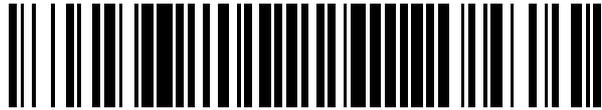


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 017**

51 Int. Cl.:

**C07C 255/58** (2006.01)

**A61K 31/275** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2005 E 05730067 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 1725522**

54 Título: **Derivados de anilina como moduladores selectivos de los receptores de andrógenos**

30 Prioridad:

**03.03.2004 US 549794 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.11.2014**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
Corporation Service Company, 2711 Centreville  
Road, Suite 400  
Wilmington, Delaware 19808 , US**

72 Inventor/es:

**TURNBULL, PHILLIP, STEWART;  
CADILLA, RODOLFO;  
COWAN, DAVID, JOHN;  
LARKIN, ANDREW, LAMONT;  
KALDOR, ISTVAN y  
STEWART, EUGENE, LEE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 523 017 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

Derivados de anilina como moduladores selectivos de los receptores de andrógenos

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a compuestos no esteroideos que son moduladores de receptores de andrógenos, glucocorticoides, mineralocorticoides y progesterona, y también a los métodos para la elaboración y el uso de tales compuestos.

**Antecedentes de la invención**

10 Los receptores nucleares son una clase de moduladores de la expresión génica estructuralmente relacionados que actúan como factores de transcripción dependientes de ligandos (R.M. Evans, Science 240, 889 (1988)). Los receptores de esteroides, a saber el receptor de andrógenos, el receptor de estrógenos, el receptor de mineralocorticoides y el receptor de progesterona representan una subclase de la superfamilia de receptores nucleares. Los ligandos de receptores nucleares en esta subclase ejercen sus efectos uniéndose a un receptor de hormona esteroidea intracelular. Después de que el complejo receptor-ligando se traslade hasta el núcleo de la célula, el complejo se une a puntos de reconocimiento sobre el ADN, lo que permite la modulación de ciertos genes.

15 Ciertas sustancias han mostrado la capacidad de exhibir su actividad biológica de un modo "selectivo para un tejido". En otras palabras, la selectividad para un tejido permite que un ligando de receptor nuclear funcione como un agonista en algunos tejidos, mientras que no tienen efecto o incluso tienen un efecto antagonista en otros tejidos. Se le ha dado a estas moléculas el término "modulador de receptor selectivo" (SRM, por sus siglas en inglés). Un compuesto sintético que se une a un receptor intracelular e imita los efectos de la hormona natural se denomina un agonista. Un compuesto que inhibe el efecto de la hormona natural se llama un antagonista. El término "moduladores" se refiere a compuestos que tienen un espectro de actividades que varían de agonismo completo a agonismo parcial a antagonismo completo. No se entiende completamente la base molecular de esta actividad selectiva para un tejido. Sin limitarse a ninguna explicación particular, los ligandos particulares ponen a los receptores nucleares en diferentes estados de conformación. Estos estados dictan la capacidad de coactivadores, correpresores y otras proteínas para ser incorporadas por el receptor nuclear ("NR", por sus siglas en inglés). Los ensamblajes únicos cofactor-NR son los factores de transcripción génica que se cree que modulan los efectos selectivos para un tejido.

20 Los efectos mediados por ligandos a través de la acción de receptores nucleares no se limitan al mecanismo genotrópico clásico esbozado anteriormente. Se cree que algo, si no la totalidad, de la separación de los efectos anabólicos y homeostáticos generales procedentes de la estimulación de tejidos sexuales se puede explicar mediante una capacidad particular de los ligandos para potenciar rutas no genotrópicas. Un ejemplo de la inducción de receptores nucleares con ligandos de rutas no genotrópicas se encuentra en el trabajo de S. C. Manolagas et al., Cell, 104, 719-730. Se muestra que la acción de un NR de esteroide sexual sobre los osteoblastos y otros tipos de células implica la ruta de señalización de Src/Shc/ERK. Esta actividad está mediada a través del dominio de unión a ligandos del receptor nuclear de esteroide sexual solo. El dominio de unión a ADN de NR no se requiere para atenuar la apoptosis inducida por etopósido en células HeLa. Un NR que carezca del dominio de unión a ADN no puede funcionar del modo clásico, actuando como un factor de transcripción.

25 Se sabe que los ligandos esteroideos de receptores nucleares representan papeles importantes en la salud tanto de los hombres como de las mujeres. Con respecto a la salud de los hombres, la testosterona (T) y la dihidrotestosterona (DHT), por ejemplo, son ligandos esteroideos endógenos para el receptor de andrógenos que probablemente representan un papel en todos los tipos de tejido encontrados en el cuerpo del mamífero. Durante el desarrollo del feto, los andrógenos representan un papel en la diferenciación sexual y el desarrollo de los órganos sexuales masculinos. Además, el desarrollo sexual está mediado por andrógenos durante la pubertad. Los andrógenos representan diversos papeles en el adulto, incluyendo la estimulación y el mantenimiento de órganos sexuales masculinos secundarios y el mantenimiento del sistema musculoesquelético. La función cognitiva, la sexualidad, la agresividad y el estado de ánimo son algunos de los aspectos conductuales mediados por andrógenos. Los andrógenos afectan a la piel, los huesos y el músculo esquelético, así como a los lípidos sanguíneos y las células sanguíneas.

30 El estudio de la acción de los andrógenos y la disfunción reproductora masculina continúa expandiéndose significativamente. De hecho, sólo recientemente la definición de un estado de enfermedad se ha asociado con cambios normales que se producen en hombres maduros. Este síndrome, denominado previamente andropausia, se ha descrito más recientemente como deficiencia de andrógenos en el hombre maduro o "ADAM" (A. Morales y J. L. Tenover, Urologic Clinics of North America (nov. 2002) 29(4) 975). El comienzo de la ADAM es impredecible y sus manifestaciones son sutiles y variables. Las manifestaciones clínicas de la ADAM incluyen fatiga, depresión, libido disminuida, disfunción eréctil así como cambios en la capacidad intelectual y el estado de ánimo.

35 La información publicada indica que la androterapia reconstitutiva (ART, por sus siglas en inglés) en los hombres puede tener beneficios con respecto a la mejora de parámetros de composición corporales (p. ej. densidad ósea, masa

muscular creciente y fuerza) así como mejorar la libido y el estado de ánimo en algunos hombres. Por lo tanto, los andrólogos y otros especialistas están usando cada vez más la ART para el tratamiento de los síntomas de la ADAM - aunque se debe tener precaución dados los efectos potenciales de los andrógenos, como testosterona. No obstante, hay una base científica y una evidencia crecientes de la deficiencia de andrógenos y el tratamiento en hombres maduros. Terapias ART basadas en testosterona actuales incluyen inyecciones, parches cutáneos, formulaciones basadas en gel y preparaciones orales. Todas estas terapias son algo eficaces en el tratamiento de la ADAM, pero, debido a las drásticas fluctuaciones en los niveles plasmáticos de T después del tratamiento, el éxito con estas terapias ha sido variable.

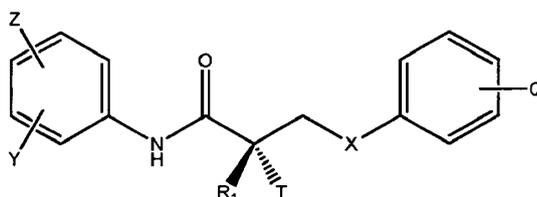
Los productos reconstitutivos de testosterona, tales como AndroGel® (gel de testosterona al 1% CIII, comercializado por Solvay Pharmaceuticals) están surgiendo como un tratamiento de elección entre los médicos. Sin embargo, tales productos no imitan correctamente los niveles de testosterona fisiológicos y tienen efectos secundarios potenciales incluyendo la exacerbación de apnea del sueño, policitemia y/o ginecomastia preexistentes. Por otra parte, los efectos secundarios a largo plazo sobre órganos elegidos tales como la próstata o el sistema cardiovascular todavía tienen que ser elucidados. De forma importante, los efectos carcinogénicos potenciales de la testosterona sobre la próstata impiden que muchos médicos la prescriban a hombres ancianos (es decir edad > 60 años) que, irónicamente, son los que más se benefician del tratamiento. Además, todas las opciones de tratamiento existentes tienen problemas fundamentales con sus mecanismos de aporte. La necesidad de un nuevo modulador de receptor de andrógeno selectivo (SARM) se obvia por el perfil de efectos secundarios potenciales manifestado en los tratamientos convencionales. Un SARM tendría idealmente todos los efectos beneficiosos de los andrógenos endógenos, mientras que evitaría los órganos sexuales secundarios, específicamente la próstata.

Con respecto a la salud femenina, la progesterona, el ligando endógeno para el receptor de progesterona ("PR", por sus siglas en inglés), representa un papel importante en la reproducción femenina durante diversas fases del ciclo ovárico y durante el embarazo. Entre otras cosas la progesterona prepara al endometrio para la implantación, regula el proceso de implantación y ayuda a mantener el embarazo. El uso terapéutico de versiones sintéticas de progesterona (progestinas) proviene de la capacidad de la progesterona para regular la proliferación endometrial. De hecho, las progestinas se incluyen como parte de la hormoterapia reconstitutiva ("HRT", por sus siglas en inglés) en mujeres para reducir la incidencia de la endometriosis. Desgraciadamente, la eficacia de la terapia está mitigada por perfiles de efectos secundarios no deseados. La terapia crónica con progestina o los regímenes reconstitutivos de estrógenos continuos a menudo se asocian con un incremento de hemorragias. Los efectos estimulantes excesivos sobre la vasculatura endometrial pueden dar como resultado proliferación y fragilidad.

Los compuestos que modulan los efectos de progesterona que se une a PR se creen útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de la endometriosis y procesos fibroides uterinos. Los antagonistas de receptores de progesterona tales como mifepristona, también conocida como RU-486, y otros moduladores de PR pueden inhibir la proliferación endometrial a altas concentraciones de estradiol en primates. Datos clínicos en seres humanos con mifepristona apoyan la eficacia de un antagonista de PR en la endometriosis (D. R. Grow et. al., J. Clin. Endocrin. Metab. 1996, 81). A pesar del entusiasmo por su uso, RU-486 también actúa como un potente ligando para el receptor de glucocorticoides ("GR", por sus siglas en inglés). Esta reactividad cruzada con el GR está asociada con desequilibrios homeostáticos.

Así, los moduladores de hormonas esteroideas nucleares que son altamente específicos para un receptor podrían ofrecer un mayor beneficio con menos efectos secundarios en el tratamiento de enfermedades sensibles a hormonas relacionadas tanto con mujeres como con hombres.

US2002/0099096 (Eitan, Pearl, Latzer & CoheN-Zedek) se refiere a un compuesto modulador de un receptor de andrógeno selectivo que tiene actividad androgénica y anabólica in vivo selectiva para un tejido de un ligando no esteroideo para el receptor de andrógeno que tiene la estructura:



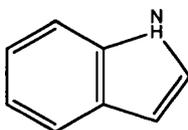
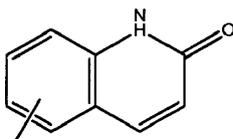
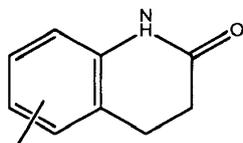
en la que X es un O, CH<sub>2</sub>, NH, Se, PR o NR;

Z es NO<sub>2</sub>, CN, COR, COOH o CONHR;

Y es I, CF<sub>3</sub> Br, Cl o SnR<sub>3</sub>;

Q es alquilo, halógeno, NR<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, NHSCF<sub>3</sub>, NHCSR, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R o COR, OCOR, OSO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>R o SR en donde R es un

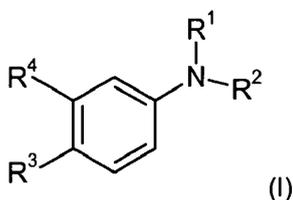
alquilo, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, halo, alquenilo o hidroxilo; o Q junto con el anillo bencénico al que está ligado es un sistema de anillos condensados representado por la estructura A, B o C:



- 5 R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y  
 T es OH o -NHCOCH<sub>3</sub> o NHCOR en donde R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, halo, alquenilo o hidroxilo.

**Compendio de la invención**

- 10 La presente invención incluye compuestos de fórmula (I):



incluyendo sus sales y solvatos, en donde

- R<sup>1</sup> es -(Q<sup>1</sup>)<sub>x</sub>-R<sup>5</sup>;  
 Q<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 15 x es 0 o 1;  
 R<sup>5</sup> es -CF<sub>3</sub> o ciclopropilo;  
 R<sup>2</sup> es -(Q<sup>3</sup>)-(Q<sup>4</sup>)-R<sup>6</sup> o -(Q<sup>3</sup>)-CN;  
 Q<sup>3</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 Q<sup>4</sup> es -C(O)-, -C(S)- o -C(NR<sup>7</sup>)-;  
 20 R<sup>7</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenoxi, benciloxi o -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>);  
 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente H, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -(Q<sup>5</sup>)<sub>y</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>) o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se combinan con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que puede contener heteroátomos adicionales y puede  
 25 contener uno o más grados de insaturación;  
 Q<sup>5</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

y es 0 o 1;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> es -CN, -NO<sub>2</sub> o halógeno; y

5 R<sup>4</sup> es -CN, -NO<sub>2</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, alquiniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, naftilo, fenoxi o benciloxi.

En realizaciones particulares, el alqueniilo es alqueniilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, el haloalquilo es -CF<sub>3</sub> y el cicloalquilo es ciclopropilo.

En una realización, preferiblemente, el alqueniilo es un alqueniilo ramificado. Por ejemplo, una realización preferida incluye cuando el alqueniilo es -CH(CH<sub>3</sub>)- o -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

Preferiblemente, R<sup>3</sup> es -CN.

10 Preferiblemente, R<sup>4</sup> es halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -CN o alquilo C<sub>1-6</sub>. Preferiblemente, R<sup>4</sup> es haloalquilo C<sub>1-6</sub>. Más preferiblemente, R<sup>4</sup> es -CF<sub>3</sub>.

Preferiblemente, Q<sup>1</sup> es metileno.

Preferiblemente, Q<sup>3</sup> es metileno.

Preferiblemente, Q<sup>4</sup> es -C(O)-.

15 Preferiblemente, R<sup>6</sup> es -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Preferiblemente, R<sup>3</sup> es -CN, R<sup>4</sup> es -CF<sub>3</sub>, Q<sup>1</sup> es metileno, R<sup>5</sup> es -CF<sub>3</sub>, Q<sup>3</sup> es metileno, Q<sup>4</sup> es -C(O)-, R<sup>6</sup> es -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>) y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno H.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto seleccionado de:

*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;

20 *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)glicina;

*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-metilglicinamida;

*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)glicinamida;

*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;

*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina;

25 *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;

*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de metilo;

*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1-metiletilo;

*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;

*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;

30 *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-ciclohexil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;

*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;

2-[4-ciano(2,2,2-trifluoroetil)-3-(trifluorometil)anilino]-*N*-metilacetohidracida;

2-[4-ciano(2,2,2-trifluoroetil)-3-(trifluorometil)anilino]-*N*,*N*'-dimetilacetohidracida;

*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de metilo;

35 *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina;

*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;

*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;

*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;

- $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^1, N^1$ -dimetil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
 ácido 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico;  
 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida;
- 5 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]- $N$ -metilbutanamida;  
 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]- $N$ -etilbutanamida;  
 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]- $N, N$ -dimetilbutanamida;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -etilglicinamida;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^1, N^2$ -bis(ciclopropilmetil)glicinamida;
- 10  $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(ciclopropilmetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(ciclopropilmetil)alanina;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(ciclopropilmetil)alaninamida;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -metilalaninamida;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -etilalaninamida;
- 15  $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1, N^1$ -dimetilalaninamida;  
 4-[[cianometil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
 4-[[1-cianoetil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
 3-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo;  
 4-[[2-cianopropil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 20  $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(2,2-dimetilpropil)glicina;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(2,2-dimetilpropil)glicinamida;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)glicinamida;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -[1-(trifluorometil)propil]glicinamida;  
 $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(3,3,3-trifluoropropil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;
- 25  $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)glicinamida;  
 4-[[cianometil](3,3,3-trifluoropropil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)alaninamida;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^1$ -metil- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)alaninamida;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;
- 30  $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -metil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -etil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;
- 35  $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alanina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;

- $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -metil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -etil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida;  
 5 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]- $N$ -metilbutanamida;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]- $N$ -etilbutanamida;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)glicina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)glicinamida;  
 10  $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -metilglicinamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -etilglicinamida;  
 2-cloro-4-[(cianometil)(ciclopropilmetil)amino]benzoniitrilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)alanina;  
 15  $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)alaninamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -metilalaninamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -etilalaninamida;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
 ácido 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanoico;  
 20 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanamida;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]- $N$ -metilbutanamida;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]- $N$ -etilbutanamida;  
 $N$ -(3,4-dicianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de metilo;  
 $N$ -(3,4-dicianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
 25  $N^2$ -(3,4-dicianofenil)- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 $N^2$ -(3,4-dicianofenil)- $N^1$ -metil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 $N^2$ -(3,4-dicianofenil)- $N^1$ -etil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 $N$ -(3,4-dicianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3,4-dicianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alanina;  
 30  $N^2$ -(3,4-dicianofenil)- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 $N^2$ -(3,4-dicianofenil)- $N^1$ -metil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 $N^2$ -(3,4-dicianofenil)- $N^1$ -etil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
 ácido 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico;  
 35 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida;  
 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]- $N$ -metilbutanamida;

- 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-etilbutanamida;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicina;  
*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)glicinamida;
- 5 *N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metilglicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etilglicinamida;  
4-[(cianometil)(ciclopropilmetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alanina;
- 10 *N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metilalaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etilalaninamida;  
2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
ácido 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoico;  
2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanamida;
- 15 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]-*N*-metilbutanamida;  
and 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]-*N*-etilbutanamida.
- Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto sustancialmente como el definido anteriormente en la presente memoria con referencia a uno cualquiera de los Ejemplos.
- 20 Otro aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para el uso como una sustancia terapéutica activa.
- Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para el uso en el tratamiento o la profilaxis de afecciones o trastornos que responden a la modulación selectiva de receptores de andrógenos.
- 25 Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para el uso en el tratamiento o la profilaxis de osteoporosis, atrofia muscular progresiva, debilidad, enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, cáncer uterino, hiperplasia de próstata, cáncer de próstata, dislipidemia, afecciones vasomotrices menopáusicas, incontinencia urinaria, aterosclerosis, aumento de la libido, depresión, enfermedad fibroide uterina, proliferación de células del músculo liso aórtico, endometriosis o ADAM.
- 30 Otro aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento o la profilaxis de afecciones o trastornos que responden a la modulación selectiva de receptores de andrógenos.
- Otro aspecto de la presente invención incluye usar un compuesto según la presente invención en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento o la profilaxis de osteoporosis, atrofia muscular progresiva, debilidad, enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, cáncer uterino, hiperplasia prostática, cáncer de próstata, dislipidemia, afecciones vasomotrices menopáusicas, incontinencia urinaria, aterosclerosis, aumento de la libido, depresión, enfermedad fibroide uterina, proliferación de células del músculo liso aórtico, endometriosis o ADAM.
- 35 Los compuestos de la presente invención modulan el receptor de andrógenos ("AR"). Ciertos compuestos de la presente invención también modulan la función de otros receptores de hormonas nucleares.
- 40 Más particularmente, la presente invención incluye compuestos que son agonistas selectivos, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del AR. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con AR, por ejemplo, una enfermedad o afección que se previene, se alivia o se cura a través de la modulación de la función o la actividad de AR. Tal modulación se puede aislar dentro de ciertos tejidos o extenderse a través del cuerpo del sujeto que se trata.

Un aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento o la profilaxis de una variedad de trastornos que incluyen osteoporosis y/o la prevención de masa, densidad o crecimiento óseos reducidos, osteoartritis, aceleración de la reparación y la curación de fracturas óseas, aceleración de la curación en una artroplastia, enfermedad periodontal, aceleración de la reparación o el crecimiento dentales, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, atrofia muscular progresiva, el mantenimiento y el aumento de la resistencia y la función musculares, debilidad o decaída funcional relacionada con la edad ("ARFD", por sus siglas en inglés), ojo seco, sarcopenia, síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, aceleración de la curación de heridas, mantenimiento de la función sensorial, enfermedad hepática crónica, sida, ingravidez, recuperación de heridas y traumatismos, trombocitopenia, síndrome del intestino corto, síndrome del intestino irritable, enteropatía inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, obesidad, trastornos de la alimentación incluyendo anorexia asociada con caquexia o envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardíaca, fallo cardíaco congestivo, presión sanguínea elevada, células tumorales malignas que contienen el receptor de andrógeno incluyendo mama, cerebro, piel, ovario, vejiga urinaria, linfáticas, hígado, riñón, uterinas, páncreas, endometrio, pulmón, colon y próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes, síndrome X, dislipidemia, afecciones vasomotrices menopáusicas, incontinencia urinaria, aterosclerosis, aumento de la libido, disfunción sexual, depresión, nerviosismo, irritabilidad, estrés, energía mental reducida y baja autoestima, mejora de la función cognitiva, endometriosis, síndrome ovárico poliquístico, contrarrestar la preeclampsia, síndrome premenstrual, anticoncepción, enfermedad fibroide uterina, proliferación de células del músculo liso aórtico, restitución de hormonas masculinas o ADAM.

#### Descripción detallada de la realización preferida

Las expresiones se usan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones están destinadas a clarificar los términos definidos.

Según se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente, que tiene de uno o doce átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido, con múltiples grados de sustitución incluidos dentro de la presente invención. Ejemplos de "alquilo", según se usa en la presente memoria, incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, terc-butilo, isopentilo, n-pentilo y versiones sustituidas de los mismos.

Según se usa a lo largo de esta memoria descriptiva, el número preferido de átomos, tales como átomos de carbono, estará representado, por ejemplo, por la expresión "alquilo C<sub>x</sub>C<sub>y</sub>", que se refiere a un grupo alquilo, según se define en la presente memoria, que contiene el número de átomos de carbono especificado. Una terminología similar se aplicará asimismo a otros términos e intervalos preferidos.

Según se usa en la presente memoria, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que opcionalmente puede estar sustituido, con múltiples grados de sustitución incluidos dentro de la presente invención. Ejemplos incluyen vinilo y versiones sustituidas del mismo.

Según se usa en la presente memoria, el término "alquino" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono que opcionalmente puede estar sustituido, con múltiples grados de sustitución incluidos dentro de la presente invención. Ejemplos incluyen etinilo y versiones sustituidas del mismo.

Según se usa en la presente memoria, el término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene preferiblemente de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alqueno que se definen en la presente memoria pueden estar opcionalmente sustituidos, con múltiples grados de sustitución incluidos dentro de la presente invención. Ejemplos de "alqueno", según se usa en la presente memoria, incluyen metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) y versiones sustituidas de los mismos.

Según se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico no aromático opcionalmente sustituido, que opcionalmente incluye un conector de alqueno a través del cual puede estar ligado el cicloalquilo, con múltiples grados de sustitución incluidos dentro de la presente invención. Grupos "cicloalquilo" ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y versiones sustituidas de los mismos.

Según se usa en la presente memoria, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Según se usa en la presente memoria, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, según se define en la presente memoria, que está sustituido con al menos un halógeno. Ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena ramificada o lineal útiles en la presente invención incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, p. ej., fluoro, cloro, bromo y yodo. Se debe interpretar que el término "haloalquilo" incluye grupos tales como -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F.

Según se usa en la presente memoria, el término "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

Según se usa en la presente memoria, el término "mercapto" se refiere al grupo -SH.

Según se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere al grupo -OR<sub>a</sub>, donde R<sub>a</sub> es alquilo según se define anteriormente.

5 Según se usa en la presente memoria, el término "ariloxi" se refiere al grupo -OR<sub>b</sub>, donde R<sub>b</sub> es arilo según se define anteriormente.

Según se usa en la presente memoria, el término "nitro" se refiere al grupo -NO<sub>2</sub>.

10 Según se usa en la presente memoria, el término "ciano" se refiere al grupo -CN. Según se usa en la presente memoria, el término "amino" se refiere al grupo -NH<sub>2</sub>, y "amino sustituido" se refiere a un grupo -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), donde uno o ambos R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son distintos de H. Por ejemplo, "amino sustituido" incluye los grupos -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

15 Según se usa aquí a lo largo de la presente memoria descriptiva, la expresión "opcionalmente sustituido" o sus variaciones indican una sustitución opcional, que incluye múltiples grados de sustitución, con uno o más grupos sustituyentes. Según se apunta anteriormente, los términos usados a lo largo de esta memoria descriptiva se deben considerar opcionalmente sustituidos a menos que se apunte otra cosa. La expresión no se debe interpretar como duplicativa de los patrones de sustitución descritos o representados en la presente memoria.

20 Grupos sustituyentes opcionales ejemplares incluyen acilo; alquilo; alqueno; alquino; alquilsulfonilo; alcoxi; ciano; halógeno; haloalquilo; hidroxilo; nitro; arilo, que puede estar sustituido además con acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o nitro; heteroarilo, que puede estar sustituido además con acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o nitro; arilsulfonilo, que puede estar además sustituido con acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o nitro; heteroarilsulfonilo, que puede estar además sustituido con acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o nitro; ariloxi, que puede estar además sustituido con acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o nitro; heteroariloxi, que puede estar además sustituido con acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o nitro; o -N(R\*)<sub>2</sub>; donde para cada presencia R\* se selecciona independientemente de H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo o heteroarilsulfonilo, donde cada presencia de tal arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o nitro o los dos R\* se pueden combinar para formar un anillo, que tiene opcionalmente heteroátomos adicionales, que tiene opcionalmente uno o más grados de insaturación, y que opcionalmente está sustituido además con acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, ciano, halógeno, haloalquilo, hidroxilo o nitro.

35 Ciertos de los compuestos descritos en la presente invención contienen uno o más centros quirales, o pueden existir de otra manera como estereoisómeros múltiples. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantiómicamente/diastereoméricamente. También están incluidos dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I), así como cualquiera de sus mezclas completa o parcialmente equilibrada. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores, como mezclas con sus isómeros en los que uno o más centros quirales están invertidos.

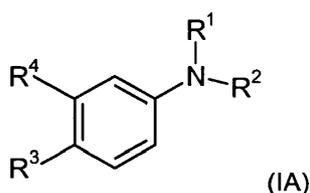
40 Típicamente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales por adición de ácido. Las sales representativas incluyen las sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreto, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, *N*-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietilioduro, trimetilamonio, valerato. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la presente invención y se debería considerar que éstas forman un aspecto adicional de la invención.

55 Según se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de Fórmula I, o una sal o un derivado fisiológicamente funcional suyo) y un disolvente. Tales disolventes, para los fines de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos no limitativos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitativos

de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Lo más preferiblemente, el disolvente usado es agua.

Según se usa en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que pretende, por ejemplo, un investigador o médico. La respuesta biológica o médica puede considerarse una respuesta profiláctica o una respuesta a un tratamiento. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye en su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal. Para el uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como de sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, se pueden administrar en forma del producto químico bruto. Además, el ingrediente activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

En una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (IA)



- 15 incluyendo sus sales y solvatos, en donde
- $R^1$  es  $-(Q^1)_x-R^5$ ;
- $Q^1$  es alquileo  $C_1-C_6$ ;
- $x$  es 0 o 1;
- 20  $R^5$  es  $-CF_3$  o ciclopropilo;
- $R^2$  es  $-(Q^3)-(Q^4)R^6$ ;
- $Q^3$  es alquileo  $C_1-C_6$ ;
- $Q^4$  es  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$  o  $-C(NR^7)-$ ;
- $R^7$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ ;
- 25  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , fenoxi, benciloxi o  $-N(R^8)(R^9)$ ;
- $R^8$  y  $R^9$  son cada uno independientemente H, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ ,  $-(Q^5)_y$ -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),  $-N(R^{10})(R^{11})$  o  $R^8$  y  $R^9$  se combinan con el átomo de nitrógeno al que están ligados para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que puede contener heteroátomos adicionales y puede contener uno o más grados de insaturación;
- 30  $Q^5$  es alquileo  $C_1-C_6$ ;
- y es 0 o 1;
- $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ ;
- $R^3$  es  $-CN$  o  $-NO_2$ ; y
- 35  $R^4$  es  $-CN$ ,  $-NO_2$ , halógeno, haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$ , alquino  $C_2-C_6$ , hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , fenilo, naftilo, fenoxi o benciloxi.

Aunque los grupos preferidos para cada variable generalmente se han listado antes separadamente para cada variable, compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que varias de cada variable en la Fórmula (I) se seleccionan de los grupos preferido, más preferido o el más preferido para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de grupos preferidos, más preferidos y los más preferidos.

40 Según esto, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades eficaces de compuestos de fórmula (I) y sales o solvatos de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos son según se describen en la presente memoria. El/los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) debe(n) ser aceptable(s) en el

sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación, y no ser nocivo(s) para el receptor de la composición farmacéutica.

5 Según otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I) o sus sales o solvatos con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de varios factores. Por ejemplo, la especie, edad y peso del receptor, la afección exacta que necesita tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, son todos factores que han de considerarse. La cantidad terapéuticamente eficaz debe fijarse en última instancia según el criterio del médico o veterinario que aplica el  
10 tratamiento. A pesar de todo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de seres humanos que padecen debilidad, generalmente, debería estar en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día. Más habitualmente, la cantidad eficaz debería estar en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Así, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad exacta por día debería ser habitualmente de 70 a 700 mg. Esta cantidad se puede administrar en una dosis única por día o en varias subdosis  
15 (tales como dos, tres, cuatro, cinco o más) por día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una de sus sales o solvatos se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) de por sí. Dosificaciones similares deben ser apropiadas para el tratamiento o la profilaxis de las otras afecciones mencionadas en la presente memoria.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tales unidades pueden contener, como ejemplo no limitante, 0,5 mg a 1 g de un compuesto de fórmula (I), dependiendo de la enfermedad a tratar, la vía de administración, y la edad, peso y estado del paciente. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha citado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de ella, de un ingrediente activo. Tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de  
20 los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente  
30 activo con el(los) vehículo(s) o excipiente(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones, cada una con líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o  
35 cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte atóxico oral farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol o agua. En general, se preparan polvos desmenuzando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado, y mezclando con un vehículo farmacéutico apropiado tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y agentes colorantes.

Las cápsulas se pueden elaborar preparando una mezcla en polvo, líquida o en suspensión y encapsulando con gelatina o algún otro material de recubrimiento apropiado. Se pueden añadir a la mezcla antes de la encapsulación deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato magnésico, estearato cálcico o polietilenglicol sólido. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula. Además, si se desea  
45 o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y agentes colorantes adecuados. Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o  $\beta$ -lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, y ceras. Lubricantes útiles en estas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico y cloruro sódico. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita y goma  
50 de xantano.

Los comprimidos se pueden formular, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y un disgregante, y comprimiendo para obtener comprimidos. Se puede preparar una mezcla en polvo mezclando el compuesto, desmenuzando de forma adecuada, con un diluyente o una  
55 base como se ha descrito anteriormente. Los ingredientes opcionales incluyen aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas, o polivinilpirrolidona, retardantes de disolución tales como parafina, aceleradores de la reabsorción tales como una sal cuaternaria, y/o agentes de absorción tales como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular por vía húmeda con un aglutinante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y forzando su paso a través de una criba. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede procesar a través de la  
60

- máquina de comprimir siendo el resultado bloques formados de manera imperfecta que se rompen formando gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir la adherencia a las matrices que forman los comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y se pueden comprimir en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o trituración. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento de sellado de goma laca, un revestimiento de carbohidrato o material polimérico, y un revestimiento de abrillantado de cera. A estos recubrimientos se les pueden añadir colorantes para distinguir diferentes unidades de dosificación.
- 5
- Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria, de forma que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes, por ejemplo, disolviendo el compuesto en una solución acuosa de sabor adecuado, mientras los elixires se preparan por medio del uso de un vehículo alcohólico atóxico. Las suspensiones se pueden formular en general dispersando el compuesto en un vehículo atóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como
- 10
- 15
- alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes; aditivos aromatizantes tales como aceite de menta, o edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales.
- Cuando sea apropiado, se pueden microencapsular las formulaciones de dosificación unitaria para administración por vía oral. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación, como por ejemplo, recubriendo o incrustando el material en forma de partículas en polímeros, ceras o similares.
- 20
- Los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos también se pueden administrar en la forma de sistemas de aporte liposómicos, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 25
- Los compuestos de fórmula (I) y las sales y solvatos de los mismos también se pueden aportar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de los compuestos.
- Los compuestos se pueden acoplar también con polímeros solubles como vehículos de fármacos seleccionados. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona (PVP), un copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamidafenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con residuos palmitoilo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco; por ejemplo, poli(ácido láctico), poli( $\epsilon$ -caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- 30
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar desde el parche por iontoforesis, tal como se describe, en general, en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- 35
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- 40
- Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se pueden aplicar como una pomada o crema tópica. Cuando se formula como una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con una base para pomadas parafínica o miscible con agua. De manera alternativa, se puede formular el ingrediente activo en una crema con una base para cremas de aceite en agua o con una base de agua en aceite.
- 45
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones tópicas en el ojo incluyen los colirios en los que el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen tabletas, pastillas y colutorios.
- 50
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal, en las que el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros. El polvo se administra de la manera en la que se toma rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través de la fosa nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como pulverizaciones nasales o gotas nasales, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.
- 55
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación incluyen polvos de partículas finas o vahos, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados con dosis medidas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como formulaciones de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estéril, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones esterilizadas, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones para inyecciones improvisadas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 10 Además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración por vía oral pueden incluir agentes aromatizantes o colorantes.

- 15 Los compuestos de la presente invención y sus sales o solvatos se pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en una terapia para la debilidad, la combinación se puede haber realizado con otros agentes terapéuticos anabólicos o para la osteoporosis. Como un ejemplo, las terapias de combinación para la osteoporosis según la presente invención comprenderán así la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo y el uso de al menos otra terapia para la osteoporosis. Como un ejemplo adicional, terapias de combinación según la presente invención incluyen la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo y al menos otro agente de tratamiento para la osteoporosis, por ejemplo, un agente contra la resorción ósea. El/los compuesto(s) de fórmula (I) y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración se puede producir simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. Las cantidades del o de los compuestos de fórmula (I) y los demás agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los horarios relativos de administración se elegirán de manera que se produzca el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de fórmula (I) o sales o solvatos del mismo con otros agentes de tratamiento puede ser en combinación mediante la administración concomitantemente en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas distintas que incluye cada una uno de los compuestos. De manera alternativa, la combinación se puede administrar por separado de una manera secuencial, en la que se administra en primer lugar un agente de tratamiento, y el otro en segundo lugar, o viceversa. Tal administración secuencial puede ser cercana o lejana en el tiempo.

- 30 Otro agente de tratamiento potencial para la osteoporosis es un agente de formación de huesos (anabólico). Los agentes estimuladores de la formación de hueso pueden conducir a incrementos de parámetros tales como la densidad del mineral óseo, que son mayores que los que se pueden alcanzar con agentes antiresorción. En algunos casos, tales agentes anabólicos pueden incrementar la conectividad trabecular, lo que conduce a una integridad estructural mayor del hueso.

- 35 Otras combinaciones terapéuticas potenciales incluyen los compuestos de la presente invención combinados con otros compuestos de la presente invención, agentes promotores del crecimiento, secretagogos de hormona del crecimiento, factor liberador de hormona del crecimiento y sus análogos, hormona del crecimiento y sus análogos, somatomedinas, agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, agonistas de serotonina 5-HT<sub>D</sub>, agentes que inhiben somatostatina o su liberación, inhibidores de 5- $\alpha$ -reductasa, inhibidores de aromatasa, agonistas o antagonistas de GnRH, hormona paratiroidea, bisfosfonatos, estrógeno, testosterona, SERM, agonistas o antagonistas del receptor de progesterona, y/o con otros moduladores de receptores de hormonas nucleares.

Un experto en la técnica sabrá que aunque los compuestos incluidos en la presente memoria se usarán como agonistas selectivos, agonistas parciales y antagonistas, también se pueden emplear compuestos con actividades esteroideas mixtas.

- 50 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de una diversidad de trastornos y enfermedades y, como tales, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con una diversidad de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento o la profilaxis de esos trastornos o enfermedades. Ejemplos no limitativos incluyen las combinaciones de la presente invención con agentes anti-diabéticos, agentes antiosteoporóticos, agentes contra la obesidad, agentes antiinflamatorios, agentes ansiolíticos, antidepresivos, agentes antihipertensivos, agentes antiplaquetarios, agentes anti-trombóticos y trombolíticos, glucósidos cardíacos, agentes que disminuyen el colesterol o los lípidos, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de cinasas, moléculas similares a hormonas tiroideas, agentes anabólicos, terapias virales, terapias para trastornos cognitivos, terapias para trastornos del sueño, terapias para disfunciones sexuales, anticonceptivos, agentes citotóxicos, radioterapia, agentes

antiproliferativos y agentes antitumorales. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con complementos nutricionales tales como aminoácidos, triglicéridos, vitaminas, minerales, creatina, ácido lipoico, carnitina, o coenzima Q10.

5 Un aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento o la profilaxis de una variedad de trastornos que incluyen osteoporosis y/o la prevención de masa, densidad o crecimiento óseos reducidos, osteoartritis, aceleración de la reparación y la curación de fracturas óseas, aceleración de la curación en una artroplastia, enfermedad periodontal, aceleración de la reparación o el crecimiento dentales, enfermedad de Paget, osteocondrodisplasias, atrofia muscular progresiva, el mantenimiento y el aumento de la resistencia y la función musculares, debilidad o decaída funcional relacionada con la edad ("ARFD", por sus siglas en inglés), ojo seco, sarcopenia, síndrome de fatiga crónica, mialgia crónica, síndrome de fatiga aguda, aceleración de la curación de heridas, mantenimiento de la función sensorial, enfermedad hepática crónica, sida, ingravidez, recuperación de heridas y traumatismos, trombocitopenia, síndrome del intestino corto, síndrome del intestino irritable, enteropatía inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, obesidad, trastornos de la alimentación incluyendo anorexia asociada con caquexia o envejecimiento, hipercortisolismo y síndrome de Cushing, enfermedad cardiovascular o disfunción cardíaca, fallo cardíaco congestivo, presión sanguínea elevada, células tumorales malignas que contienen el receptor de andrógeno incluyendo mama, cerebro, piel, ovario, vejiga urinaria, linfáticas, hígado, riñón, uterinas, páncreas, endometrio, pulmón, colon y próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, adenomas y neoplasia de la próstata, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes, síndrome X, dislipidemia, afecciones vasomotrices menopáusicas, incontinencia urinaria, aterosclerosis, aumento de la libido, disfunción sexual, depresión, nerviosismo, irritabilidad, estrés, energía mental reducida y baja autoestima, mejora de la función cognitiva, endometriosis, síndrome ovárico poliquístico, contrarrestar la preeclampsia, síndrome premenstrual, anticoncepción, enfermedad fibroide uterina, proliferación de células del músculo liso aórtico, restitución de hormonas masculinas o ADAM.

25 En particular, los compuestos de la presente invención se creen útiles, bien solos o bien en combinación con otros agentes, en el tratamiento de y el uso como una terapia reconstitutiva de hormonas masculinas y femeninas, hipogonadismo, osteoporosis, atrofia muscular progresiva, enfermedades consuntivas, caquexia por cáncer, debilidad, hiperplasia prostática, cáncer de próstata, cáncer de mama, afecciones vasomotrices menopáusicas y andropáusicas, incontinencia urinaria, disfunción sexual, disfunción eréctil, depresión, enfermedad fibroide uterina y/o endometriosis, tratamiento de acné, hirsutismo, estimulación de la hematopoyesis, anticoncepción masculina, impotencia, y como agentes anabólicos.

35 Así, otro aspecto de la presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos, para el uso en una terapia médica. Particularmente, la presente invención proporciona el tratamiento o la profilaxis de trastornos mediados por la actividad androgénica. Más particularmente, la presente invención proporciona el tratamiento o la profilaxis de trastornos sensibles a una actividad anabólica y/o androgénica selectiva para un tejido. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se usan como una terapia reconstitutiva de hormonas masculinas y femeninas o para el tratamiento o la prevención de hipogonadismo, osteoporosis, atrofia muscular progresiva, enfermedades consuntivas, caquexia por cáncer, debilidad, hiperplasia prostática, cáncer de próstata, cáncer de mama, afecciones vasomotrices menopáusicas y andropáusicas, incontinencia urinaria, disfunción sexual, disfunción eréctil, depresión, enfermedad fibroide uterina y/o endometriosis, tratamiento de acné, hirsutismo, estimulación de la hematopoyesis, anticoncepción masculina, impotencia, y como agentes anabólicos, uso que incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo. El mamífero que requiere tratamiento con un compuesto de la presente invención es típicamente un ser humano.

45 Los compuestos de esta invención pueden prepararse por diversos métodos, que incluyen los métodos sintéticos habituales bien conocidos. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se muestran a continuación y luego los compuestos específicos de la invención se preparan en los Ejemplos de trabajo.

50 En todos los esquemas descritos a continuación, se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos cuando es necesario, de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos convencionales de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto, usando métodos que son evidentes para los especialistas en la técnica. La selección de los procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán coherentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I).

55 Los especialistas en la técnica reconocerán la existencia de un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles, e incluye no solamente los compuestos racémicos, sino también los enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un único enantiómero, éste puede obtenerse mediante una síntesis estereoespecífica, o mediante resolución del compuesto final o de cualquier producto intermedio oportuno. La resolución del producto final, un producto intermedio o una materia prima se puede realizar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

60

Compuestos moduladores, agonistas, agonistas parciales y antagonistas de AR representativos según esta invención incluyen:

- N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)glicina;
- 5 *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil-*N*<sup>1</sup>-metilglicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)glicinamida;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;
- 10 *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de metilo;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1-metiletilo;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-ciclohexil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;
- 15 *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
2-[4-ciano(2,2,2-trifluoroetil)-3-(trifluorometil)anilino]-*N*-metilacetohidracida;  
2-[4-ciano(2,2,2-trifluoroetil)-3-(trifluorometil)anilino]-*N*,*N*'-dimetilacetohidracida;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de metilo;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina;
- 20 *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;
- 25 ácido 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico;  
2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida;  
2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-metilbutanamida;  
2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-etilbutanamida;  
2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*,*N*-dimetilbutanamida;
- 30 *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-etilglicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis(ciclopropilmetil)glicinamida;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)alanina;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)alaninamida;
- 35 *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-metilalaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-etilalaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetilalaninamida;

- 4-[(cianometil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
 4-[(1-cianoetil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
 3-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo;  
 4-[(2-cianopropil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
 5  $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)glicinamida;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -[1-(trifluorometil)propil]glicinamida;  
 $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(3,3,3-trifluoropropil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)glicinamida;  
 4-[(cianometil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
 10  $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)alaninamida;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^1$ -metil- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)alaninamida;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 15  $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -metil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -etil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alanina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 20  $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -metil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -etil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]- $N$ -metilbutanamida;  
 25 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]- $N$ -etilbutanamida;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)glicina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)glicinamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -metilglicinamida;  
 30  $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -etilglicinamida;  
 2-cloro-4-[(cianometil)(ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)alanina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)alaninamida;  
 35  $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -metilalaninamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -etilalaninamida;

- 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
 ácido 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanoico;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanamida;  
 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]-*N*-metilbutanamida;
- 5 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]-*N*-etilbutanamida;  
*N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de metilo;  
*N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;
- 10 *N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
*N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina;  
*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;
- 15 *N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
 ácido 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico;  
 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida;  
 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-metilbutanamida;
- 20 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-etilbutanamida;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicina;  
*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)glicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metilglicinamida;
- 25 *N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etilglicinamida;  
 4-[(cianometil)(ciclopropilmetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alanina;  
*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metilalaninamida;
- 30 *N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etilalaninamida;  
 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
 ácido 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoico;  
 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanamida;  
 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]-*N*-metilbutanamida;
- 35 and 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]-*N*-etilbutanamida.

**Abreviaturas**

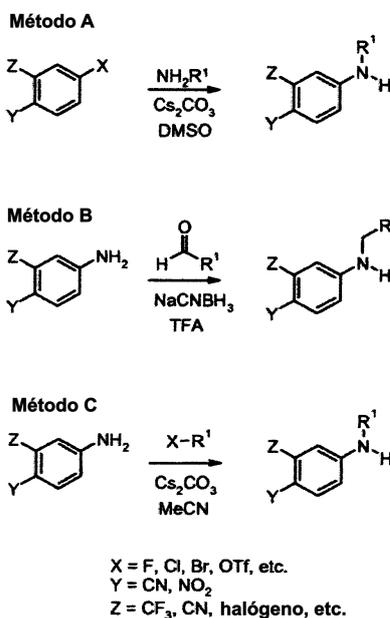
Según se usan en la presente memoria, los símbolos y convenios usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, the *Journal of the American Chemical Society* o the *Journal of Biological Chemistry*. Específicamente, en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

|   |  |
|---|--|
| g (gramos);   | mg (miligramos);                                       |
| l (litros);   | ml (mililitros);                                       |
| μl (microlitros);                                     | psi (libras por pulgada al cuadrado);                  |
| M (molar);  | mM (milimolar);  |
| Hz (Hercios);   | MHz (megahercios);                                     |
| mol (moles);  | mmol (milimoles);                                      |
| t.a. (temperatura ambiente);                          | min (minutos);   |
| h (horas);  | p.f. (punto de fusión);                                |
| TLC (cromatografía en capa fina);                     | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (cloruro de metileno); |
| T <sub>r</sub> (tiempo de retención);                 | RP (fase inversa);                                     |
| TEA (triethylamina);                                  | TFA (ácido trifluoroacético);                          |
| TFAA (anhídrido trifluoroacético);                    | THF (tetrahydrofurano);                                |
| CDCl <sub>3</sub> (cloroformo deuterado);             | CD <sub>3</sub> OD (metanol deuterado);                |
| SiO <sub>2</sub> (sílice);                            | DMSO (dimethylsulfoxido);                              |
| AcOEt (acetato de etilo);                             | atm (atmósfera);                                       |
| HCl (ácido clorhídrico);                              | CHCl <sub>3</sub> (cloroformo);                        |
| DMF ( <i>N,N</i> -dimetilformamida);                  | Ac (acetilo);  |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (carbonato de cesio); | Me (metilo);   |
| Et (etilo);   | EtOH (etanol);   |
| MeOH (metanol);                                       | t-Bu (terc-butilo)                                     |
| IPA (alcohol isopropílico);                           | NMO ( <i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina);            |
| DIEA (diisopropyletilamina);                          | DCE (1,2-dicloroetano).                                |

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas están expresadas en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique de otra manera.

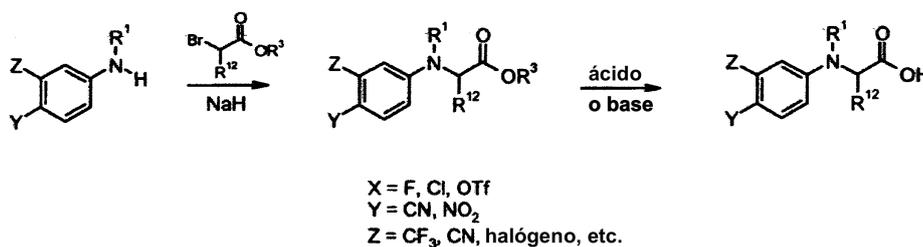
10 Los espectros <sup>1</sup>H RMN se registraron en un instrumento Varian VXR-300, un Varian Unity-300, un Varian Unity-400 o un General Electric QE-300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuadruplete), m (multiplete) o a (ancho).

Esquema 1



Las anilinas secundarias requeridas para la síntesis de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante tres métodos diferentes (Esquema 1). Según se ejemplifica mediante el método A, arenos deficientes en electrones se tratan con aminas primarias, un ejemplo no limitativo es la 1-ciclopropilmetanamina, en presencia de una base, un ejemplo no limitativo de la cual es carbonato potásico, para suministrar la anilina correspondiente. Un segundo método para sintetizar las anilinas secundarias requeridas es mediante alquilación reductiva de anilinas primarias usando aldehídos o hidratos, un ejemplo no limitativo de los cuales es el hidrato de trifluoroacetaldehído, y agentes reductores, un ejemplo no limitativo de los cuales es el cianoborohidruro sódico, en presencia de un ácido tal como TFA (método B). El tercer método de síntesis de anilinas secundarias, el método C, implica la alquilación de anilinas primarias con haluros de alquilo, un ejemplo no limitativo de los cuales es el 1-bromo-2-fluoroetano, en presencia de una base, un ejemplo no limitativo de la cual es el carbonato de cesio.

Esquema 2



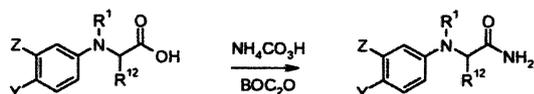
La siguiente etapa en la síntesis de compuestos de fórmula (I) se efectúa mediante la alquilación de anilinas secundarias con  $\alpha$ -haloésteres, un ejemplo no limitativo de los cuales es el bromoacetato de t-butilo (Esquema 2). La desprotección con ácido o la saponificación con una base suministra el correspondiente ácido carboxílico, que a continuación se acopla con aminas mediante tres métodos. Cuando se usan aminas sustituidas con alquilo, un ejemplo no limitativo de las cuales es la metilamina, entonces el acoplamiento se efectúa con agentes de acoplamiento, un ejemplo no limitativo de los cuales es DCC (Esquema 3, método A). Se suministran aminas primarias mediante la activación de los correspondientes ácidos carboxílicos con carbonato de di-terc-butilo seguido por tratamiento con bicarbonato amónico (Esquema 3, método B). Otro método usado para generar amidas es a través de la síntesis de cloruros de ácido seguida por el tratamiento con aminas (Esquema 3, método C).

## Esquema 3

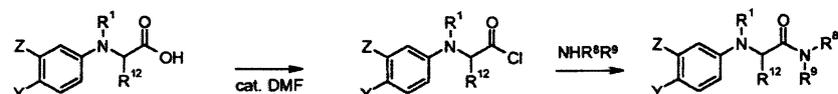
## Método A



## Método B



## Método C



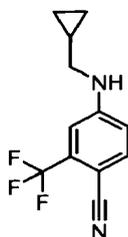
Y = CN, NO<sub>2</sub>  
Z = CF<sub>3</sub>, CN, halógeno, etc

## Ejemplos

Procedimiento representativo para el método A de síntesis de anilinas secundarias

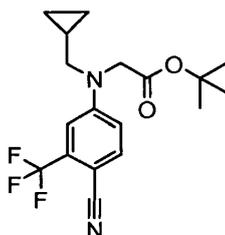
## Ejemplo 1

- 5 *N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo



## A. 4-[(Ciclopropilmetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Compuesto preparativo)

- 10 Una mezcla de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (9,45 g, 50 mmol), 1-ciclopropilmetanamina (5,0 g, 70 mmol) y carbonato potásico (10 g) se agitó durante 12 horas en acetonitrilo (50 ml) a 55°C. La mezcla se enfrió hasta 20°C, se filtró y la torta filtrante se lavó con acetonitrilo (3 x 25 ml). El filtrado se concentró bajo vacío para obtener 11,9 g (99%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,65 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 4,62 (s a, 1 H), 3,02 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,09 (m, 1H), 0,61 (m, 2H), 0,27 (m, 2H).



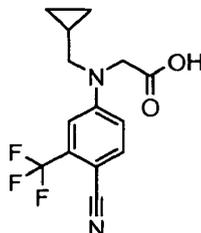
- 15 B. *N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió hidruro sódico (60%, 2,0 g, 50 mmol) a una solución agitada de 4-[(ciclopropilmetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (6,0 g, 25 mmol) y bromoacetato de terc-butilo (6,82 g, 35 mmol) en 20 ml de DMF a 0°C a lo largo de 20 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a 5-10°C durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla éter

dietílico (200 ml) y la suspensión resultante se extrajo con agua (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano-EtOAc; 3:1) para obtener 6,55 g (74%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,77 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 4,10 (s, 2H), 3,33 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,05 (m, 1 H), 0,62 (m, 2H), 0,26 (m, 2H).

5

Ejemplo 2:

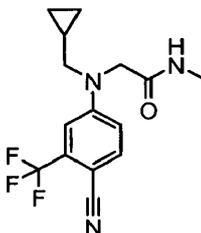


*N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)glicina

10 Una mezcla de *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo (5,01 g, 14,1 mmol), TFA (50 ml) y trietilsilano (5 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la TLC indicaba que no quedaba materia prima, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se agitó en hexano (50 ml) durante 12 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener 2,9 g (71%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,29 (s, 2H), 3,34 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,37 (m, 1 H), 0,64 (m, 2H), 0,27 (m, 2H).

15 Procedimiento representativo para el método de acoplamiento A

Ejemplo 3:



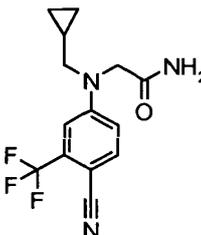
*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-metilglicinamida

20 Una mezcla de *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropil-metil)glicina (0,148 g, 0,5 mmol) y carbodiimida unida a resina (PS-Carbodiimida) (1,0 g, 1,26 mmol/g) se removió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) durante 30 min., a continuación se añadió metilamina (solución al 33% en agar, 0,1 ml, 1 mmol) y la mezcla se removió durante otras 12 h. La resina se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). El filtrado resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para obtener 0,036 g (23%) del compuesto del epígrafe como una espuma blanca: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (s a, 1 H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,28 (s a, 1 H), 4,08 (s, 2H), 3,34 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,06 (m, 1 H), 0,65 (m, 2H), 0,31 (m, 2H).

25

Procedimiento representativo para el método de acoplamiento B

Ejemplo 4



*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)glicinamida;

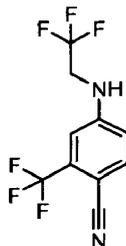
30 Una mezcla de *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)glicina (0,298 g, 1 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (0,436 g, 2 mmol), piridina (0,100 g, 1,25 mmol) e hidrocbonato amónico (0,160 g, 2,25 mmol) se agitó durante 24 h en acetonitrilo (8 ml). El disolvente se retiró bajo presión reducida, a continuación se añadió agua (10

ml) al residuo. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (3 x 5 ml) y a continuación se secó. Después del secado, el sólido se suspendió en éter dietílico (10 ml) y se agitó durante 12 h. La mezcla se filtró, se lavó con éter dietílico (5 ml) y se secó para obtener 0,118 g (40%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1 H), 6,84 (dd,  $J = 8,8, 2,5$  Hz, 1 H), 6,02 (s a, 1 H), 5,57 (s a, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,38 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,67 (m, 2H), 0,33 (m, 2H).

Procedimiento representativo para el método de síntesis de anilinas secundarias B

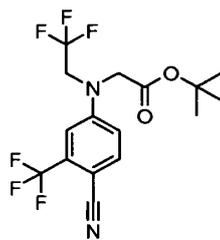
Ejemplo 5

*N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo



10 A. 4-[(2,2,2-Trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Compuesto preparativo)

Se añadió TFA puro (160 ml, 2,08 mol) a una suspensión de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (30,09 g, 162 mmol) y  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (21,35 g, 340 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 ml) a temperatura de baño de hielo, gota a gota a una velocidad tal que la temperatura interna permaneciera por debajo de  $5^\circ\text{C}$  (PRECAUCIÓN: reacción exotérmica con desprendimiento de hidrógeno gaseoso). A continuación, se añadió hidrato de trifluoroacetaldehído (52,2 g; 405 mmol) a lo largo de 5 minutos (PRECAUCIÓN: reacción ligeramente exotérmica, con desprendimiento de gas). Después de 41 h, la mezcla se vertió lentamente en  $\text{NaHCO}_3$  saturado (1 l) a  $0^\circ\text{C}$ . A continuación la mezcla se neutralizó completamente mediante la adición en porciones de  $\text{NaHCO}_3$  sólido. La mezcla se agitó 30 min. y los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración. Las fases orgánica y acuosa del filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron hasta sequedad, se combinaron con los sólidos recogidos previamente, se disolvieron en EtOAc, se lavaron ( $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron a través de un taco corto de Celite y se concentraron hasta sequedad. La recristalización en EtOAc/hexanos daba 32,61 g (95%) del compuesto del epígrafe como placas cristalinas de color canela claro:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,59 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,05 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 6,92 (dd,  $J = 8,7, 2,4$  Hz, 1 H), 3,92 (q,  $J = 9,2$  Hz, 2H).

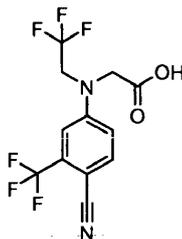


25

B. *N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo

Sintetizado según la etapa B del ejemplo 1 usando 4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,70 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 4,26 (q,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 4,23 (s, 2H, solapado con 4,26), 1,44 (s, 9H).

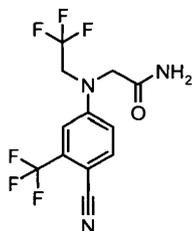
30 Ejemplo 6:



*N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina

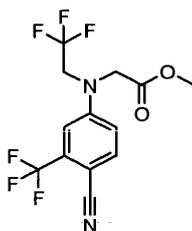
Sintetizada de un modo similar al ejemplo 2 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,67 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,07 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1 H), 7,03 (dd,  $J = 8,6$ , 2,8 Hz, 1 H), 4,28 (s, solapado con 4,24, 2H), 4,24 (q,  $J = 8,8$  Hz, 2H).

5 Ejemplo 7:

*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

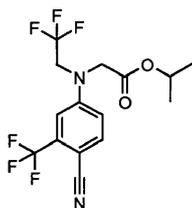
10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J = 8,8$ , 2,5 Hz, 1 H), 4,34 (q,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 4,27 (s, 2H).

Ejemplo 8:

*N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de metilo

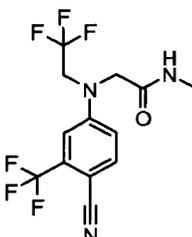
15 Sintetizado de un modo similar a la etapa B del ejemplo 1 usando 4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo y bromoacetato de metilo:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,01 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 6,88 (dd,  $J = 8,8$ , 2,6 Hz, 1 H), 4,24 (s, 2H), 4,06 (q,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 9:

*N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1-metiletilo

20 Sintetizado según el ejemplo 3 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina e isopropanol:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,81-7,73 (m, 1 H), 7,17-7,09 (m, 2H), 5,04 (sept,  $J = 6,3$  Hz, 1 H), 4,38 (s, 2H, solapado con 4,35), 4,35 (q,  $J = 9,0$  Hz, solapado con 4,38, 2H), 1,23 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H).

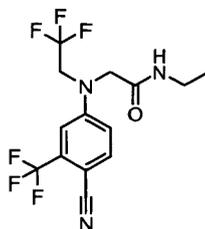
Ejemplo 10



*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

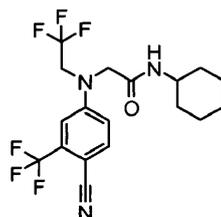
Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 5,80 (s a, 1 H), 4,13 (s, 2H), 4,08 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

5 Ejemplo 11:

*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

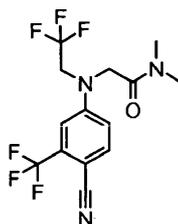
10 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina y etilamina: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,78 (s a, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,08 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 3,32 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 12

*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-ciclohexil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

15 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina y ciclohexilamina: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 5,81 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,12 (s, 2H), 4,10 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 3,80 (m, 1 H), 1,83 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,08 (m, 3H).

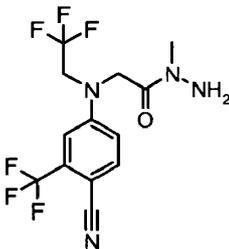
Ejemplo 13:



20 *N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina y dimetilamina: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,27 (s, 2H), 4,01 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

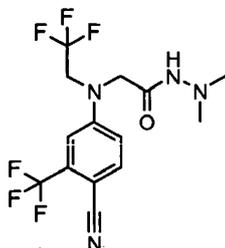
Ejemplo 14:



2-[4-Ciano(2,2,2-trifluoroetil)-3-(trifluorometil)anilino]-N-metilacetohidracida

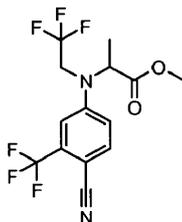
- 5 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina y metilhidracina:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 6,97 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1 H), 6,83 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1 H), 4,62 (s, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,02 (q,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 3,24 (s, 3H).

Ejemplo 15:

2-[4-Ciano(2,2,2-trifluoroetil)-3-(trifluorometil)anilino]-*N',N'*-dimetilacetohidracida

- 10 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina y 1,1-dimetilhidracina:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,14 (s a, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,36 (q,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

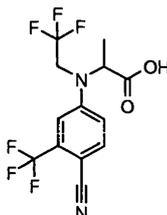
Ejemplo 16:



- 15 *N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de metilo

Sintetizado según la etapa B del ejemplo 1 usando 4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 2-bromopropanoato de metilo:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,1 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H), 6,95 (dd,  $J = 8,8, 2,7$  Hz, 1 H), 4,5 (q,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 4,02-4,13 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,64 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

Ejemplo 17:



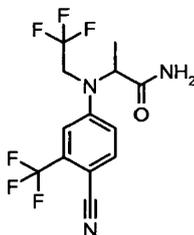
20

(N-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)alanina

Se añadió NaOH 1N (1,1 ml, 1,1 mmol) a una solución de *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de metilo (0,034 g, 0,11 mmol) en THF:metanol (1:1; 3 ml). La solución se calentó a 60°C durante 30 min. Al enfriar, la solución se trató con HCl 1 N (5 ml) y se repartió entre acetato de etilo y salmuera

saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a vacío para dar 0,031 g (100% de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,13 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H), 6,98 (dd,  $J = 8,8, 2,7$  Hz, 1 H), 4,55 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 4,17-4,01 (m, 2H), 1,69 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

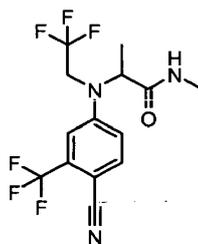
## 5 Ejemplo 18:



$N^2$ -[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida

10 Sintetizado según el ejemplo 4 usando  $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alanina:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1 H), 6,99 (dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 6,0 (s a, 1 H), 5,76 (s a, 1 H), 4,34 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 4,16-4,03 (m, 2H), 1,61 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

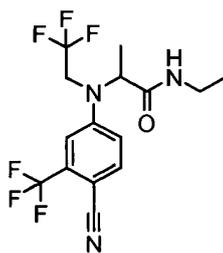
## Ejemplo 19:



$N^2$ -[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^1$ -metil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida

15 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando  $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alanina:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,1 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1 H), 6,95 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1 H), 5,95 (q a, 1 H), 4,28 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 4,17-4,02 (m, 2H), 2,81 (d,  $J = 4,8$  Hz, 3H), 1,59 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

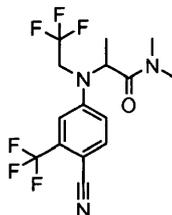
## Ejemplo 20:



$N^2$ -[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^1$ -etil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida

20 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando  $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alanina y etilamina:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,10 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H), 6,96 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1 H), 5,95 (s a, 1 H), 4,26 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 4,10 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 1,58 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,06 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

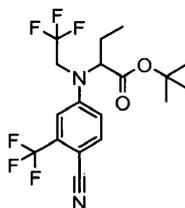
Ejemplo 21:



*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida

- 5 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina y dimetilamina: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 4,80 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,30 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

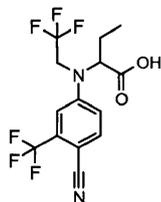
Ejemplo 22:



2-[[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo

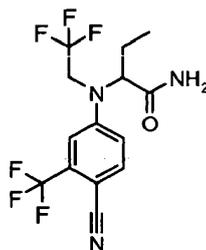
- 10 Sintetizado como se describe en la etapa B del ejemplo 1 usando 4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 2-bromobutanoato de terc-butilo: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,05 (m, 3H), 2,12 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,41 (s, 9H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 23:



- 15 Ácido 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico
- 20 Sintetizado como se describe en el ejemplo 2 usando 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,22 (dd, J = 8,8, 6,3 Hz, 1 H), 4,05 (m, 2H), 2,20 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,56 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 24:

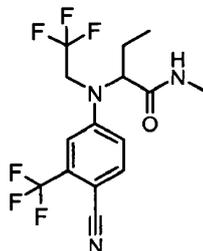


2-[[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida

- 25 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando ácido 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico y amoníaco: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,6 Hz, 1

H), 7,03 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1 H), 6,38 (s a, 1 H), 6,27 (s a, 1 H), 4,25-4,04 (m, 3H), 2,15 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 25:



5 2-[[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-N-metilbutanamida

Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando ácido 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,18 (s a, 1 H), 4,20 (m, 1H), 4,06 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

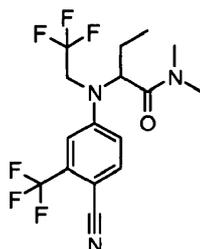
10 Ejemplo 26:



2-[[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-N-etilbutanamida

15 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando ácido 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico y etilamina:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 5,99 (s a, 1 H), 4,22 (m, 1H), 4,09 (m, 1 H), 4,00 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 3,28 (m, 2H), 2,21 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

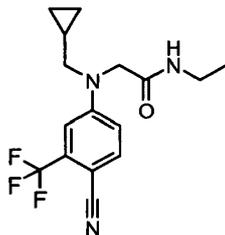
Ejemplo 27:



2-[[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-N,N-dimetilbutanamida

20 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando ácido 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico y dimetilamina:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,51 (dd, J = 8,4, 5,5 Hz, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 2,98 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,06 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

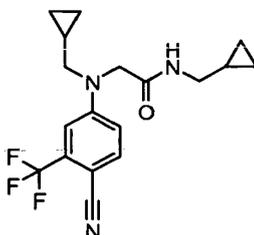
Ejemplo 28:



*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-etilglicinamida

- 5 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando etilamina: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 6,20 (s a, 1 H), 4,06 (s, 2H), 3,35 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (m, 1 H), 0,66 (m, 2H), 0,32 (m, 2H).

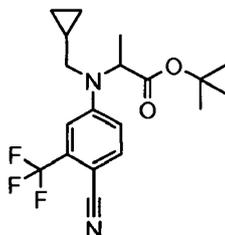
Ejemplo 29:



*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis(ciclopropilmetil)glicinamida

- 10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando 1-ciclopropilmetilamina: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,18 (s a, 1 H), 4,08 (s, 2H), 3,37 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,09 (m, 1 H), 0,86 (m, 1 H), 0,67 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 0,34 (m, 2H), 0,13 (m, 2H).

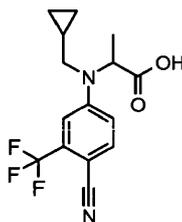
Ejemplo 30:



- 15 1*N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo

Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1 usando 4-[(ciclopropilmetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 2-bromopropanoato de 1,1-dimetiletilo: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,30 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,99 (m, 1 H), 0,63 (m, 2H), 0,29 (m, 2H).

- 20 Ejemplo 31:

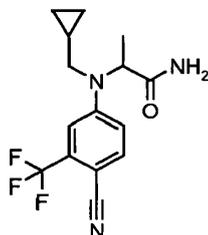


*N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)alanina

Sintetizada como se describe en el ejemplo 2 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,8,

2,6 Hz, 1 H), 4,56 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,30 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (m, 1 H), 0,65 (m, 2H), 0,29 (m, 2H).

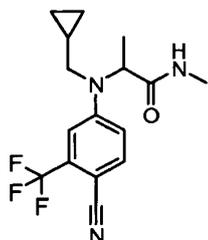
Ejemplo 32:



5  $N^2$ -[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(ciclopropilmetil)alaninamida

Sintetizada como se describe en el ejemplo 4 usando  $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(ciclopropilmetil)alanina:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,40 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1 H), 7,06 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 15,5, 5,8 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 15,8, 9,4 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (m, 1 H), 0,49 (m, 2H), 0,35 (m, 1 H), 0,25 (m, 1 H).

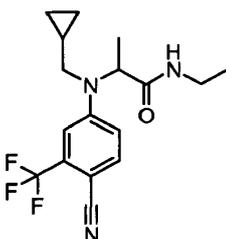
10 Ejemplo 33:



$N^2$ -[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -metilalaninamida

15 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando  $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(ciclopropilmetil)alanina:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 4,33 (dd, J = 14,1, 7,1 Hz, 1 H), 3,38 (dd, J = 15,5, 6,8 Hz, 1 H), 3,23 (dd, J = 15,4, 6,8 Hz, 1 H), 2,79 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,68 (m, 2H), 0,33 (m, 2H).

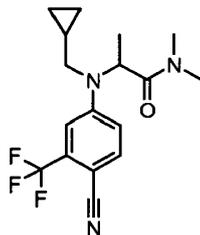
Ejemplo 34:



$N^2$ -[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -etilalaninamida

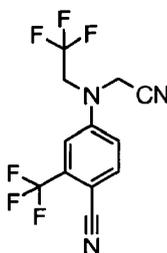
20 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando  $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(ciclopropilmetil)alanina y etilamina:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,33 (s a, 1 H), 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,40-3,20 (m, 4H), 1,51 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,04 (m, 1 H), 0,68 (m, 2H), 0,34 (m, 2H).

## Ejemplo 35

*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetilalaninamida

- 5 Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)alanina y dimetilamina: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,63 (q, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,26 (m, 2H).

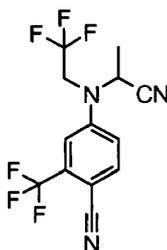
## Ejemplo 36:



- 10 4-[(Cianometil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

- Una mezcla de *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida (0,060 g, 0,18 mmol), CCl<sub>4</sub> (0,5 ml), DCE (4,5 ml) y trifetilfosfina (3 mmol/g, 0,123 g, 0,36 mmol) soportada en polímero se calentó a 87°C durante 3 h. Al enfriar, la resina se separó por filtración, se lavó a fondo con CHCl<sub>3</sub> y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 5-40%-hexano) y el producto se cristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,030 g, 55% de rendimiento): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2H), 4,06 (q, J = 8,2 Hz, 2H); MS (ES) m/z 308 (M+1).

## Ejemplo 37

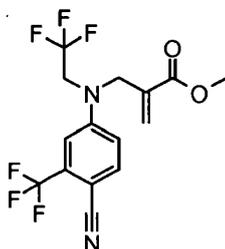


- 20 4-[(1-Cianoetil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

- Sintetizado como se describe en el ejemplo 36 usando *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,72 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,04 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES) m/z 322 (M+1).

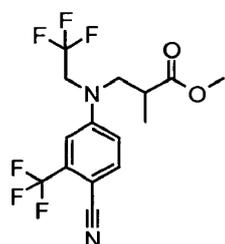
## Ejemplo 38

3-[[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo



A. 2-[[[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]acrilato de metilo

- 5 Sintetizado como se describe en el ejemplo 2 a partir de 4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 2-(bromometil)acrilato de metilo: MS (ES) m/z 367 (M+1).

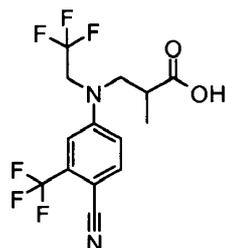


B. 3-[[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo

- 10 Una suspensión de Pd al 5%/C (0,060 g) en EtOAc (3 ml) se agitó bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (presión con globo) durante 15 min. Se añadió una solución de 2-[[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]acrilato de metilo (0,090 g, 0,245 mmol) en EtOAc (3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. El catalizador se separó por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para suministrar 0,056 g (62% de rendimiento) del compuesto del epígrafe: MS (ES) m/z 369 (M+1).

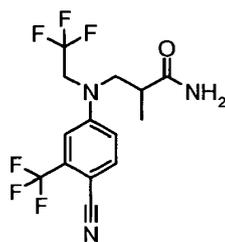
## Ejemplo 39

- 15 4-[(2-Cianopropil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



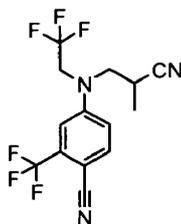
A. Ácido 3-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-metilpropanoico

- 20 Una solución de 3-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo (0,056 g, 0,152 mmol) en THF/MeOH 1:1 (6 ml) se trató con NaOH (1 N, 1 ml, 1,0 mmol) y se calentó a 75°C durante 30 min. Al enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc y HCl 0,1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del epígrafe (0,050 g, 94% de rendimiento): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,20-4,02 (m, 2H), 3,87 (dd, J = 15,6, 9,0 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 15,6, 5,0 Hz, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 3H).



B. 3-[[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-metilpropanamida

Se añadió cloruro de oxalilo (0,023 g, 0,18 mmol) y DMF (cat.) a una solución enfriada con hielo de ácido 3-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-metilpropanoico (0,050 g, 0,14 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml), bajo nitrógeno, y la mezcla se calentó a 42°C durante 30 min. Al enfriar, se añadieron cloruro de oxalilo (0,014 g, 0,11 mmol) y DMF (cat.) adicionales y se calentaron durante 30 min. Al enfriar, se añadió NH<sub>4</sub>OH (solución acuosa al 30%, 5 ml) y la mezcla se agitó a t. a. Después de 1 h, la mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 0,1 N y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de MeOH al 1-5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del epígrafe (0,044 g, 88% de rendimiento): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1 H), 5,70 (s a, NH), 5,54 (s a, NH), 4,22-4,08 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 15,4, 10,3 Hz, 1 H), 3,54 (dd, J = 15,4, 3,7 Hz, 1 H), 2,80-2,70 (m, 1 H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

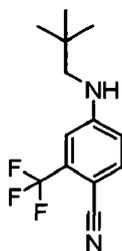


C. 4-[(2-Cianopropil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 3-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-metilpropanamida (0,044 mg, 0,12 mmol), CCl<sub>4</sub> (1,5 ml), DCE (1,5 ml) y trifetilfosfina (3 mmol/g, 0,089 g, 0,27 mmol) soportada en polímero se calentó a 87°C durante 2 h. Al enfriar, la resina se separó por filtración, se lavó a fondo con CHCl<sub>3</sub> y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 5-40%-hexano) y el producto se cristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,021 g, 52% de rendimiento): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,31-4,10 (m, 2H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,10-3,01 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS (ES) m/z336 (M+1).

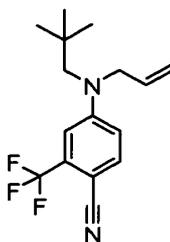
Ejemplo de referencia I

N-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-N-(2,2-dimetilpropil)glicina



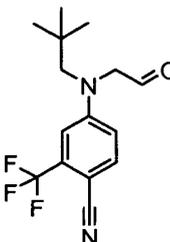
A. 4-[(2,2-Dimetilpropil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Sintetizado como se describe en la etapa A del ejemplo 1 usando neopentilamina: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,70 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 4,49 (t a, J = 5,8 Hz, 1 H), 2,98 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,01 (s, 9H).



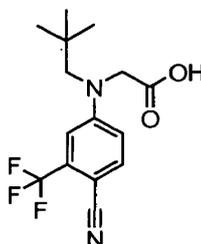
B. 4-[(2,2-Dimetilpropil)(2-propen-1-il)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Se añadió una solución de 4-[(2,2-dimetilpropil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,71 g, 6,68 mmol) en DMF (4 ml), gota a gota a lo largo de 10 min., a una suspensión de NaH lavado con hexanos (0,534 g de una suspensión al 60% en aceite mineral, 13,4 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó 15 min. y se añadió gota a gota a lo largo de 3 min. bromuro de alilo puro (1,16 ml, 13,4 mmol). La solución resultante se agitó 1 h, se vertió en agua y el total se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (agua, salmuera), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (EtOAc/hexanos), suministrando 1,82 g del compuesto del epígrafe como un jarabe incoloro: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 5,73 (ddt, J = 17,2, 10,6, 4,6 Hz, 1 H), 5,23 (d ap., J = 10,6 Hz, 1 H), 5,05 (d ap., J = 17,5 Hz, 1 H), 4,09 (ddd solapados, 2H), 3,26 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).



C. 4-[(2,2-Dimetilpropil)(2-oxoetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Se añadió una solución de OsO<sub>4</sub> (1,02 g de una solución al 2,5% en peso en t-BuOH, 0,10 mmol) en THF/agua (20:1, 5 ml) a una solución de 4-[(2,2-dimetilpropil)(2-propen-1-il)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,46 g, 4,95 mmol) en THF/agua (20:1, 45 ml) a t. a., seguido por NMO (1,22 g, 10,4 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó 22 horas a t. a., se enfrió hasta 0°C y se añadió bisulfito sódico (0,300 g) en una porción. La mezcla se agitó 1 h, se filtró a través de un bloque de Celite (lavado con EtOAc) y el filtrado/los lavados se repartieron entre EtOAc/agua (adición de NaCl requerida para las capas separadas). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 vez), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetona (50 ml), se añadió una solución de NaIO<sub>4</sub> (2,22 g; 10,4 mmol) en agua (20 ml), la mezcla se agitó dos horas a t. a. y se concentró parcialmente a vacío hasta un residuo acuoso. El residuo se repartió entre EtOAc/agua y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (1 vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron (agua, salmuera), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (EtOAc/hexanos), suministrando 1,20 g del compuesto del epígrafe como un sólido incoloro: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,70 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).



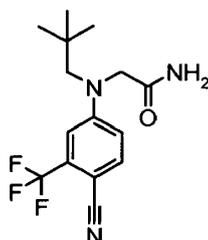
D. N-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-N-(2,2-dimetilpropil)glicina

Se añadió una solución de NaClO<sub>2</sub> (0,591 g de 80% de calidad industrial; 5,2 mmol) en tampón de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (6 ml, 1,5 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, ajustado hasta pH 3,5 con HCl 1 N) a una suspensión agitada de 4-[(2,2-dimetilpropil)(2-oxoetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,20 g, 4,03 mmol) y 2-metil-2-buteno (4,3 ml, 40 mmol) en t-BuOH (30 ml) a t. a., gota a gota a lo largo de 5 min. (ligeramente exotérmico). Después de la disolución completa de los sólidos suspendidos, el matraz se cerró con un tapón de caucho y se puso bajo presión de globo de nitrógeno durante 3 h. Se añadió agua (100 ml), el total se ajustó hasta alrededor de pH 11 mediante la adición de NaOH al

15% en peso, y se concentró parcialmente a vacío. El residuo acuoso se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 veces), se ajustó hasta alrededor de pH 1 mediante la adición de HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron (salmuera), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta sequedad, suministrando 1,16 g del compuesto del epígrafe como una espuma incolora: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 4,24 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo de referencia II

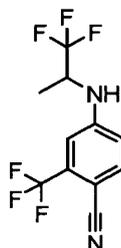
*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2-dimetilpropil)glicinamida



Se añadió cloruro de oxalilo (0,33 ml, 3,76 mmol) a una solución de *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2-dimetilpropil)glicina (1,13 g, 3,58 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0°C, seguido por DMF (0,01 ml, 0,2 mmol). La solución resultante se agitó 5 min. en el baño de enfriamiento, 20 min. a t. a. y 1 h a reflujo bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriar hasta t. a., la solución se vertió lentamente en NH<sub>4</sub>OH (10 ml de una solución al 30% en peso) a 0°C, se agitó 30 min. y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron (agua, salmuera), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se recristalizó en IPA/hexanos, suministrando 0,642 g del compuesto del epígrafe como un sólido amorfo incoloro. Las aguas madres se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de desarrollo rápido (EtOAc/hexanos), suministrando 0,241 g adicionales del compuesto del epígrafe: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1 H), 5,70 (s a, 1 H), 5,59 (s a, 1 H), 4,12 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).

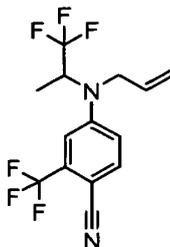
Ejemplo 40

*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)glicinamida



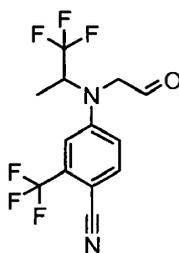
A. 2-(Trifluorometil)-4-[(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)amino]benzonitrilo (Compuesto preparativo)

Sintetizado como se describe en la etapa A del ejemplo 5 usando 1,1,1-trifluoroacetona: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1 H), 4,40 (d a, 8,8 Hz, 1 H), 4,20-4,07 (m, 1 H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 3H).



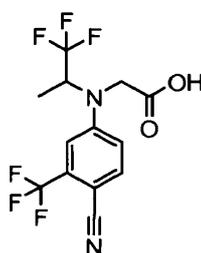
B. 4-[2-PropeN-1-il(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Compuesto preparativo)

Sintetizado como se describe en la etapa B del ejemplo de referencia I usando 2-(trifluorometil)-4-[(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)amino]benzonitrilo: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1 H), 5,79 (ddt, J = 17,3, 10,6, 4,6 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,55 (sept, J = 7,0 Hz, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 1,54 (J = 6,9 Hz, 3H).



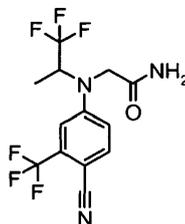
C. 4-[(2-Oxoetil)(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Compuesto preparativo)

- 5 Sintetizado como se describe en la etapa C del ejemplo de referencia I usando 4-[2-propen-1-il(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo:  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,71 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1 H), 4,60 (sept, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 19,7 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 19,7, 1 H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H).



D. *N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)glicina

- 10 Sintetizada como se describe en la etapa D del ejemplo de referencia I usando 4-[(2-oxoetil)(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 4,58 (sept, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 19,2 Hz, 1 H), 4,20 (d, J = 19,2 Hz, 1 H), 1,56 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

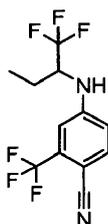


E. *N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)glicinamida

- 15 Sintetizada como se describe en el ejemplo de referencia II usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)glicina:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,17 (s a, 1H), 6,64 (s a, 1H), 5,20 (sept, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,33 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

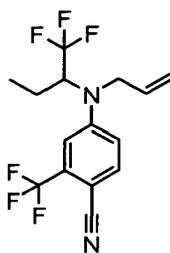
Ejemplo 41

- 20 *N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-[1-(trifluorometil)propil]glicinamida



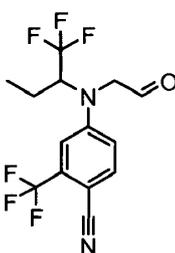
A. 2-(Trifluorometil)-4-[[1-(trifluorometil)propil]amino]benzonitrilo (Compuesto preparativo)

- 25 Sintetizado como se describe en la etapa A del ejemplo 5 usando 1,1,1-trifluorobutanona:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 4,35 (d a, J = 9,5 Hz, 1 H), 3,94-3,82 (m, 1 H), 2,09-1,97 (m, 1 H), 1,72-1,58 (m, 1 H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H).



B. 4-{2-PropeN-1-il[1-(trifluorometil)propil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Compuesto preparativo)

Sintetizado como se describe en la etapa B del ejemplo de referencia I usando 2-(trifluorometil)-4-{[1-(trifluorometil)propil]amino}benzonitrilo:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1 H), 5,78-5,66 (m, 1 H), 5,32-5,21 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 1 H), 4,10-4,04 (m, 2H), 2,07-1,87 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).



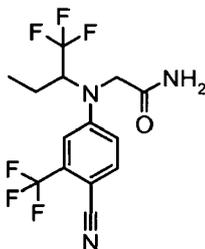
C. 4-{(2-Oxoetil)[1-(trifluorometil)propil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo (Compuesto preparativo)

Sintetizado como se describe en la etapa C del ejemplo de referencia I usando 4-{2-propeN-1-il[1-(trifluorometil)propil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,62 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,25 (d, J = 19,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 19,4 Hz, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1 H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H).



D. N-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-N-[1-(trifluorometil)propil]glicina

Sintetizada como se describe en la etapa D del ejemplo de referencia I usando 4-{(2-oxoetil)[1-(trifluorometil)propil]amino}-2-(trifluorometil)benzonitrilo:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1 H), 4,36-4,26 (m, 1H, que se solapa parcialmente con 4,27), 4,27 (d, J = 18,9 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 19,0 Hz, 1 H), 2,10-1,97 (m, 1 H), 1,93-1,79 (m, 1 H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

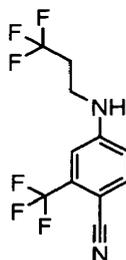


E. N<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-N<sup>2</sup>-[1-(trifluorometil)propil]glicinamida

Sintetizada como se describe en el ejemplo de referencia II usando N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-N-[1-(trifluorometil)propil]glicina:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,04 (s a, 1 H), 6,63 (s a, 1 H), 5,04-4,92 (m, 1H), 4,32 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 2,12-1,93 (m, 2H, disolvente parcialmente solapado), 1,08 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 42

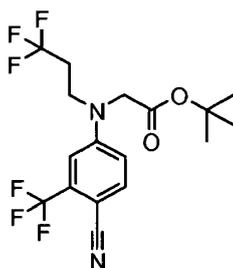
*N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)glicinato de 1,1-dimetiletilo



A. 2-(Trifluorometil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzonitrilo (Compuesto preparativo)

- 5 Una mezcla de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,158 g, 0,84 mmol), hidrocloreuro de (3,3,3-trifluoropropil)amina (0,125 g, 0,84 mmol) y DIEA (0,326 g, 2,52 mmol) en 1,5 ml de DMSO se calentó en un microondas a 200°C durante 20 min. Al enfriar, la mezcla se repartió entre Et<sub>2</sub>O y HCl 0,1 N.

La fase orgánica se lavó con HCl 0,1 N (2 veces) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 10-80%-hexanos) y el producto se cristalizó en Et<sub>2</sub>O-hexanos para dar 0,144 g (61% de rendimiento) del compuesto del epígrafe: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 4,56 (s a, NH), 3,53 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,51-2,40 (m, 2H).

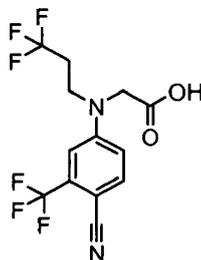


B. *N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)glicinato de 1,1-dimetiletilo

- 15 Sintetizado como se describe en el ejemplo 1B usando 2-(trifluorometil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzonitrilo y bromoacetato de terc-butilo: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,03 (s, 2H), 3,74 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57-2,45 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

## Ejemplo 43

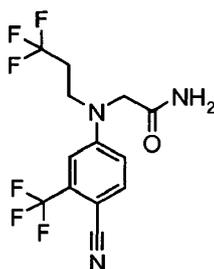
*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)glicinamida



20

A. *N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)glicina

Sintetizada como se describe en el ejemplo 2 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)glicinato de 1,1-dimetiletilo: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2H), 3,81 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H).



B. *N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)glicinamida

- 5 Se añadió trifetilfosfina (0,051 g, 3 mmol/g, 0,153 mmol) soportada en polímero a una suspensión de *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)glicina (0,026 g, 0,076 mmol) en tetracloruro de carbono/1,2-dicloroetano (1:3,4 ml) y la mezcla se calentó a 75°C. Después de 3 h, se añadió resina-fosfina adicional (0,017 g, 0,051 mmol) y el calentamiento se continuó a 90°C durante 30 min. Al enfriar, la resina se separó por filtración y se lavó con CHCl<sub>3</sub>. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en THF (2 ml) y se trató con NH<sub>4</sub>OH (solución al 30%, 7 ml) durante 15 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de MeOH al 0-12%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y el producto se cristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexanos para dar 0,010 g (40% de rendimiento) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco: MS (ES) m/z 340 (M+1).

Ejemplo 44

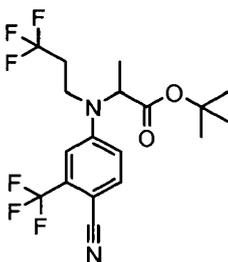


4-[(Cianometil)(3,3,3-trifluoropropil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

- 15 Sintetizado a partir de *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)glicinamida como se describe en el ejemplo 36: MS (ES) m/z 322 (M+1).

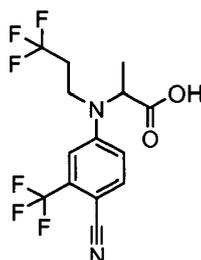
Ejemplo 45

*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)alaninamida



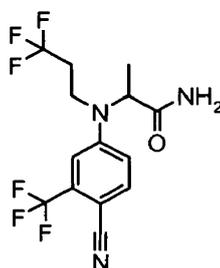
- 20 A. *N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)alaninato de 1,1-dimetiletilo

Sintetizado como se describe en el ejemplo 1B usando 2-(trifluorometil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]benzonitrilo y 2-bromopropanoato de 1,1-dimetiletilo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,0 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 4,37 (q, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,74 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,62-2,38 (m, 2H), 1,61 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H).



B. *N*-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)alanina

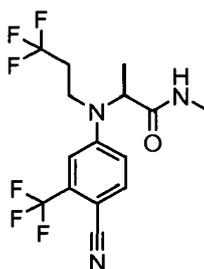
Sintetizada como se describe en el ejemplo 2 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)alaninato de 1,1-dimetileto. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,71 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,70-2,50 (m, 2H), 1,59 (d, J = 7,1 Hz, 3H).



C. *N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)alaninamida

Se añadieron cloruro de oxalilo (0,009 g, 0,07 mmol) y una cantidad catalítica de DMF a una suspensión de *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)alanina (0,020 g, 0,56 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). La mezcla se calentó a 45°C durante 45 min., se enfrió hasta t. a. y se añadió a NH<sub>4</sub>OH (solución al 30%, 3 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. y a continuación se repartió entre EtOAc y HCl 0,1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de MeOH al 1-8%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y el producto se cristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexanos para dar 0,014 g (70% de rendimiento) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco: MS (ES) m/z 354 (M+1).

Ejemplo 46

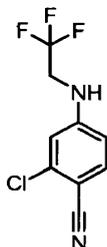


*N*<sup>2</sup>-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)alaninamida

Sintetizada como se describe en el ejemplo 3 usando *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)alanina: MS (ES) m/z 368 (M+1).

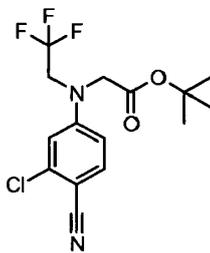
Ejemplo 47

*N*-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo



A. 2-Cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzonitrilo (Compuesto preparativo)

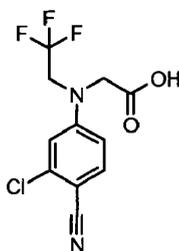
5 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 5A usando 4-amino-2-clorobenzonitrilo: MS (ES) m/z 235 (M+1).



B. *N*-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo

Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 2-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzonitrilo: MS (ES) m/z 349 (M+1).

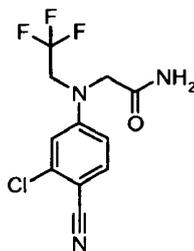
10 Ejemplo 48



*N*-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina

Sintetizada de un modo similar al ejemplo 2 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) m/z 293 (M+1).

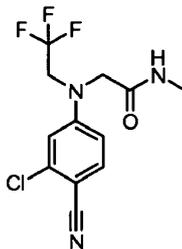
15 Ejemplo 49



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina: MS (ES) m/z 292 (M+1).

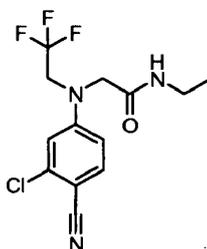
## Ejemplo 50



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina: MS (ES) m/z 306 (M+1).

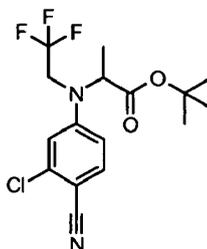
## Ejemplo 51



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina y etilamina: MS (ES) m/z 320 (M+1).

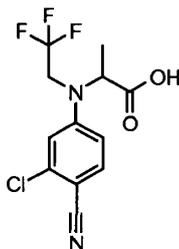
## Ejemplo 52



*N*-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo

15 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 2-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzonitrilo y 2-bromopropanoato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) m/z 363 (M+1).

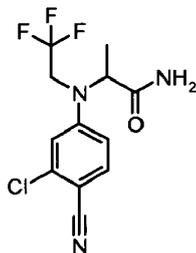
## Ejemplo 53



*N*-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina

20 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 2 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) m/z 307 (M+1)

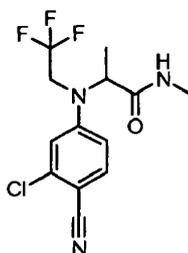
## Ejemplo 54



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida

5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina: MS (ES) m/z 305 (*M*<sup>+</sup>).

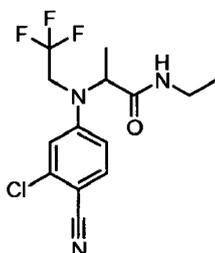
## Ejemplo 55



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida

10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina: MS (ES) m/z 320 (*M*+1).

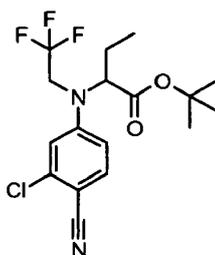
## Ejemplo 56



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida

15 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina y etilamina: MS (ES) m/z 334 (*M*+1).

## Ejemplo 57

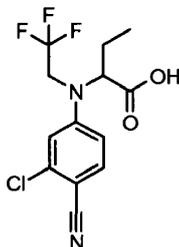


2-[(3-Cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo

20 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 2-cloro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzonitrilo y 2-bromobutanoato de terc-butilo: MS (ES)m/z 377 (*M*+1).

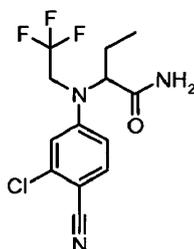
## Ejemplo 58

2-[(3-Cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida



A. Ácido 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico

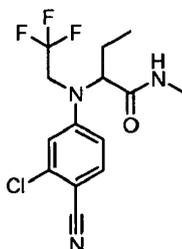
- 5 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 2 usando 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) m/z321 (M+1).



B. 2-[(3-Cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida

- 10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando ácido 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico: MS (ES) m/z 320 (M+1).

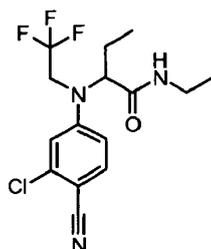
## Ejemplo 59



2-[(3-Cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-N-metilbutanamida

- 15 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando ácido 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico: MS (ES) m/z 334 (M+1).

## Ejemplo 60

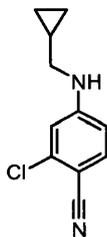


2-[(3-Cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-N-etilbutanamida

- 20 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando ácido 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico y etilamina: MS (ES) m/z348 (M+1).

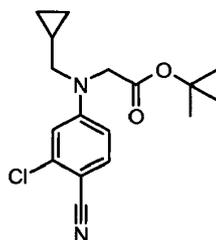
Ejemplo 61

*N*-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo



A. 2-Cloro-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo (Compuesto preparativo)

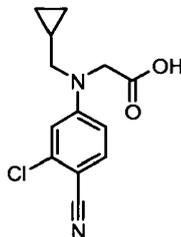
5 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1A usando 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo: MS (ES)  $m/z$  207 (M+1).



B. *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo

Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 2-cloro-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo: MS (ES)  $m/z$  321 (M+1).

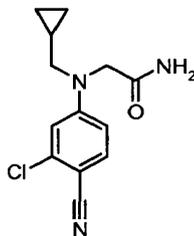
10 Ejemplo 62



*N*-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)glicina

Sintetizada de un modo similar al ejemplo 2 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES)  $m/z$  265 (M+1).

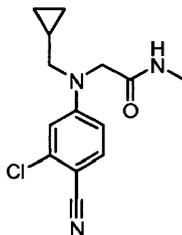
15 Ejemplo 63



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)glicinamida

Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)glicina: MS (ES)  $m/z$  264 (M+1).

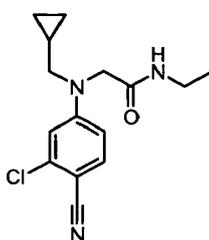
## Ejemplo 64



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-metilglicinamida

5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)glicina: MS (ES) m/z 278 (M+1).

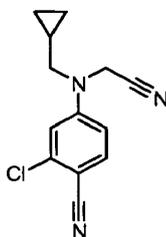
## Ejemplo 65



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-etilglicinamida

10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)glicina y etilamina: MS (ES) m/z 292 (M+1).

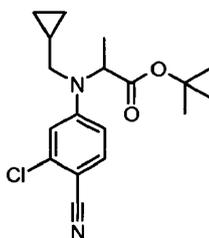
## Ejemplo 66



2-Cloro-4-[(cianometil)(ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo

15 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 36 usando *N*<sup>2</sup>-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)glicinamida: MS (ES) m/z 246 (M+1).

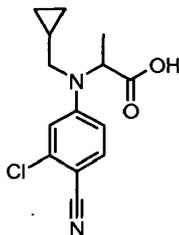
## Ejemplo 67



*N*-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo

20 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 2-cloro-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo y 2-bromopropionato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) m/z 335 (M+1).

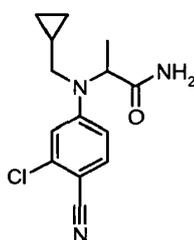
## Ejemplo 68



*N*-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)alanina

5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 2 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) m/z 279 (M+1).

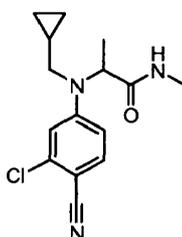
## Ejemplo 69



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)alaninamida

10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)alanina: MS (ES) m/z 278 (M+1).

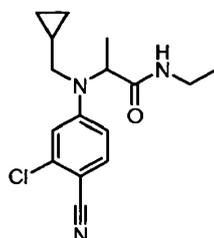
## Ejemplo 70



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-metilalaninamida

15 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)alanina: MS (ES) m/z 292 (M+1).

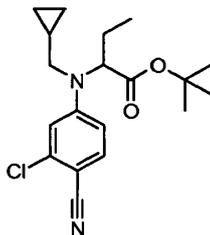
## Ejemplo 71



*N*<sup>2</sup>-(3-Cloro-4-cianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-etilalaninamida

20 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3-cloro-4-cianofenil)-*N*-(ciclopropilmetil)alanina y etilamina: MS (ES) m/z 306 (M+1).

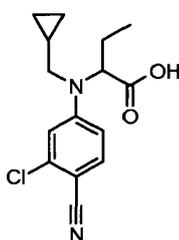
## Ejemplo 72



2-[(3-Cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo

5 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 2-cloro-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo y 2-bromobutanoato de terc-butilo: MS (ES) m/z349 (M+1).

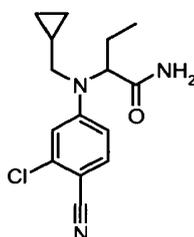
## Ejemplo 73



Ácido 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanoico

10 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 2 usando 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) m/z293 (M+1).

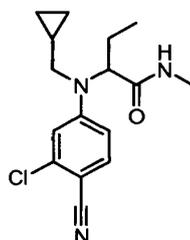
## Ejemplo 74



2-[(3-Cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanamida

15 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando ácido 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanoico: MS (ES) m/z 292 (M+1).

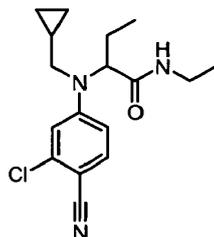
## Ejemplo 75



2-[(3-Cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]-N-metilbutanamida

20 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando ácido 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanoico: MS (ES) m/z 306 (M+1).

## Ejemplo 76

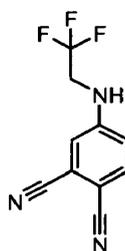


2-[(3-Cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]-N-etilbutanamida

5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando ácido 2-[(3-cloro-4-cianofenil)(ciclopropilmetil)amino]butanoico y etilamina: MS (ES) m/z320 (M+1).

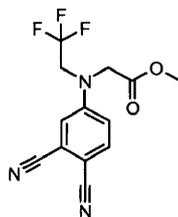
## Ejemplo 77

N-(3,4-Dicianofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de metilo



A. 4-[(2,2,2-Trifluoroetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo (Compuesto preparativo)

10 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 5 usando 4-amino-1,2-bencenodicarbonitrilo:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1 H), 4,73 (t ancho, NH), 3,86 (q, J = 8,6 Hz, 2H).

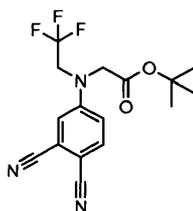


B. N-(3,4-Dicianofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de metilo

15 Una solución de 4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo (0,020 g, 0,089 mmol) en MeCN (3 ml) se trató con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,078 g, 0,24 mmol) y bromoacetato de metilo (0,037 g, 0,24 mmol) y se calentó a  $85^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno durante 8 h. Al enfriar, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 20-100% hexanos) y el producto se cristalizó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -hexanos para dar 0,015 g (58% de rendimiento) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco: MS (ES) m/z 296 (M-1).

20

## Ejemplo 78

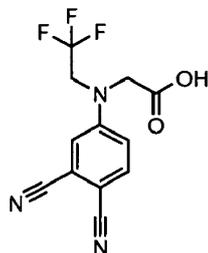


N-(3,4-Dicianofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo

25 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo: MS (ES) m/z 340 (M+1).

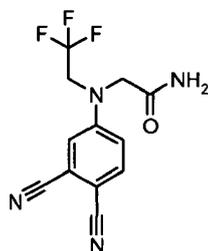
## Ejemplo 79

*N*<sup>2</sup>-(3,4-Dicianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida



A. *N*-(3,4-Dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina

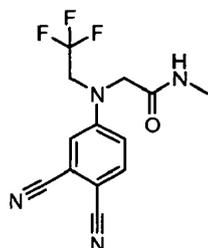
- 5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 2 usando *N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo: MS (ESI) *m/z* 284 (M+1).



B. *N*<sup>2</sup>-(3,4-Dicianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

- 10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando *N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina: MS (ES) *m/z* 281 (M-1).

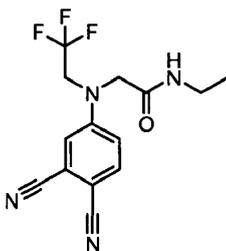
## Ejemplo 80



*N*<sup>2</sup>-(3,4-Dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

- 15 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina: MS (ES) *m/z* 297 (M+1).

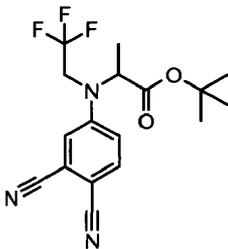
## Ejemplo 81



*N*<sup>2</sup>-(3,4-Dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida

- 20 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina y etilamina: MS (ES) *m/z* 311 (M+1).

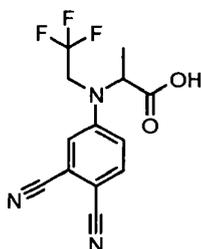
## Ejemplo 82



*N*-(3,4-Dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo

5 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,2-benzenodicarbonitrilo y 2-bromopropanoato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES)  $m/z$  354 ( $M+1$ ).

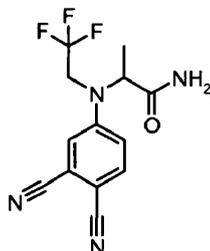
## Ejemplo 83:



*N*-(3,4-Dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina

10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 2 usando *N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES)  $m/z$  298 ( $M+1$ ).

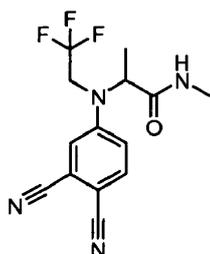
## Ejemplo 84



*N*<sup>2</sup>-(3,4-Dicianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida

15 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando *N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina: MS (ES)  $m/z$  297 ( $M+1$ ).

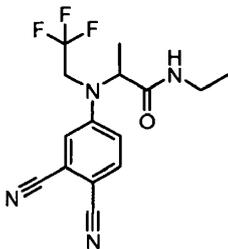
## Ejemplo 85



*N*<sup>2</sup>-(3,4-Dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida

20 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina: MS (ES)  $m/z$  311 ( $M+1$ ).

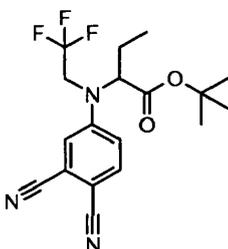
## Ejemplo 86



$N^2$ -(3,4-Dicianofenil)- $N^1$ -etil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida

5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando  $N$ -(3,4-dicianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicina y etilamina: MS (ES)  $m/z$  323 (M-1).

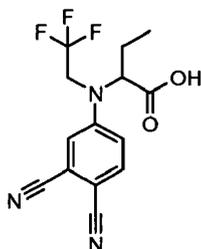
## Ejemplo 87



2-[(3,4-Dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo

10 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1,2-benzenodicarbonitrilo y 2-bromobutanoato de terc-butilo: MS (ES)  $m/z$  368 (M+1).

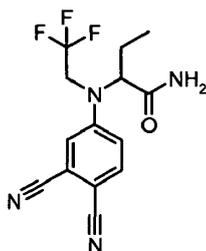
## Ejemplo 88



Ácido 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico

15 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 2 usando 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES)  $m/z$  312 (M+1).

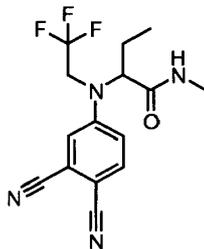
## Ejemplo 89



2-[(3,4-Dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida

20 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando ácido 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico: MS (ES)  $m/z$  311 (M+1).

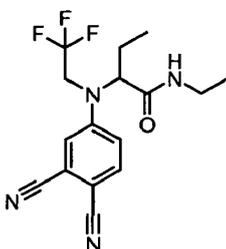
## Ejemplo 90



2-[(3,4-Dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-metilbutanamida

5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando ácido 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico: MS (ES)  $m/z$  325 (M+1).

## Ejemplo 91

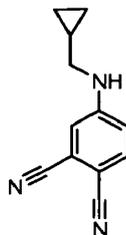


2-[(3,4-Dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-etilbutanamida

10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando ácido 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico y etilamina: MS (ES)  $m/z$  339 (M+1).

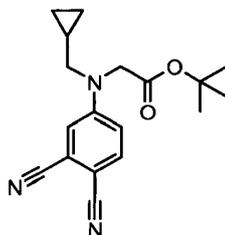
## Ejemplo 92:

1*N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicinato de 1,1-dimetiletilo



A. 4-[(Ciclopropilmetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo (Compuesto preparativo)

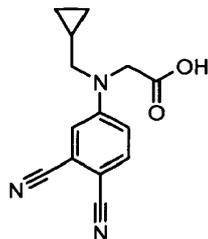
15 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1A usando 4-fluoro-1,2-bencenodicarbonitrilo: MS (ES)  $m/z$  198 (M+1).



B. *N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicinato de 1,1-dimetiletilo

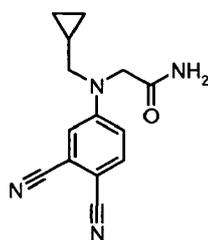
Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 4-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo: MS (ES)  $m/z$  312 (M+1).

Ejemplo 93:

*N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicina

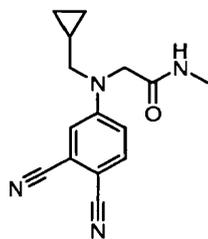
5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 2 usando *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicinato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) m/z 256 (M+1).

Ejemplo 94:

*N*<sup>2</sup>-(Ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)glicinamida

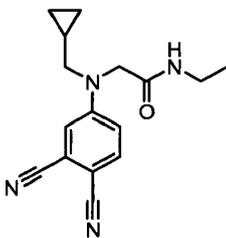
10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicina: MS (ESI) m/z 255 (M+1).

Ejemplo 95:

*N*<sup>2</sup>-(Ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metilglicinamida

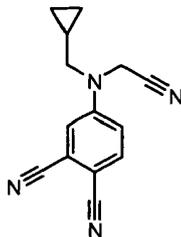
15 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicina: MS (ES) m/z 269 (M+1).

Ejemplo 96

*N*<sup>2</sup>-(Ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etilglicinamida

20 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicina y etilamina: MS (ES) m/z 283 (M+1).

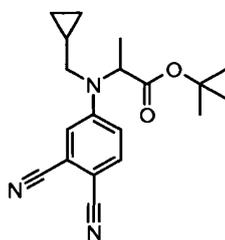
## Ejemplo 97



4-[(Cianometil)(ciclopropilmetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo

5 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 36 usando *N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)glicinamida: MS (ES) m/z 237 (M+1).

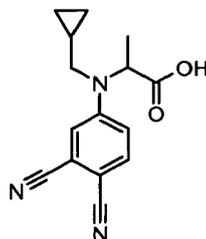
## Ejemplo 98



*N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alaninato de 1,1-dimetiletilo

10 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 4-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo y 2-bromopropanoato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) m/z 326 (M+1).

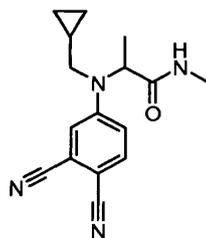
## Ejemplo 99



*N*-(Ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alanina

15 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 2 usando *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alaninato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) m/z 270 (M+1).

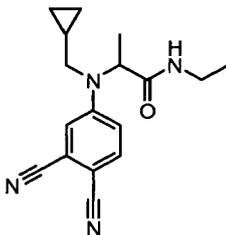
## Ejemplo 100



*N*<sup>2</sup>-(Ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metilalaninamida

20 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alanina: MS (ES) m/z 283 (M+1).

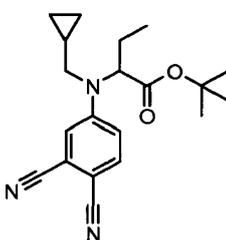
## Ejemplo 101



*N*<sup>2</sup>-(Ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etilalaninamida

5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alanina y etilamina: MS (ES) *m/z* 297 (M+1).

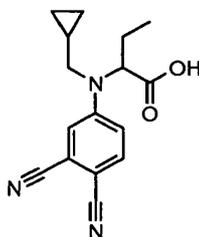
## Ejemplo 102



2-[(Ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo

10 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 1B usando 4-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo 2-bromobutanoato de terc-butilo: MS (ES) *m/z* 340 (M+1).

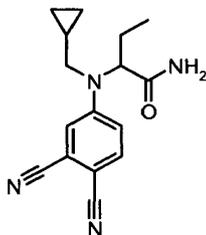
## Ejemplo 103



Ácido 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoico

15 Sintetizado de un modo similar al ejemplo 2 usando 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo: MS (ES) *m/z* 284 (M+1).

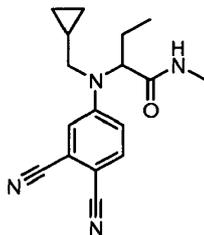
## Ejemplo 104



2-[(Ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanamida

20 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 4 usando ácido 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoico: MS (ES) *m/z* 283 (M+1).

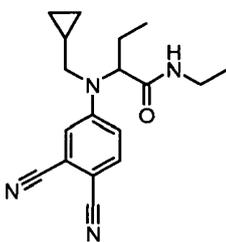
## Ejemplo 105



## 2-[(Ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]-N-metilbutanamida

5 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando ácido 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoico: MS (ES) m/z 297 (M+1).

## Ejemplo 106



## 2-[(Ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]-N-etilbutanamida

10 Sintetizada de un modo similar al ejemplo 3 usando ácido 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoico y etilamina: MS (ES) m/z 311 (M+1).

## SECCIÓN BIOLÓGICA

15 Los compuestos de esta invención son moduladores del receptor de andrógenos. Ciertos compuestos de la presente invención también modulan el receptor de glucocorticoides, el receptor de mineralocorticoides y/o el receptor de progesterona. La actividad mediada a través de estos receptores nucleares oxoesteroideos se determinó usando los siguientes ensayos in vitro e in vivo.

## Ensayos in vitro

Se usan las siguientes abreviaturas y fuentes de materiales

Fluormone PL Red - una fluorosonda de PR disponible comercialmente (PanVera Corp, Producto n° P2965)

Fluormone GS Red - una fluorosonda de GR disponible comercialmente (PanVera Corp, Producto n° P2894)

20 Fluormone AL Green - una fluorosonda de AR disponible comercialmente (PanVera Corp, Producto n° P3010)

PR-LBD - Dominio de unión al ligando de progesterona humano purificado marcado con glutatona transferasa (PanVera Corp, Producto n° P2900)

GR - receptor de glucocorticoide humano purificado (PanVera Corp, Producto n° P2812)

25 AR-LBD- Dominio de unión a ligando de andrógeno de rata purificado marcado con glutatona transferasa (PanVera Corp, Producto n° P3009)

PR Screening Buffer - fosfato potásico 100 mM (pH 7,4), 100 µg/ml de gammaglobulina bovina, etilenglicol a 15%, NaN<sub>3</sub> al 0,02%, glicerol al 10% (PanVera Corp Producto n° P2967) con CHAPS al 0,1% p/v

AR Screening Buffer - agentes estabilizantes de proteína y glicerol que contienen pH 7,5 (PanVera Corp Producto n° P3011)

30 GR Screening Buffer - fosfato potásico 100 mM (pH 7,4), Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> 200 mM, EDTA 1 mM, DMSO al 20% (PanVera Corp Producto n° P2814) con péptido estabilizante de GR (100 µM) (PanVera Corp Producto n° P2815)

DTT - ditioneitol (PanVera Corp Producto n° P2325)

Discovery Analyst - es un lector de FP

DMSO – dimetilsulfóxido

Ensayo de polarización de fluorescencia del receptor de progesterona:

El ensayo de polarización de fluorescencia del receptor de progesterona se usa para investigar la interacción de los compuestos con el receptor de progesterona.

- 5 Los compuestos se añaden a las placas negras de 384 pocillos hasta un volumen final de 0,5 µl. Se descongelan sobre hielo suficientes Fluormone PL Red y PR-LBD para dar una concentración final de 2 nM y 40 nM, respectivamente. El PR Screening Buffer se refrigera hasta 4°C antes de la adición de DTT para dar una concentración final de 1 mM. El Fluormone PL Red y el PR-LBD en PR Screening Buffer se añaden a placas de compuestos para dar un volumen final de 10 µl. Se deja que el ensayo se incube a 20-22°C durante 2 horas. Las  
10 placas se cuentan en un Discovery Analyst con filtros de interferencia de excitación de 535 nM y de emisión de 590 nM adecuados. Los compuestos que interactúan con el receptor PR dan como resultado una lectura inferior de la polarización de fluorescencia. Los compuestos de prueba se disuelven y se diluyen en DMSO. Los compuestos se ensayan una sola vez, aplicándose un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

- 15 donde a es el mínimo, b es la pendiente de Hill, c es la IC<sub>50</sub> y d es el máximo. Los valores máximo y mínimo se comparan con la adhesión en ausencia de compuesto y en presencia de progesterona 10<sup>-5</sup> M. Los datos se presentan como la pIC<sub>50</sub> media con el error estándar de la media de n experimentos. Los compuestos con una pIC<sub>50</sub> mayor de 5,0 y un % máximo mayor de 50 se consideran convenientes.

Ensayo de polarización de fluorescencia del receptor de andrógeno:

- 20 El ensayo de polarización de fluorescencia del receptor de andrógeno se usa para investigar la interacción de los compuesto con el receptor de andrógeno.

- Los compuestos se añaden a las placas negras de 384 pocillos hasta un volumen final de 0,5 µl. Se descongelan sobre hielo suficientes Fluormone AL Green y AR-LBD para dar una concentración final de 1 nM y 25 nM, respectivamente. El AR Screening Buffer se refrigera hasta 4°C antes de la adición de DTT para dar una  
25 concentración final de 1 mM. El Fluormone AL Green y el AR-LBD en AR Screening Buffer se añaden a las placas de compuesto para dar un volumen final de 10 µl. Se deja que el ensayo se incube a 20°C durante 5 horas. Las placas se cuentan en un Discovery Analyst con filtros de interferencia de excitación de 485 nM y de emisión de 535 nM adecuados. Los compuestos que interactúan con el receptor AR dan como resultado una lectura inferior de la polarización de fluorescencia. Los compuestos de prueba se disuelven y se diluyen en DMSO. Los compuestos se  
30 ensayan una sola vez, aplicándose un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

- 35 donde a es el mínimo, b es la pendiente de Hill, c es la IC<sub>50</sub> y d es el máximo. Los valores máximo y mínimo se comparan con la adhesión en ausencia de compuesto y en presencia de dihidrotestosterona 10<sup>-5</sup> M. Los datos se presentan como la pIC<sub>50</sub> media con el error estándar de la media de n experimentos. Los compuestos con una pIC<sub>50</sub> mayor de 5,0 y un % máximo mayor de 50 se consideran convenientes.

Ensayo de polarización de fluorescencia de receptor de glucocorticoide

El ensayo de polarización de fluorescencia de receptor de glucocorticoide se usa para investigar la interacción de los compuestos con el receptor de glucocorticoide.

- 40 Los compuestos se añaden a las placas negras de 384 pocillos hasta un volumen final de 0,5 µl. Se descongelan sobre hielo suficientes Fluormone GS Red y GR para dar una concentración final de 1 nM y 4 nM, respectivamente. El GR Screening Buffer se refrigera hasta 4°C antes de la adición de DTT para dar una concentración final de 1 mM. El Fluormone GS Red y el GR en GR Screening Buffer se añaden a placas de compuesto para dar un volumen final de 10 µl. Se deja que el ensayo se incube a 4°C durante 12 horas. Las placas se cuentan en un Discovery Analyst con filtros de interferencia de excitación de 535 nM y de emisión de 590 nM adecuados. Los compuestos que  
45 interactúan con el receptor GR dan como resultado una lectura inferior de la polarización de fluorescencia. Los compuestos de prueba se disuelven y se diluyen en DMSO. Los compuestos se ensayan una sola vez, aplicándose un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

donde a es el mínimo, b es la pendiente de Hill, c es la EC<sub>50</sub> y d es el máximo. Los valores máximo y mínimo se comparan con la adhesión en ausencia de compuesto y en presencia de dexametasona 10<sup>-5</sup> M. Los datos se presentan como la pIC<sub>50</sub> media con el error estándar de la media de n experimentos. Los compuestos con una pIC<sub>50</sub> mayor de 5,0 y un % máximo mayor de 50 se consideran convenientes.

Ensayo de transfección transitoria:

Se realizaron ensayos de cotransfección que usan hAR de longitud completa en células CV-1 (fibroblastos renales de mono). Las células se siembran en medio separado con carbón vegetal en placas de 96 pocillos (24.000 células/pocillo) y se incuban durante la noche. Se llevaron a cabo transfecciones transitorias usando los siguientes plásmidos: pSG5-AR, informador MMTV LUC, β-actina SPAP y pBluescript (carga DNA). Las placas de células se incubaron a continuación durante 6-20 horas. La mezcla de transfección se eliminó por lavado y a continuación las células se trataron con dosis que variaban de 10<sup>-10</sup> a 10<sup>-5</sup>. Se usaron dos réplicas para cada muestra. La incubación con fármaco se continuó durante 14 horas. Se usó un espectrofotómetro para las medidas de SPAP, mientras que se usó un Topcounter para leer los resultados del ensayo de luciferasa. La relación de actividad de luciferasa a la actividad de SPAP se calculó para normalizar la varianza en el número de células y la eficacia de transfección.

Análisis de los datos:

Los datos se redujeron usando RoboFit99. Los resultados se expresaron como porcentaje del máximo que se calcula mediante las siguiente fórmulas:

$$\text{nº veces de activación} = \frac{\left(\frac{\text{Luc}}{\text{SPAP-SPAP}_{\text{prom. sustrato no trat.}}}\right) - \text{activación basal}}{\text{activación basal}^*}$$

\*activación basal por placa = (vehículo de Luc)/(vehículo de SPAP - promedio de la referencia del sustrato)

$$\% \text{ máx.} = \left( \frac{\text{nº veces activación del desconocido}}{\text{prom. nº veces activación referencia positiva}} \right) \times 100$$

Las curvas se ajustaron a partir de estos datos usando RoboFit para determinar EC<sub>50</sub> para agonistas e IC<sub>50</sub> para antagonistas usando la siguiente ecuación:

$$Y = \frac{(V_{\text{máx}} \cdot x)}{(K+x)} + Y_2$$

Estos valores se convirtieron en pEC<sub>50</sub> y pIC<sub>50</sub> para el registro usando las siguientes ecuaciones:

$$pEC_{50} = -\log(EC_{50})$$

$$pIC_{50} = -\log(IC_{50})$$

Para ensayos de antagonistas, se calculó el porcentaje de respuesta máxima del antagonista mediante la siguiente fórmula en la que Y<sub>min</sub> e Y<sub>máx</sub> son asíntotas de la curva a la concentración máxima o mínima probada:

$$\% \text{ resp. máx. ant.} = 100 \cdot (1 - Y_{\text{min}/\text{máx}})$$

Para ensayos de antagonistas, se calcularon los pKb usando la siguiente fórmula:

$$pKb = IC_{50} \text{ del desconocidos} / ((1 + \text{*conc.*}) / \text{promedio EC}_{50} \text{ de DHT})$$

donde \*conc.\* = concentración de DHT usado como el agonista en el medio para el experimento con antagonistas, expresada en nM. Esta concentración se fijó en dos veces la pEC<sub>50</sub>. Ésta sería 0,2 para AR.

Los compuestos con una pXC<sub>50</sub> mayor de 5,0 se consideran convenientes.

## Modelo de la rata macho castrada (Rata ORX)

La actividad de los compuestos de la presente invención como moduladores de receptores de andrógenos se investigó usando un modelo de rata macho castrada (ORX) según se describe en C. D. Kockakian, *Pharmac. Therap.* B 1(2), 149-177 (1975); C. Tobin e Y. Joubert, *Developmental Biology* 146,131-138 (1991); J. Antonio, J. D. Wilson y F. W. George, *J Appl. Physiol.* 87(6) 2016-2019 (1999)) cuyas divulgaciones se incluyen en la presente memoria mediante referencia.

Se ha definido bien que los andrógenos representan papeles importantes en el mantenimiento y el crecimiento de muchos tejidos tanto en animales como en seres humanos. Músculos, como el elevador del ano y el bulbocavernoso, y órganos sexuales secundarios, tales como las glándulas prostáticas y las vesículas seminales, tienen altos niveles de expresión del receptor de andrógenos y se sabe que responden rápidamente a la adición de andrógenos exógenos o la pérdida de andrógenos a través de ablación testicular. La castración produce una atrofia drástica de músculo y órganos sexuales secundarios; mientras que la administración de andrógenos exógenos al animal castrado da como resultado una hipertrofia eficaz de estos músculos y órganos sexuales secundarios. Aunque el músculo elevador del ano, también conocido como el bulbocavernoso dorsal, no es un 'músculo esquelético verdadero' y definitivamente relacionado con la sexualidad, es razonable usar este músculo para investigar las actividades anabólicas para los músculos de los compuestos de prueba debido a su sensibilidad a los andrógenos y simplicidad de eliminación.

Se usaron en este ensayo ratas Sprague-Dawley macho que pesaban 160-180 gramos. Las ratas se enjaularon individualmente durante la recepción y a lo largo del estudio. Se realizaron orquiectomías bilaterales en condiciones quirúrgicas esterilizadas bajo anestesia con isoflurano. Se realizó una incisión anteroposterior en el escroto. Los testículos se exteriorizaron y la arteria espermática y el conducto deferente se ligaron con seda 4.0 0,5 cm proximales al punto de ligación. A continuación, los testículos se extirparon mediante unas tijeras quirúrgicas distales a los puntos de ligación. Los fragmentos de tejido se devolvieron al escroto, el escroto y la piel superpuesta se cerraron mediante una grapa quirúrgica. Las ratas ORX simuladas se sometieron a todos los procedimientos excepto la ligación y el corte con tijeras. Las ratas fueron asignadas aleatoriamente a grupos de estudio 7-10 días después de la cirugía basándose en el peso corporal.

Se usó dihidrotestosterona (DHT) como una referencia positiva (1-10 mg/kg s.c.). Los compuestos de esta invención se administraron subcutáneamente u oralmente durante 4-28 días. Las ratas se pesaron diariamente y las dosis se ajustaron según esto. El bienestar general del animal se verificó a lo largo del transcurso del estudio.

Al final del estudio, las ratas se sometieron a eutanasia en una cámara de CO<sub>2</sub>. Las glándulas prostáticas ventrales (VP, por sus siglas en inglés), las vesículas seminales (SV, por sus siglas en inglés), el músculo elevador del ano (LA, por sus siglas en inglés) y el bulbocavernoso (BC) se disecaron cuidadosamente. Los tejidos se secaron con papel, los pesos se registraron y a continuación se conservaron para el análisis histológico y molecular. Los pesos de VP y SV sirven como indicadores androgénicos y LA y BC son indicadores anabólicos. La relación de actividades anabólica a androgénica se usó para evaluar los compuestos de prueba. También se analizaron la hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés), la hormona estimulante de folículos (FSH, por sus siglas en inglés) en suero y otros marcadores séricos potenciales de las actividades anabólicas.

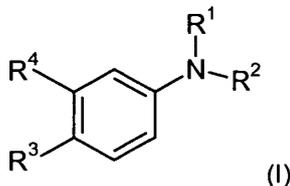
En general, los compuestos convenientes muestran hipertrofia del elevador del ano y muy poca estimulación de la próstata.

Los compuestos de ensayo se emplearon en forma libre o de sal.

Toda la investigación cumplió con los principios de cuidados de animales de laboratorio (publicación NIH nº 85-23, revisada en 1985) y con la política sobre uso de animales de GlaxoSmithKline.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales o solvatos, en la que

- 5         $R^1$  es  $-(Q^1)_x-R^5$ ;  
            $Q^1$  es alquileo  $C_1-C_6$ ;  
           x es 0 o 1;  
            $R^5$  es  $-CF_3$  o ciclopropilo;  
            $R^2$  es  $-(Q^3)-(Q^4)-R^6$  o  $-(Q^3)-CN$ ;
- 10         $Q^3$  es alquileo  $C_1-C_6$ ;  
            $Q^4$  es  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$  o  $-C(NR^7)-$ ,  
            $R^7$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ ;  
            $R^6$  es alquilo  $C_1-C_6$ , alquenido  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , fenoxi, benciloxi o  $-N(R^8)(R^9)$
- 15         $R^8$  y  $R^9$  son cada uno independientemente H, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenido  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ ,  $-(Q^5)_y$ -  
           cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),  $-N(R^{10})(R^{11})$  o  $R^8$  y  $R^9$  se combinan con el átomo de nitrógeno al que están ligados para  
           formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que puede contener heteroátomos adicionales y  
           puede contener uno o más grados de insaturación;  
            $Q^5$  es alquileo  $C_1-C_6$ ;  
           y es 0 o 1;
- 20         $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ ;  
            $R^3$  es  $-CN$ ,  $-NO_2$  o halógeno; y  
            $R^4$  es  $-CN$ ,  $-NO_2$ , halógeno, haloalquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alquenido  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$ , hidroxilo, alcoxi  $C_1-$   
            $C_6$ , fenilo, naftilo, fenoxi o benciloxi.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es  $-(Q^3)-CN$  y  $Q^3$  es metileno.
- 25        3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que  $R^3$  es  $-CN$ .
4. El compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $R^4$  es halógeno, haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-CN$  o alquilo  $C_{1-6}$ .
5. El compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $Q^1$  es metileno.
6. El compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $Q^3$  es metileno.
- 30        7. El compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $Q^4$  es  $-C(O)-$  y  $R^6$  es  $-N(R^8)(R^9)$ , donde  $R^8$  y  $R^9$   
           son cada uno independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ .
8. Un compuesto seleccionado entre:
- N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-N-(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;
- N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-N-(ciclopropilmetil)glicina;
- 35         $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -metilglicinamida;
- $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(ciclopropilmetil)glicinamida;

- N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicina;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de metilo;  
5 *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1-metiletilo;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-ciclohexil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
10 2-[4-ciano(2,2,2-trifluoroetil)-3-(trifluorometil)anilino]-*N*-metilacetohidracida;  
2-[4-ciano(2,2,2-trifluoroetil)-3-(trifluorometil)anilino]-*N*,*N*'-dimetilacetohidracida;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de metilo;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
15 *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
ácido 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico;  
20 2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida;  
2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-metilbutanamida;  
2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-etilbutanamida;  
2-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*,*N*-dimetilbutanamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-etilglicinamida;  
25 *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis(ciclopropilmetil)glicinamida;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(ciclopropilmetil)alanina;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)alaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-metilalaninamida;  
30 *N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>-etilalaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetilalaninamida;  
4-[(cianometil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
4-[(1-cianoetil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
3-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-metilpropanoato de metilo;  
35 4-[(2-cianopropil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
*N*<sup>2</sup>-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)glicinamida;

- $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -[1-(trifluorometil)propil]glicinamida;  
 $N$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N$ -(3,3,3-trifluoropropil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)glicinamida;  
 4-[[cianometil](3,3,3-trifluoropropil)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;  
 5  $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)alaninamida;  
 $N^2$ -[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]- $N^1$ -metil- $N^2$ -(3,3,3-trifluoropropil)alaninamida;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 10  $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -metil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -etil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(2,2,2-trifluoroetil)alanina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 15  $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -metil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^1$ -etil- $N^2$ -(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
 2-[[3-cloro-4-cianofenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
 2-[[3-cloro-4-cianofenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida;  
 2-[[3-cloro-4-cianofenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]- $N$ -metilbutanamida;  
 20 2-[[3-cloro-4-cianofenil](2,2,2-trifluoroetil)amino]- $N$ -etilbutanamida;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)glicina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)glicinamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -metilglicinamida;  
 25  $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -etilglicinamida;  
 2-cloro-4-[[cianometil](ciclopropilmetil)amino]benzonitrilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
 $N$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N$ -(ciclopropilmetil)alanina;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)alaninamida;  
 30  $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -metilalaninamida;  
 $N^2$ -(3-cloro-4-cianofenil)- $N^2$ -(ciclopropilmetil)- $N^1$ -etilalaninamida;  
 2-[[3-cloro-4-cianofenil](ciclopropilmetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
 ácido 2-[[3-cloro-4-cianofenil](ciclopropilmetil)amino]butanoico;  
 2-[[3-cloro-4-cianofenil](ciclopropilmetil)amino]butanamida;  
 35 2-[[3-cloro-4-cianofenil](ciclopropilmetil)amino]- $N$ -metilbutanamida;  
 2-[[3-cloro-4-cianofenil](ciclopropilmetil)amino]- $N$ -etilbutanamida;

- N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de metilo;  
*N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
5 *N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida;  
*N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-(3,4-dicianofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)alanina;  
*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
10 *N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-(2,2,2-trifluoroetil)alaninamida;  
2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
ácido 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanoico;  
2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]butanamida;  
2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-metilbutanamida;  
15 2-[(3,4-dicianofenil)(2,2,2-trifluoroetil)amino]-*N*-etilbutanamida;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicinato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)glicina;  
*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)glicinamida;  
*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metilglicinamida;  
20 *N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etilglicinamida;  
4-[(cianometil)(ciclopropilmetil)amino]-1,2-bencenodicarbonitrilo;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alaninato de 1,1-dimetiletilo;  
*N*-(ciclopropilmetil)-*N*-(3,4-dicianofenil)alanina;  
*N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-metilalaninamida;  
25 *N*<sup>2</sup>-(ciclopropilmetil)-*N*<sup>2</sup>-(3,4-dicianofenil)-*N*<sup>1</sup>-etilalaninamida;  
2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoato de 1,1-dimetiletilo;  
ácido 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanoico;  
2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]butanamida;  
2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]-*N*-metilbutanamida; y  
30 2-[(ciclopropilmetil)(3,4-dicianofenil)amino]-*N*-etilbutanamida.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la fabricación de un medicamento  
35 para el uso en el tratamiento o la profilaxis de osteoporosis, atrofia muscular progresiva, debilidad, enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, cáncer uterino, hiperplasia prostática, cáncer de próstata, dislipidemia, afecciones vasomotrices menopáusicas, incontinencia urinaria, aterosclerosis, aumento de la libido, depresión, enfermedad fibroide uterina, proliferación de células del músculo liso aórtico, endometriosis o deficiencia de andrógenos en el hombre maduro.