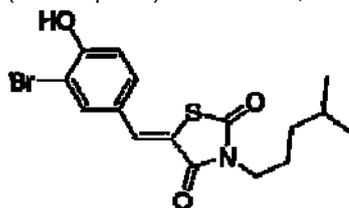
10

e. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-isopropil-tiazolidina-2,4-diona

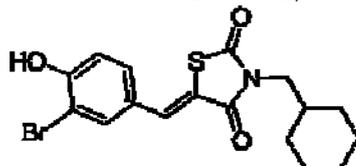


15

f. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(4-metil-pentil)-tiazolidina-2,4-diona

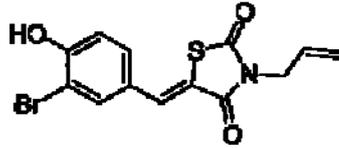


g. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-ciclohexilmetil-tiazolidina-2,4-diona

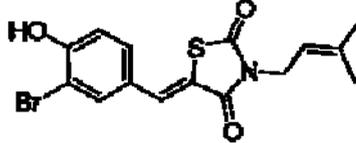


20

h. 3-Alil-5-(3-bromo-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona

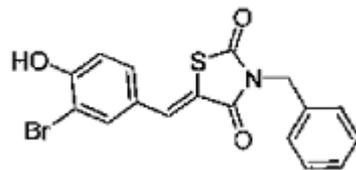


i. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(3-metil-but-2-enyl)-tiazolidina-2,4-diona

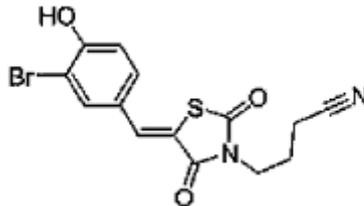


5

j. 3-Bencil-5-(3-bromo-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona

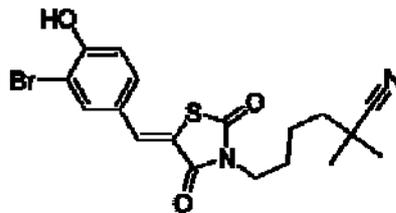


k. 4-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-butironitrilo



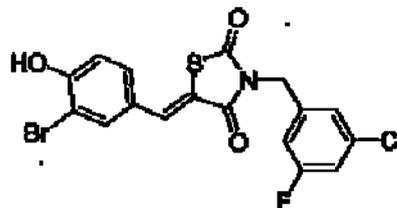
10

l. 6-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-2,2-dimetilhexanonitrilo



y

m. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencil)-tiazolidina-2,4-diona



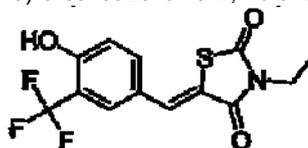
15

o un derivado, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

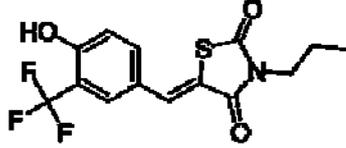
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

20

a. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-etil-tiazolidina-2,4-diona

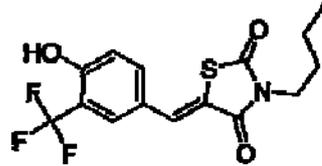


b. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-propil-tiazolidina-2,4-diona

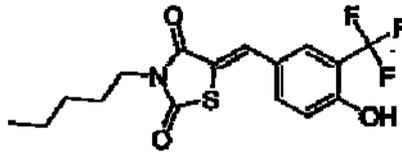


5

c. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-butil-tiazolidina-2,4-diona

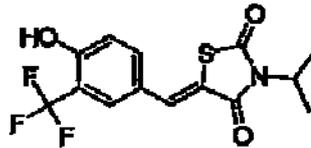


d. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-pentil-tiazolidina-2,4-diona

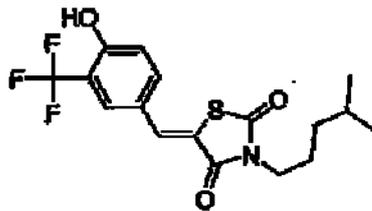


10

e. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-isopropil-tiazolidina-2,4-diona

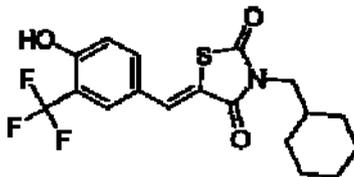


f. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(4-metil-pentil)-tiazolidina-2,4-diona



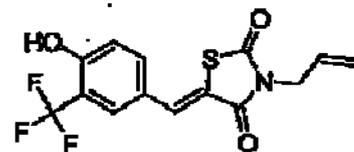
15

g. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-ciclohexilmetil-tiazolidina-2,4-diona

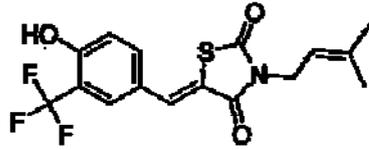


20

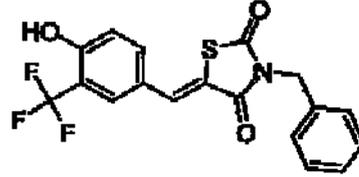
h. 3-Alil-5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona



i. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(3-metil-but-2-enil)-tiazolidina-2,4-diona

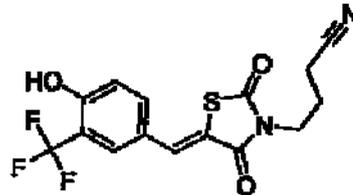


j. 3-Bencil-5-(3-Trifluorometil-4-hydroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona

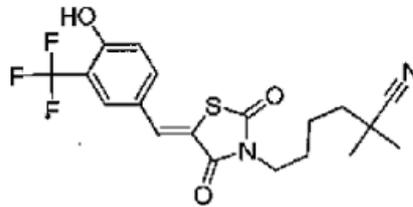


5

k. 4-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-butironitrilo



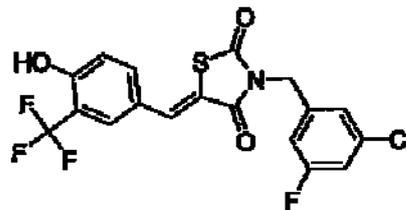
l. 6-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-2,2-dimetil-hexanenitrilo



10

y

m. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(3-cloro-5-fluoro-bencil)-tiazolidina-2,4-diona

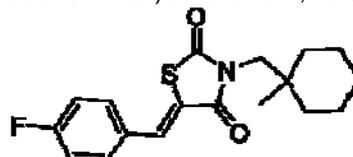


15

o un derivado, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

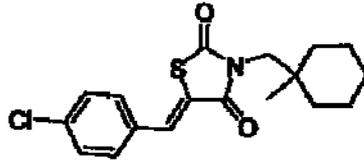
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

a. 5-(4-Fluoro-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

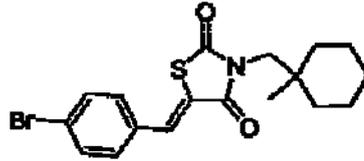


20

b. 5-(4-Cloro-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

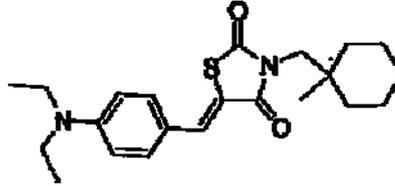


c. 5-(4-Bromo-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

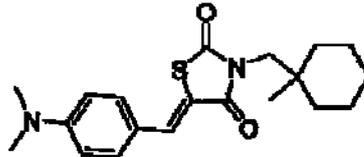


5

d. 5-(4-Dietilamino-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



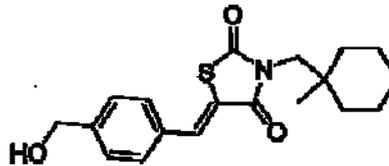
e. 5-(4-Dimetilamino-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



10

y

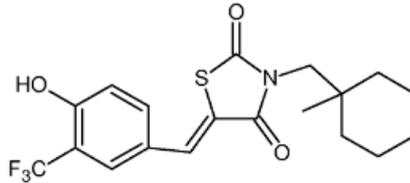
f. 5-(4-Hidroximetil-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



15

o un derivado, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

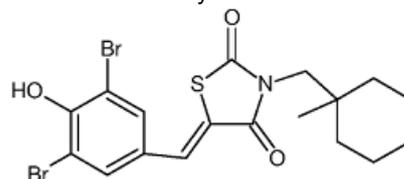
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



j

20

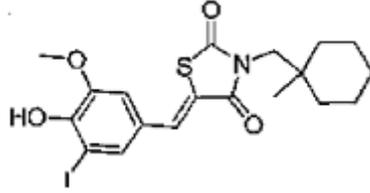
y



o un derivado, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

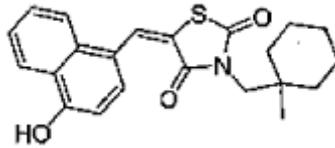
7. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

a. 5-(4-Hidroxi-3-yodo-5-metoxi-bencilideno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona.



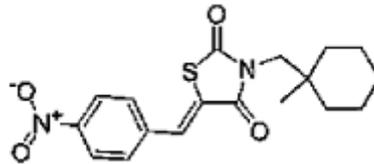
5

b. 5-(4-Hidroxi-naftalen-1-ilmetileno)-3-(1-metil-ciclohexilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

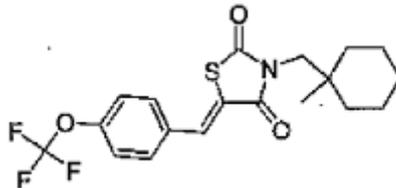


10

c. 3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-5-(4-nitro-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona

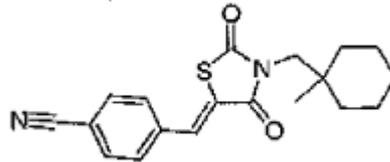


d. 3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona

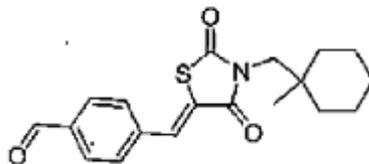


15

e. 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzonitrilo

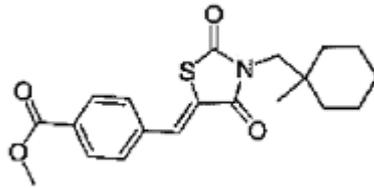


f. 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzaldehído

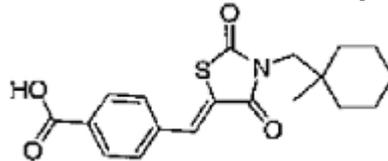


20

g. Éster metílico del ácido 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzoico

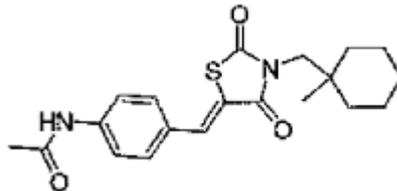


h. Ácido 4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-benzoico



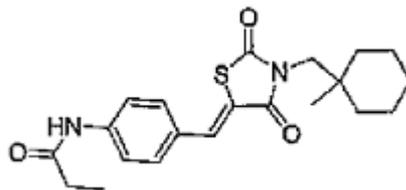
5

i. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-acetamida

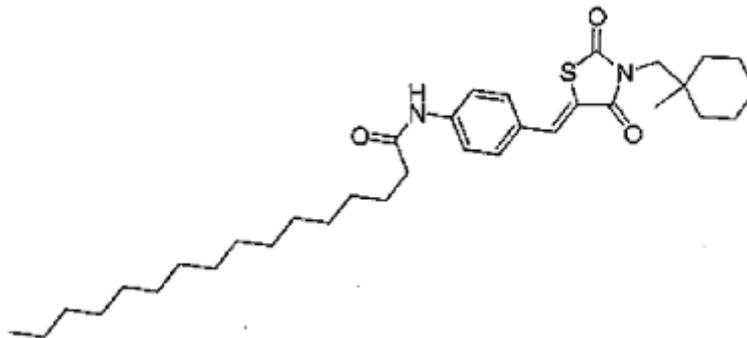


10

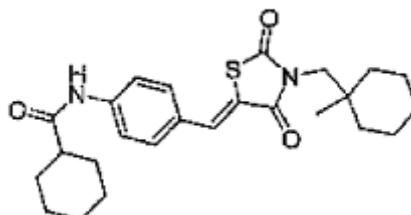
j. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-propionamida



k. {4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-amida del ácido hexadecanoico

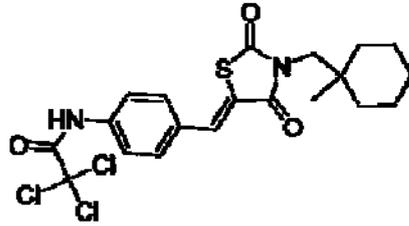


l. {4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxotiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico



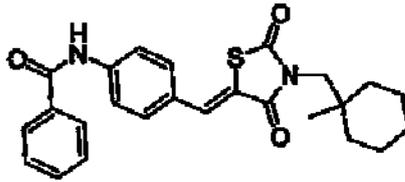
15

m. 2,2,2-Tricloro-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-acetamida

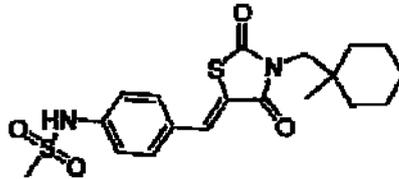


5

n. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-benzamida

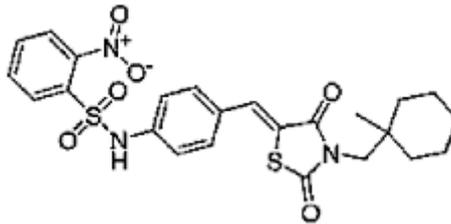


o. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-metanosulfonamida



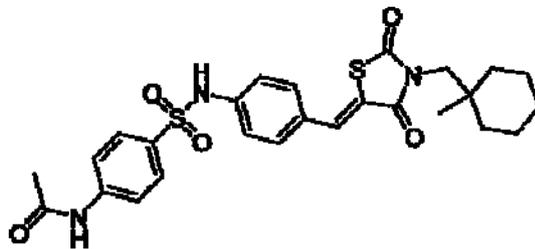
10

p. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-2-nitro-bencenosulfonamida

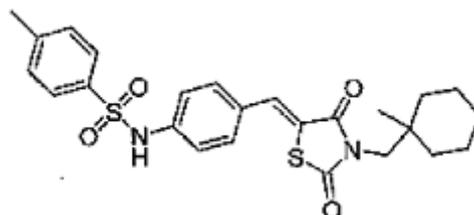


15

q. N-(4-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenilsulfamoil}-fenil)-acetamida

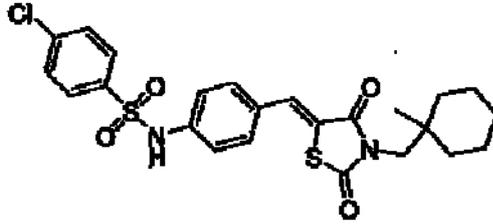


r. 4-Metil-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-bencenosulfonamida

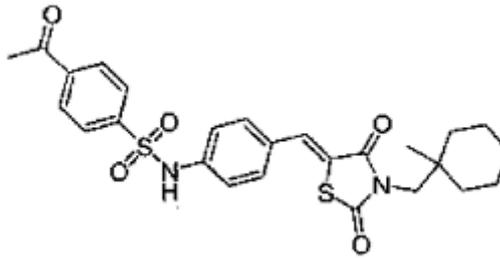


20

s. 4-Cloro-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-bencenosulfonamida

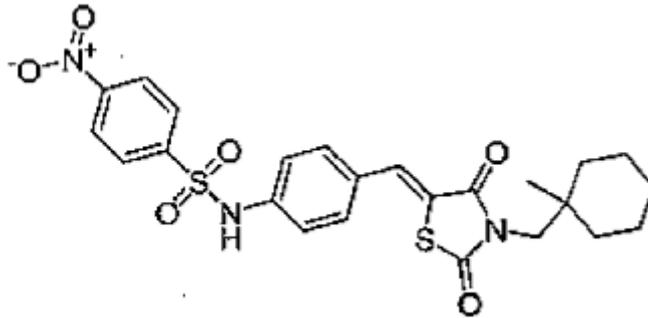


t. 4-(Z)-Acetil-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-bencenosulfonamida

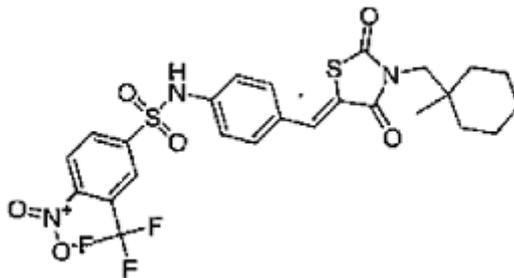


5

u. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-4-nitro-bencenosulfonamida

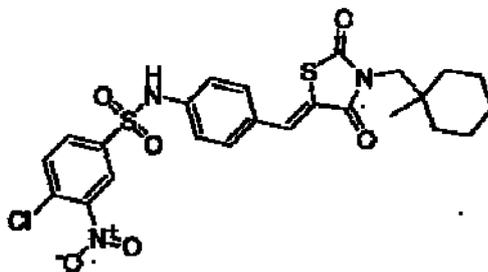


v. N-{4-[3-(1-Metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-4-nitro-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

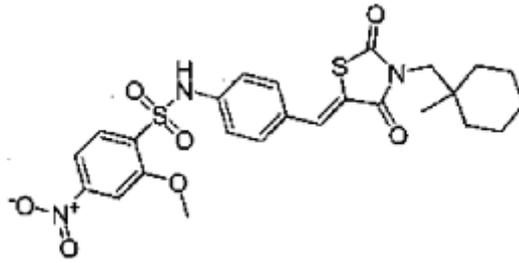


10

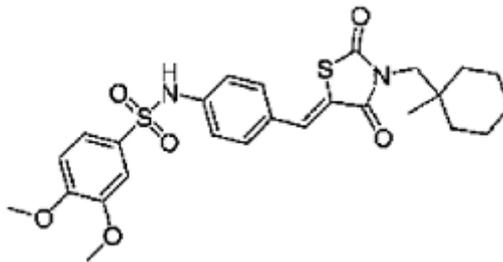
w. 4-Cloro-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-3-nitro-bencenosulfonamida



x. 2-Metoxi-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-4-nitro-bencenosulfonamida



5 e y. 3, 4-Dimetoxi-N-{4-[3-(1-metil-ciclohexilmetil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenil}-bencenosulfonamida

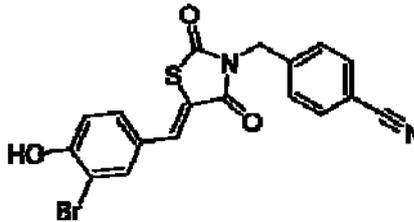


o un derivado, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

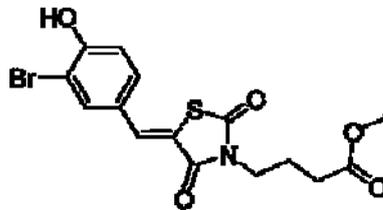
8. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

a. 4-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil]-benzonitrilo



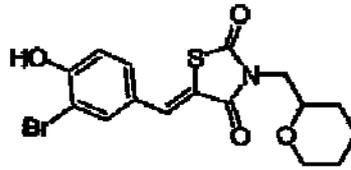
15

b. Éster etílico del ácido 4-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-butírico



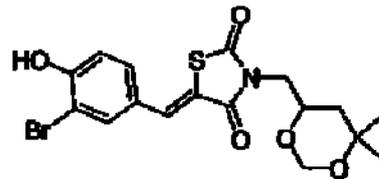
20

c. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(tetrahydro-piran-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



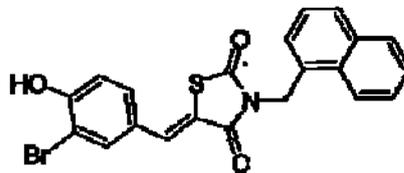
d. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(6,6-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

5

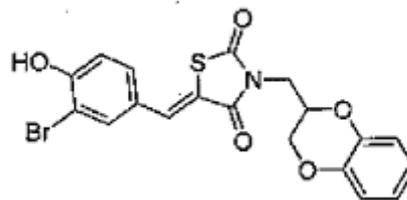


e. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-naftalen-1-ilmetil-tiazolidina-2,4-diona

10

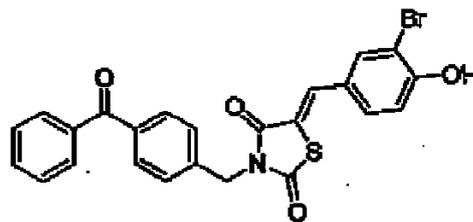


f. 5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona



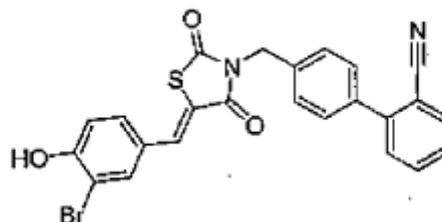
g. 3-(4-Benzoil-bencil)-5-(3-bromo-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona

15

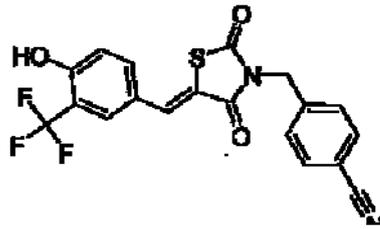


h. 4'-[5-(3-Bromo-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil]-bifenil-2-carbonitrilo

20

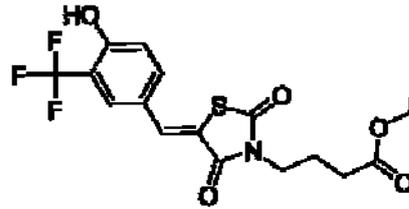


i. 4-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil]-benzonitrilo



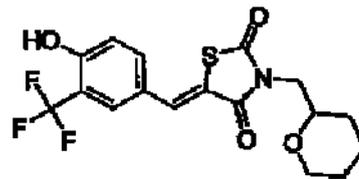
j. Éster etílico del ácido 4-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-il]-butírico

5



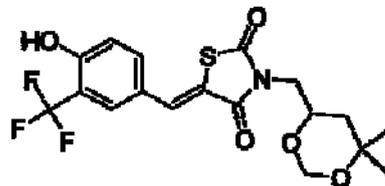
k. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

10



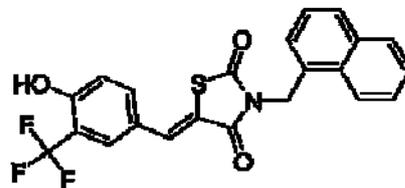
l. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(6,6-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

15

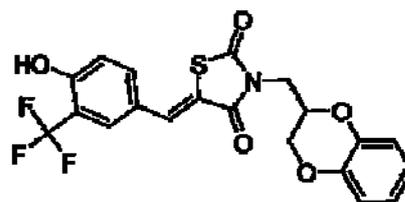


m. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-naftalen-1-ilmetil-tiazolidina-2,4-diona

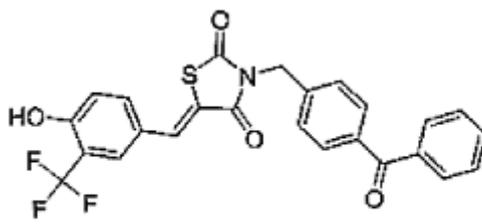
20



n. 5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-tiazolidina-2,4-diona

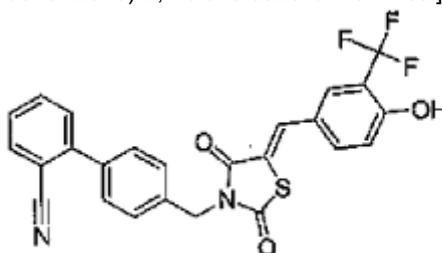


o. 3-(4-Benzoil-bencil)-5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-tiazolidina-2,4-diona



y

p. 4'-[5-(3-Trifluorometil-4-hidroxi-bencilideno)-2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilmetil]-bifenil-2-carbonitrilo



5

o un derivado, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar en un método para tratar, inhibir o retrasar el inicio de un cáncer en un sujeto necesitado de tratamiento, donde el cáncer **se caracteriza por** una excesiva expresión de Sp1, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, linfoma y cáncer de mama.

11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el cáncer es cáncer de próstata, por ejemplo cáncer de próstata refractario a hormonas (HRPC).

12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para su uso en un método para tratar, inhibir o retrasar el inicio de un cáncer en un sujeto necesitado de tratamiento, donde el cáncer **se caracteriza por** una excesiva expresión de Sp1, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, linfoma y cáncer de mama.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde el cáncer es cáncer de próstata, por ejemplo cáncer de próstata refractario a hormonas (HRPC).

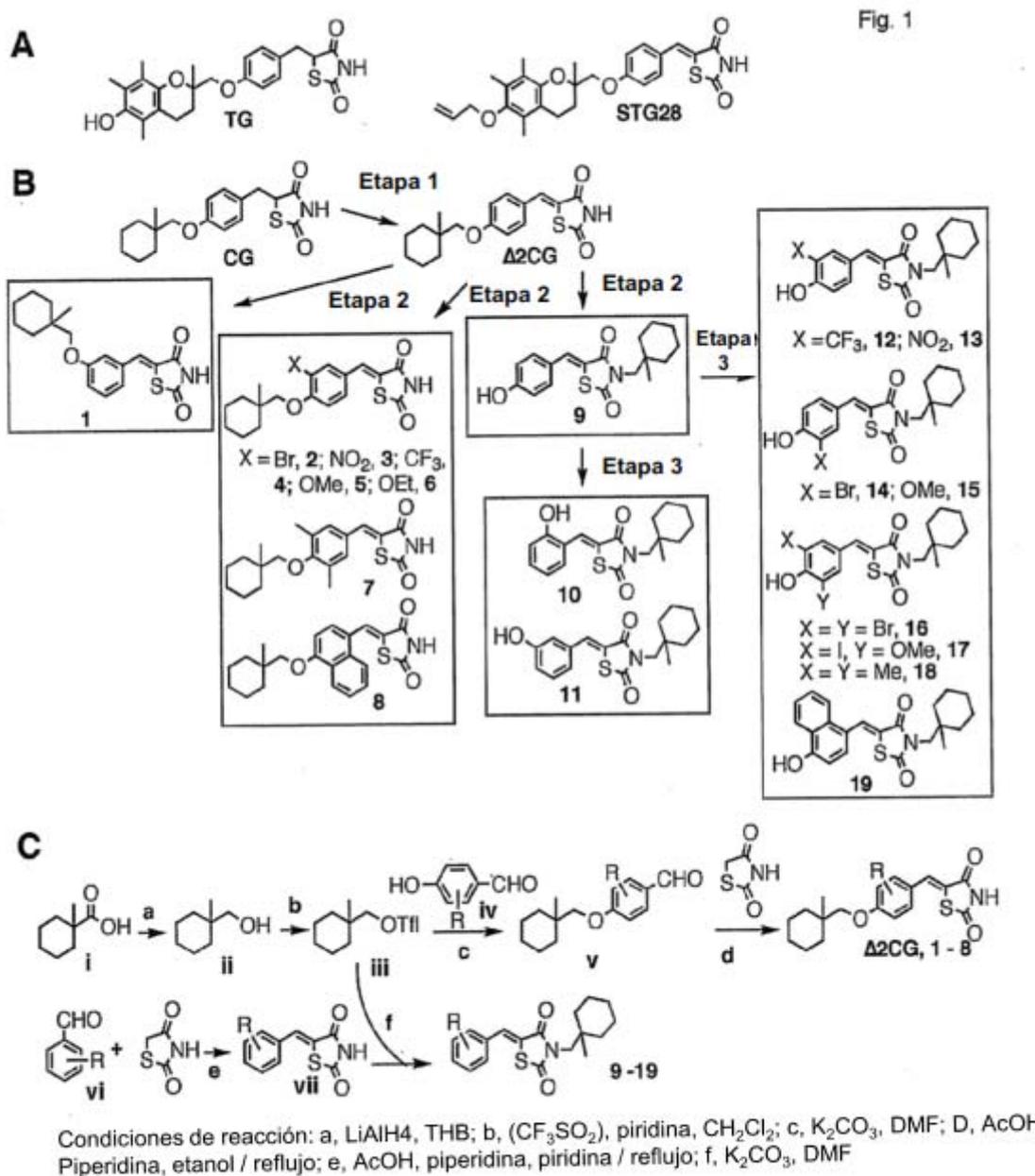


Figura 1

Fig. 2

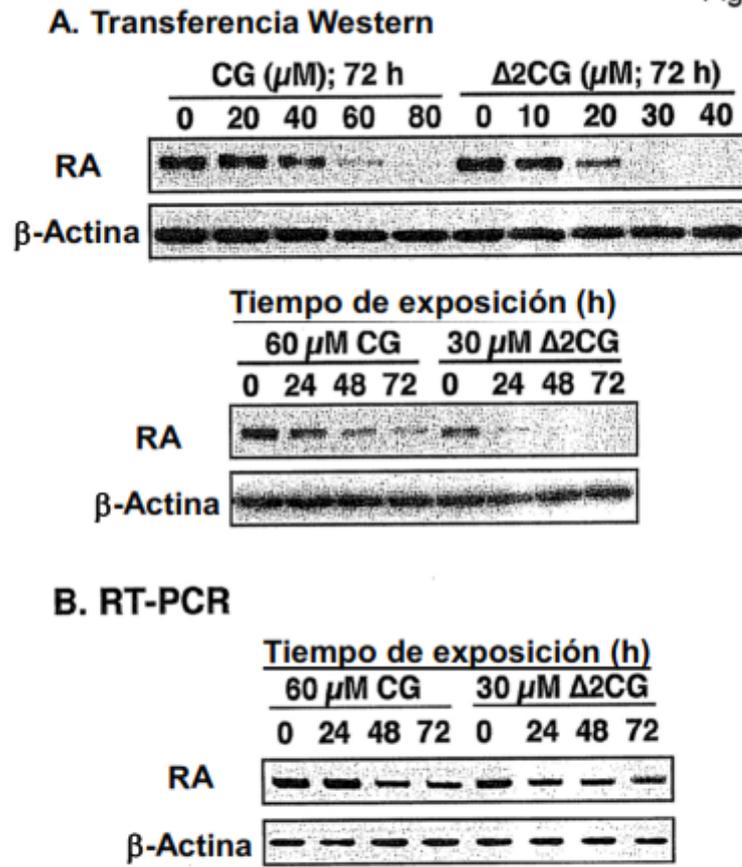


Figura 2

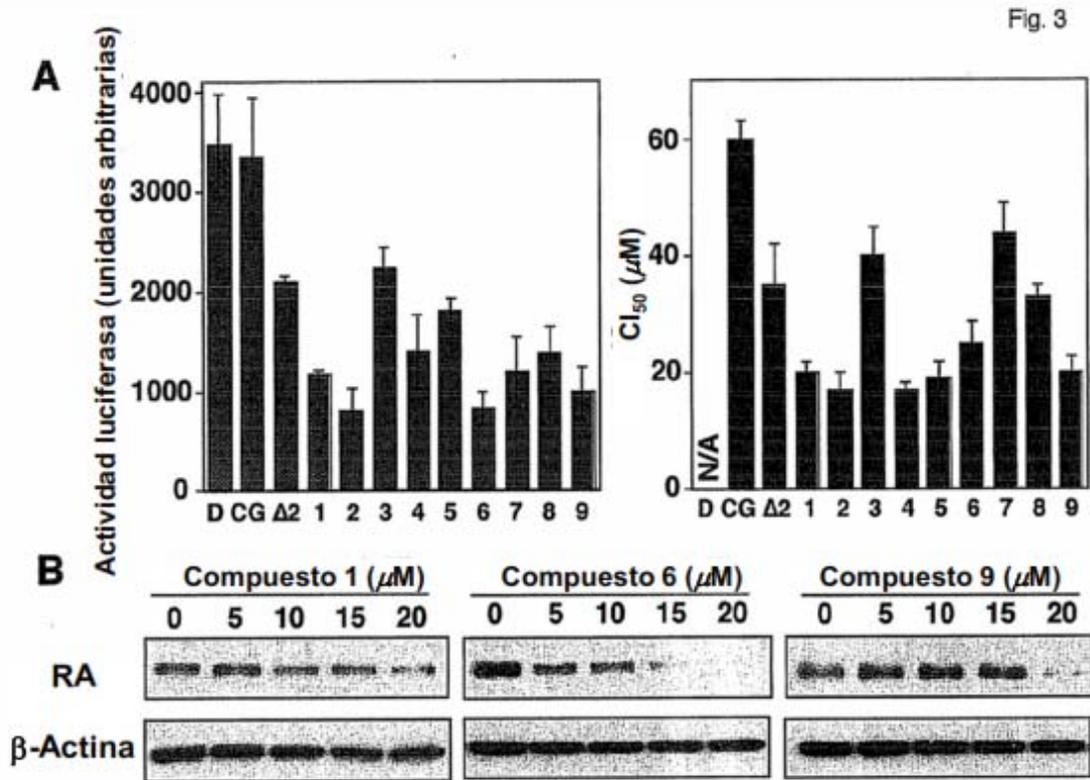


Figura 3

Fig. 4

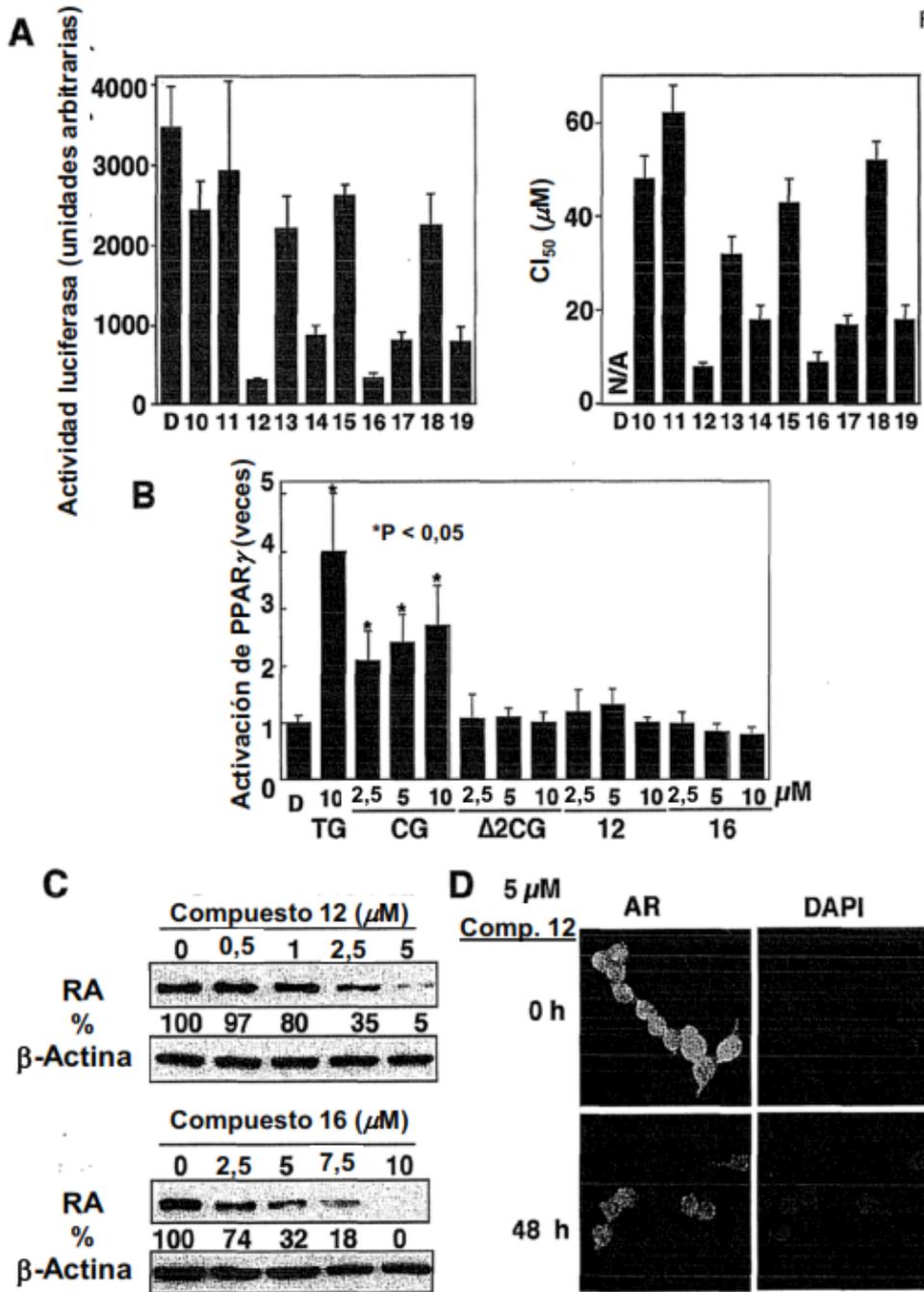


Figura 4

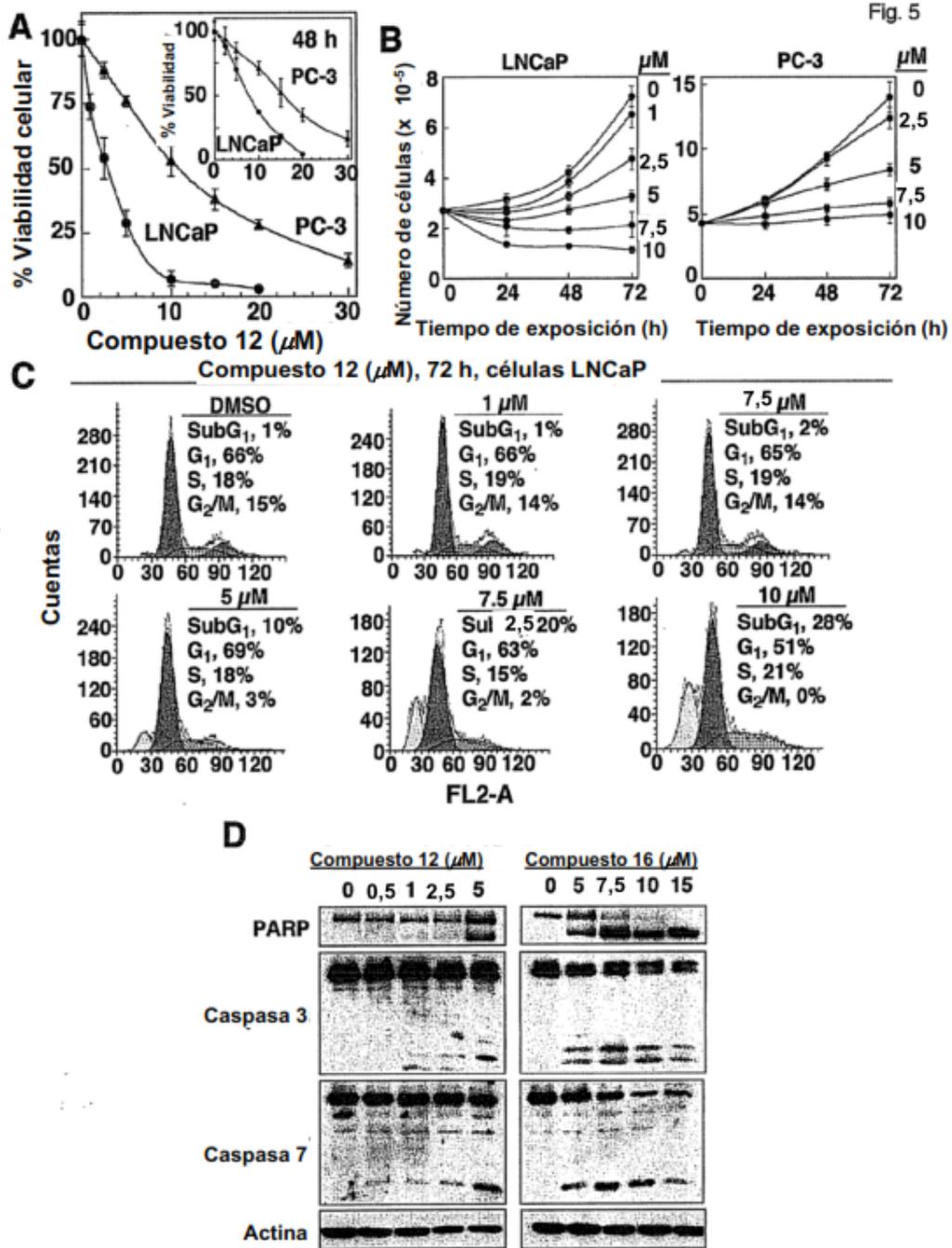


Figura 5

Fig. 6

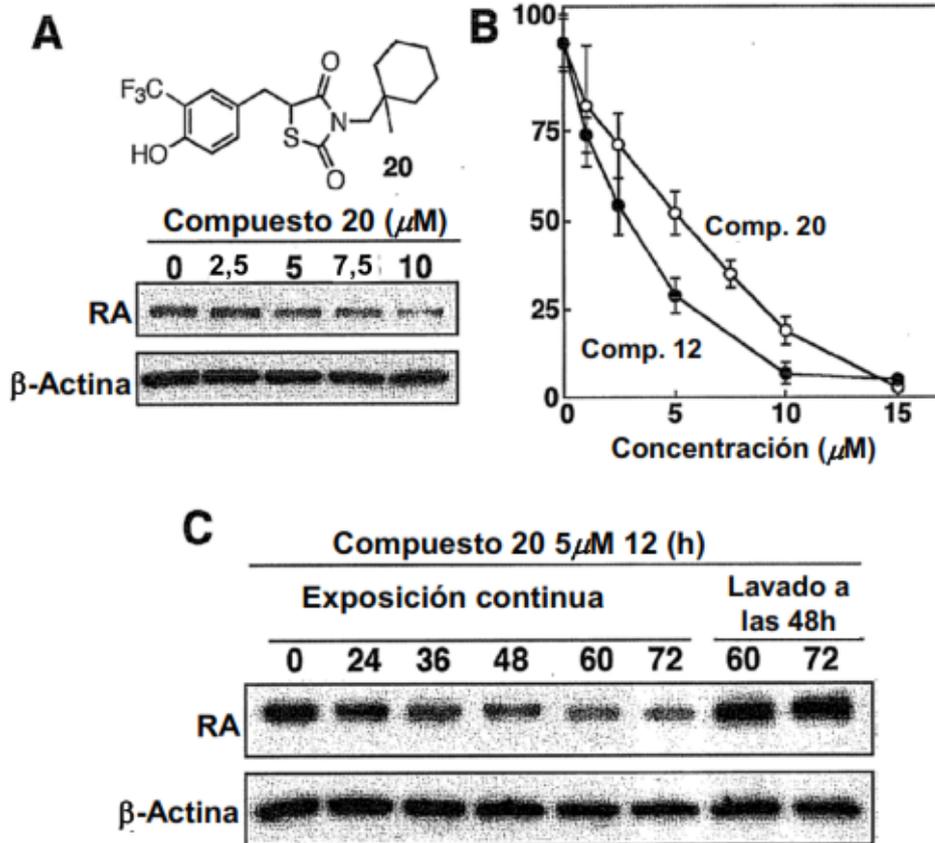


Figura 6