

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 388**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4166** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**C07D 233/86** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2007 E 07754060 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2004181**

54 Título: **Modulador del receptor androgénico para el tratamiento del cáncer de próstata y enfermedades asociadas con el receptor androgénico**

30 Prioridad:

**27.03.2006 US 785978 P**

**28.07.2006 US 833790 P**

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

**22.03.2016**

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)**

**1111 Franklin Street, 12th Floor  
Oakland CA 94607-5200, US**

72 Inventor/es:

**JUNG, MICHAEL E.;  
SAWYERS, CHARLES L.;  
OUK, SAMEDY;  
TRAN, CHRIS y  
WONGVIPAT, JOHN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 564 388 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

Modulador del receptor androgénico para el tratamiento del cáncer de próstata y enfermedades asociadas con el receptor androgénico

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de hidantoínas, tiohidantoínas, ditionhidantoínas, hidantoiniminas y tiohidantoiniminas, métodos para utilizar dichos compuestos en el tratamiento de estados asociados con el receptor androgénico, tales como enfermedades relacionadas con la edad, por ejemplo, el cáncer de próstata, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

**Antecedentes de la invención**

- 10 El cáncer de próstata es el caso más común de cáncer y la segunda causa principal de muerte por cáncer en el hombre occidental. Cuando el cáncer está localmente confinado, la enfermedad puede ser curada mediante cirugía o radiación. Sin embargo, el 30% de dichos cánceres presentan recidivas con enfermedad metastásica distante y otros presentan una enfermedad avanzada al hacer el diagnóstico. La enfermedad avanzada es tratada mediante castración y/o administración de compuestos antiandrogénicos, la llamada terapia de privación de andrógenos. La castración disminuye los niveles de andrógenos circulantes y reduce la actividad del receptor androgénico (AR; del inglés, androgen receptor). La administración de compuestos antiandrogénicos bloquea la función del AR al competir en la unión de los andrógenos y, por lo tanto, reduce la actividad del AR. Aunque inicialmente eficaces, estos tratamientos fracasan rápidamente y el cáncer se vuelve refractario a hormonas.

- 20 Recientemente se ha identificado la sobreexpresión del AR y se ha validado como una causa del cáncer de próstata refractario a hormonas (*Nat. Med.* 2004, 10, 33-39). La sobreexpresión del AR es suficiente para causar la progresión del cáncer de próstata sensible a hormonas al cáncer de próstata refractario a hormonas, lo que sugiere que inhibidores del AR mejores que los fármacos actuales pueden lentificar la progresión del cáncer de próstata. Se ha demostrado que el AR y la unión de sus ligandos son necesarios para el desarrollo del cáncer de próstata refractario a hormonas, lo que indica que el AR es aún una diana para esta enfermedad. Se ha demostrado también que la sobreexpresión del AR convierte los compuestos antiandrogénicos de antagonistas en agonistas en el cáncer de próstata refractario a hormonas (un antagonista del AR inhibe la actividad del AR, y un agonista del AR estimula la actividad del AR). Los datos de este trabajo explican por qué la castración y los compuestos antiandrogénicos no consiguen evitar la progresión del cáncer de próstata y revelan propiedades no reconocidas del cáncer de próstata refractario a hormonas.

- 30 La bicalutamida (marca comercial: Casodex) es el compuesto antiandrogénico más comúnmente utilizado. Aunque presenta un efecto inhibitorio sobre el AR en el cáncer de próstata sensible a hormonas, no consigue suprimir el AR cuando el cáncer se vuelve refractario a hormonas. Dos puntos débiles de los compuestos antiandrogénicos actuales son culpados del fracaso en cuanto a prevenir la progresión del cáncer de próstata de la fase sensible a hormonas a la enfermedad refractaria a hormonas y en cuanto a tratar eficazmente el cáncer de próstata refractario a hormonas. Uno es sus débiles actividades antagonísticas, y el otro es sus potentes actividades agonísticas cuando el AR está sobreexpresado en el cáncer de próstata refractario a hormonas. Por lo tanto, son necesarios mejores inhibidores del AR con actividades antagónicas más potentes y mínimas actividades agonísticas para retrasar la progresión de la enfermedad y para tratar el fatal cáncer de próstata refractario a hormonas.

- 40 Se han preferido los compuestos antiandrogénicos no esteroides a los compuestos esteroides para el cáncer de próstata porque son más selectivos y presentan menos efectos secundarios. En las Patentes de EE.UU. números 4.097.578, 5.411.981 y 5.705.654, las solicitudes publicadas de EE.UU. 2004/0009969 y 2007/0004753,, y las solicitudes internacionales PCT publicadas como WO 97/00071, WO 00/17163 y WO 06/124118 se describió una gran variedad de tales compuestos.

- 45 En consecuencia, la identificación de compuestos que tuvieran una elevada potencia para antagonizar la actividad androgénica y que tuvieran una mínima actividad agonista derrotaría al cáncer de próstata refractario a hormonas (HRPC; del inglés, hormone refractory prostate cancer) y evitaría o lentificaría la progresión del cáncer de próstata sensible a hormonas (HSPC; del inglés, hormone sensitive prostate cancer). En la técnica existe la necesidad de la identificación de moduladores selectivos del receptor androgénico, tales como moduladores que sean no esteroides, atóxicos y tisularmente selectivos.

- 50 En el Documento WO 2005/042488 se describen compuestos que presentan una acción inhibitoria de peptidasas, que son útiles para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes.

En el Documento WO 01/92253 se describen compuestos que son inhibidores de la adhesión celular mediada por  $\alpha_2\beta_2$ , que podrían ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

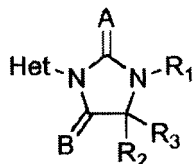
En el Documento US 5.434.176 se describen compuestos que presentan actividad antiandrogénica.

- 55 En el Documento WO 2006/010642 se describen compuestos que son inhibidores de proteína cinasas.

**Sumario de la invención**

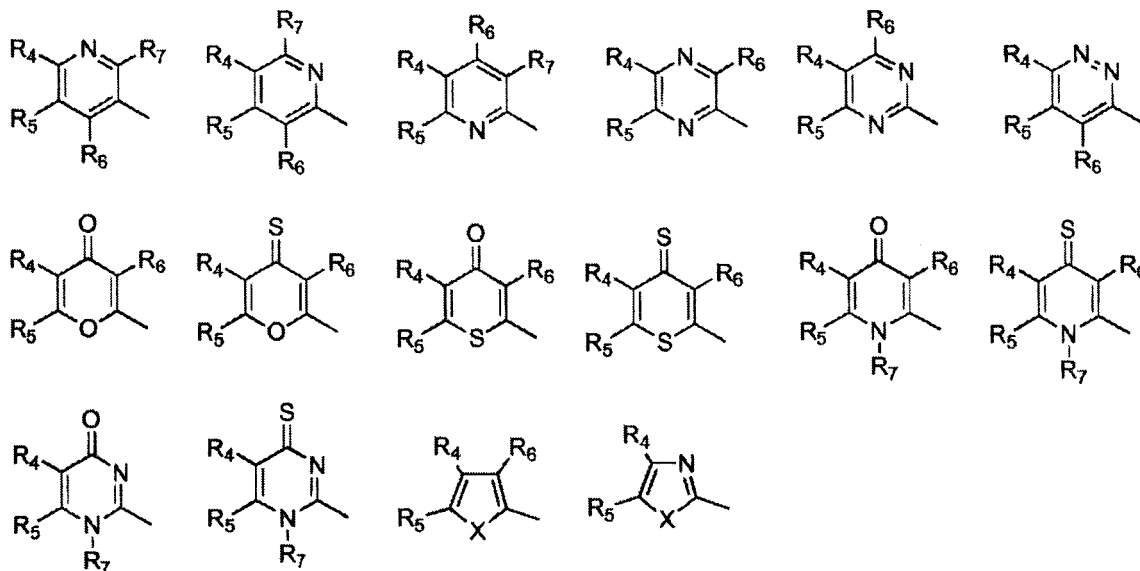
Se presenta una serie de compuestos que modulan la función de los receptores nucleares de hormonas, especialmente el receptor androgénico. Éstos compuestos pueden causar la desaparición de células y tumores de cáncer de próstata.

5 La invención proporciona un compuesto según la Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Het es seleccionado del grupo que consiste en:



10 en donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilo halogenado, alquenilo halogenado, alquinilo halogenado, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NH(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, y NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>,

15 en donde cualquiera de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> puede estar unido a un R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> adyacente para formar un ciclo que puede ser aromático, aromático sustituido, aromático o no aromático heterocíclico, aromático o no aromático heterocíclico sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido,

en donde X es seleccionado de entre azufre, oxígeno y NR<sub>8</sub>, y

20 en donde R<sub>8</sub> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, alquilo halogenado, alquenilo halogenado, alquinilo halogenado, halógeno, (CO)R<sub>11</sub>, (CO)OR<sub>11</sub>, (CS)R<sub>11</sub> y (CS)OR<sub>11</sub>; y en donde:

A es azufre y B es oxígeno;

25 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, compuesto aromático o no aromático heterocíclico, o compuesto aromático o no aromático heterocíclico sustituido, o

R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> pueden estar unidos para formar un ciclo que puede ser aromático o no aromático heterocíclico, o aromático heterocíclico sustituido,

R<sub>1</sub> es seleccionado de entre arilo y arilo sustituido,

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, arilo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alquilo halogenado, alqueno halogenado, alquino halogenado, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, compuesto aromático o no aromático heterocíclico, compuesto aromático o no aromático heterocíclico sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido;

- 5 cada alquilo sustituido está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre hidroxilo, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto o tio, ciano, alquiltio, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, carboalcoilo, alquilo, alqueno, nitro, amino, alcoxilo y amido;

- 10 cada cicloalquilo sustituido, alqueno sustituido o alquino sustituido está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, heterociclilo, heteroarilo, carboxilo, carboalcoilo, alqueno y amido;

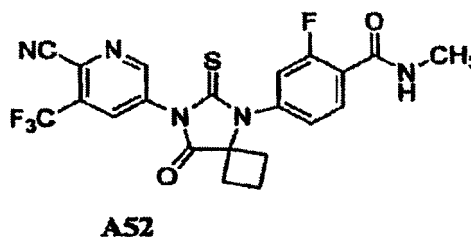
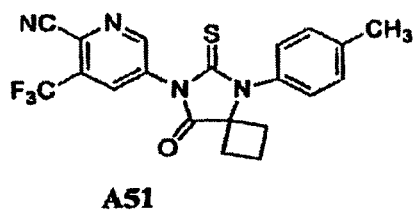
- 15 cada arilalquilo sustituido, arilalqueno sustituido o arilalquino sustituido está sustituido en la porción arílica con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, heterociclilo, heteroarilo, carboxilo, carboalcoilo, alqueno y amido;

- 20 cada arilo sustituido o compuesto aromático sustituido está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilalcoxilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalqueno, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, carbamoilo, alquilcarbamoilo, carboxilo amidificado, carboxialquilo amidificado, alquil-carboxialquilo amidificado, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino, arilsulfonaminocarbonilo, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto o tio, heterociclilo, carboxilo, carboalcoilo, alcoxilo y amido;

- 25 cada heteroarilo sustituido o compuesto aromático heterocíclico sustituido está sustituido con de uno a cuatro grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, heterociclilo, heteroarilo, carboxilo, carboalcoilo, alqueno y amido; y

- 30 cada amino sustituido tiene 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilalcoxilo, arilcarbonilo, arilalqueno, arilalquino, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxilo, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, arilaminocarbonilo, arilcarboniloxilo, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo.

- 35 Por ejemplo, el compuesto puede ser A51 o A52.



La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula II, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o agente adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 40 La composición farmacéutica puede incluir una disolución de dimetilsulfóxido, disolución salina tamponada con fosfato, y agua. La composición farmacéutica puede incluir dimetilsulfóxido, una carboximetilcelulosa, un polisorbato y agua.

La invención también se refiere a compuestos para usar en un método para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno relacionado con la actividad de receptores nucleares.

- 45 La invención también se refiere a compuestos para utilizar en un método para prevenir o tratar un trastorno hiperproliferativo, tal como el cáncer de próstata sensible a hormonas o el cáncer de próstata refractario a hormonas, que puede incluir administrar un compuesto de acuerdo con la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesita dicha prevención o dicho tratamiento, previniéndose o tratándose de esta

manera el trastorno hiperproliferativo. El compuesto puede ser administrado en una dosis en el intervalo de aproximadamente 1 mg por kg de peso corporal al día a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal al día. El compuesto puede ser administrado, por ejemplo, por inyección intravenosa, por inyección en un tejido, o intraperitoneal, oral o nasalmente.

- 5 El compuesto de acuerdo con la Fórmula II descrito en esta memoria es un antagonista de un receptor nuclear o un antagonista de un receptor androgénico.

**Descripción de los dibujos**

La Figura 1 es un gráfico de barras que representa el efecto antagonista de los compuestos A51 y A52 sobre células cancerosas HS.

- 10 La Figura 2 es un gráfico de barras que representa el efecto antagonista de los compuestos A51 y A52 sobre células cancerosas HS.

La Figura 3 es un gráfico de barras que representa el efecto antagonista de los compuestos A51 y A52 sobre células cancerosas HR.

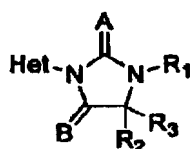
La Figura 4 es un gráfico que representa el comportamiento farmacocinético del compuesto A52.

- 15 La Figura 5 es un gráfico que representa el efecto del compuesto A52 sobre el tamaño de un tumor LnCap con AR sobreexpresado, en una cantidad de 10 mg/kg.

En la Figura 6 se presentan imágenes que representan la desaparición de actividad luciferasa después de 17 días de tratamiento con el compuesto A52.

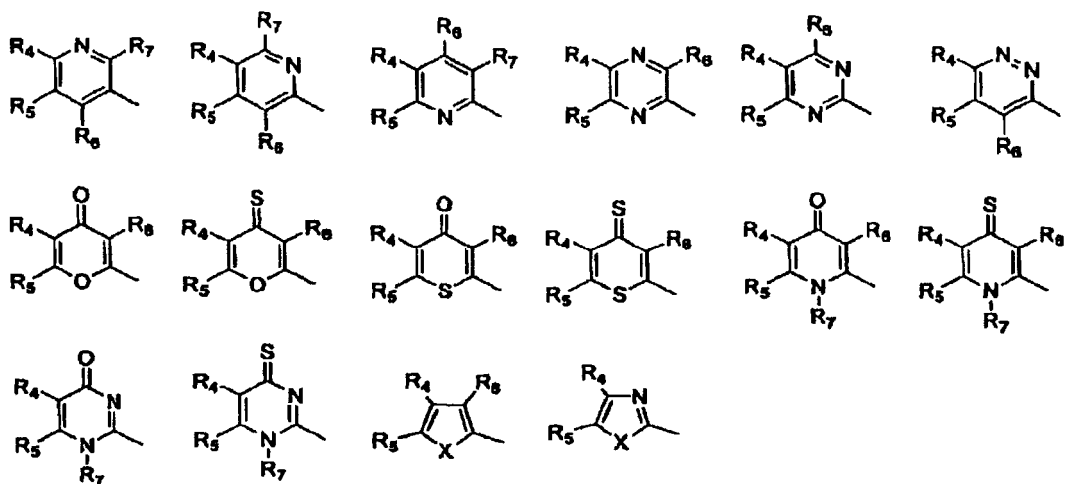
**Descripción detallada**

- 20 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula II, utilizando dichos compuestos como moduladores de receptores androgénicos, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y sales de los mismos. Los compuestos de fórmula II pueden ser empleados para que actúen como agonistas o antagonistas de la función del receptor nuclear. Los compuestos pueden ser empleados para que actúen como antagonistas del receptor androgénico. El uso de los compuestos no se limita a afectar al receptor androgénico sino que, por ejemplo, pueden ser además útiles para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con la función del receptor nuclear. La Fórmula II puede ser representada como la estructura
- 25



Fórmula II

en donde Het es seleccionado de entre las estructuras



- 30 En esta memoria, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo,

5 arilalqueno, arilalquino, alquilo halogenado, alqueno halogenado, alquino halogenado, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NH(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, y NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>. R<sub>4</sub> es preferiblemente CN o NO<sub>2</sub>. R<sub>5</sub> es preferiblemente trifluorometilo, alquilo halogenado, alqueno halogenado, alquino halogenado o halógeno. R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son preferiblemente hidrógeno, alquilo o halógeno. Cualquiera de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> puede estar unido a un R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> adyacente para formar un ciclo que puede ser aromático, aromático sustituido, aromático o no aromático heterocíclico, aromático o no aromático heterocíclico sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido. X es seleccionado de entre azufre (S), oxígeno (O) y NR<sub>8</sub>, en donde N es nitrógeno y R<sub>8</sub> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, alquilo halogenado, alqueno halogenado, alquino halogenado, halógeno, (CO)R<sub>11</sub>, (CO)OR<sub>11</sub>, (CS)R<sub>11</sub> y (CS)OR<sub>11</sub>.

R<sub>1</sub> es arilo o arilo sustituido.

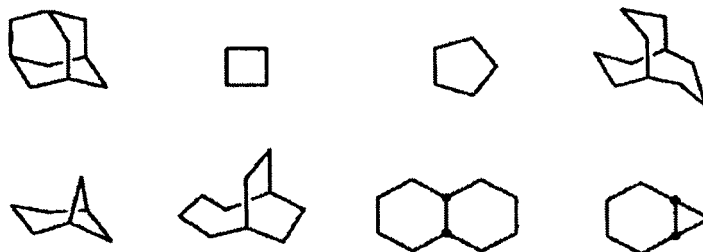
15 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, arilo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alquilo halogenado, alqueno halogenado, alquino halogenado, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, compuesto aromático o no aromático heterocíclico, compuesto aromático o no aromático heterocíclico sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido.

20 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, compuesto aromático o no aromático heterocíclico, y compuesto aromático o no aromático heterocíclico sustituido. R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> pueden estar unidos para formar un ciclo que puede ser aromático o no aromático heterocíclico, o aromático heterocíclico sustituido.

Las definiciones siguientes se aplican a los términos que se utilizan a lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que se limiten a otra cosa en casos específicos.

25 Como se emplea en esta memoria, el término "alquilo" significa cadenas hidrocarbonadas ramificadas o no ramificadas, que tienen preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 carbonos, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2-metilpentilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo y similares. "Alquilo sustituido" incluye un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales que están comúnmente unidos a dichas cadenas, tales como hidroxilo, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto o tio, ciano, alquiltio, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, carboalcoilo, alquilo, alqueno, nitro, amino, alcoxilo, amido, y similares, para formar grupos alquilo tales como trifluorometilo, 3-hidroxihexilo, 2-carboxipropilo, 2-fluoroetilo, carboximetilo, cianobutilo y similares.

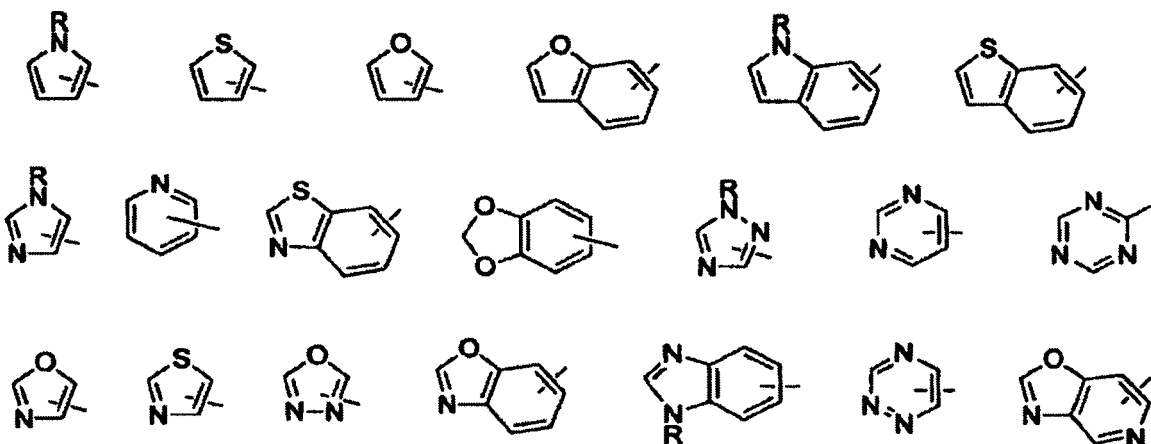
35 A menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo", como se emplea en esta memoria solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarbonados cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o más dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo monocicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos, preferiblemente de 3 a 10 carbonos, y que pueden estar fusionados con 1 o 2 anillos aromáticos como los descritos para arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, y ciclohexenilo. "Cicloalquilo sustituido" incluye un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes incluidos en la definición de "alquilo sustituido". Por ejemplo,



y similares.

45 A menos que se indique otra cosa, el término "alqueno", como se emplea en esta memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos, y más preferiblemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen uno o más dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares. "Alqueno sustituido" incluye un grupo alqueno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como los sustituyentes incluidos anteriormente en las definiciones de "alquilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido".

- A menos que se indique otra cosa, el término "alquinilo", como se emplea en esta memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos y más preferiblemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen uno o más triples enlaces en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares. "Alquinilo sustituido" incluye un grupo alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como los sustituyentes incluidos anteriormente en las definiciones de "alquilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido".
- Los términos "arilalquilo", "arilalquenilo" y "arilalquinilo", como se emplean solos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo como los anteriormente descritos que tienen un sustituyente arílico. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 1- y 2-feniletilo, 2- y 3-fenilpropilo, benzhidrido y naftilmetilo y similares. "Arilalquilo sustituido" incluye grupos arilalquilo cuya porción arílica está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes, tales como los sustituyentes incluidos anteriormente en las definiciones de "alquilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido".
- Los términos "halógeno" y "halo", como se emplean en esta memoria solos o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.
- Las expresiones "alquilo halogenado", "alquenilo halogenado" y "alquinilo halogenado", como se emplean en esta memoria solas o como parte de otro grupo, se refieren a "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" que están sustituidos con uno o más átomos seleccionados de entre flúor, cloro, bromo y yodo.
- A menos que se indique otra cosa, el término "arilo" o "Ar", como se emplea en esta memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y policíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción anular (tal como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y puede incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales fusionados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tales como anillos de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo).
- "Arilo sustituido" incluye un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales, tales como halo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilalcoxilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfínilo, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido en donde el amino incluye 1 o 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos arílicos mencionados en las definiciones), carbamoilo, alquil-carbamoilo, carboxilo amidificado, carboxialquilo amidificado, alquil-carboxialquilo amidificado, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfínilo, arilsulfínalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquílicos expuestos en esta memoria.
- A menos que se indique otra cosa, los términos "heterocíclico" y "heterociclo", como se emplean en esta memoria, representan un sistema anular monocíclico estable de 5 a 10 miembros, sustituido o no sustituido, que puede ser saturado o insaturado y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, azepinilo, oxoazepinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfóxido, tiamorfolinil-sulfona, y oxadiazolilo. La expresión "compuesto aromático heterocíclico", como se emplea en esta memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5 o 7 miembros que incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre y dichos anillos fusionados con un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, benzotiofenilo e indolilo), e incluye posibles N-óxidos. "Heteroarilo sustituido" incluye un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, tales como los sustituyentes anteriormente incluidos en las definiciones de "alquilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido". Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



y similares.

Los compuestos de fórmula II pueden estar presentes como sales, que están también dentro del alcance de esta invención. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, atóxicas y fisiológicamente aceptables). Si los compuestos de fórmula II tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales por adición de ácido. Éstas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y un ácido halogenhídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, los ácidos oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico y tereftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, los ácidos ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico y cítrico, tales como aminoácidos (por ejemplo, ácido aspártico o ácido glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil (C1-C4)- o aril-sulfónicos que están no sustituidos o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, los ácidos metilsulfónico y p-toluenosulfónico. También se pueden formar las correspondientes sales por adición de ácido que tengan, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos de fórmula II que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH) pueden también formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio y magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquil inferior-amina, por ejemplo, etil-, terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetil-propil-amina, o una mono-, di- o tri-hidroalquil inferior-amina, por ejemplo, mono-, di- o tri-etanolamina. Se pueden formar además las correspondientes sales internas. También se incluyen sales que son inadecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden ser empleadas, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos libres de fórmula II o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas de los compuestos de fórmula II que contienen un grupo básico incluyen monohidrocloruro, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato y nitrato. Las sales preferidas de los compuestos de fórmula II que contienen un grupo ácido incluyen sales de sodio, potasio y magnesio y aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

El término "modulador" empleado en esta invención se refiere a un compuesto químico con capacidad para potenciar (por ejemplo, actividad "agonista") o inhibir (por ejemplo, actividad "antagonista") una propiedad funcional de una actividad o proceso biológicos (por ejemplo, actividad enzimática o unión a receptor); dicha potenciación o inhibición puede estar supeditada a la aparición de un suceso específico, tal como la activación de una vía de transducción de señales, y/o se puede manifestar sólo en tipos celulares particulares.

La expresión "ésteres profármacos", como se emplea en esta memoria, incluye iminas, ésteres y carbonatos formados al hacer reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de fórmula II con agentes acilantes sustituidos con alquilo, alcoxilo o arilo, empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares. Cualquier compuesto que pueda ser convertido *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula II) es un profármaco. En la técnica se conocen bien varias formas de profármacos. En (1) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Capítulo 31 (Academic Press, 1996); (2) *Design of Prodrugs*, redactado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985); y (3) *A Textbook of Drug Design and Development*, redactado por P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, Capítulo 5, páginas 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991), se presenta una amplia descripción de profármacos y derivados de profármacos.

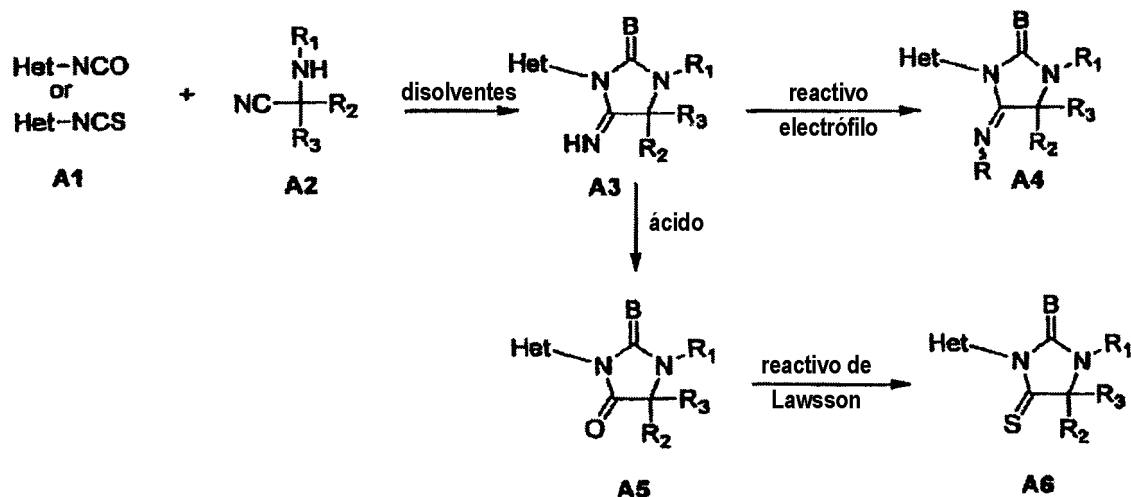
### Síntesis

Los compuestos de fórmula II de la invención pueden ser preparados como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y la descripción de los mismos, así como mediante relevantes procedimientos bibliográficos publicados



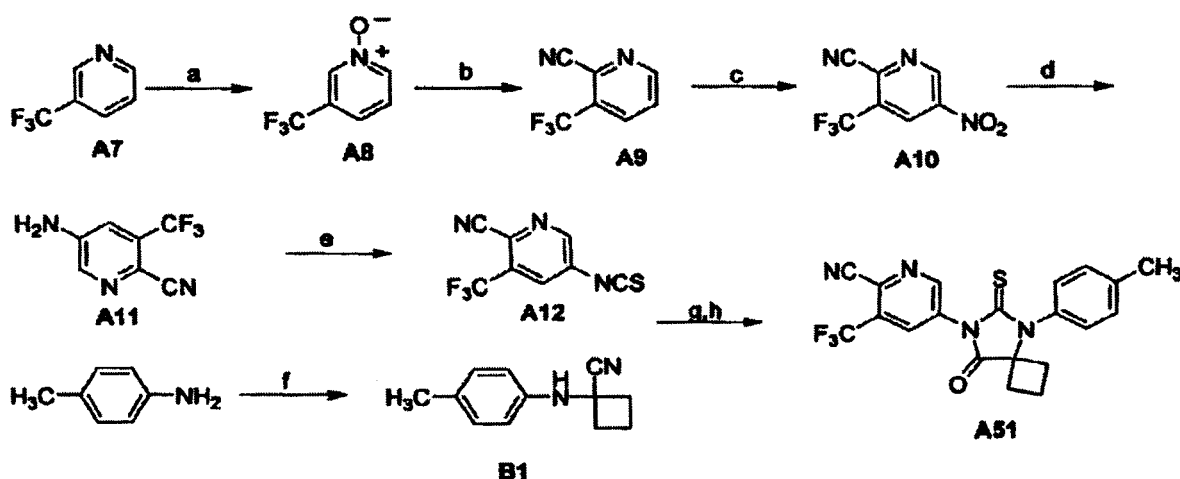
que pueden ser empleados por quien tiene experiencia en la técnica. Los reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen más adelante y en los Ejemplos operativos.

### Esquema 1



- 5 Como se ilustra en el Esquema 1, se pueden preparar compuestos de fórmula **A4** a partir del producto intermedio **A3** con un apropiado agente electrófilo. Se pueden obtener productos intermedios de fórmula **A3** al hacer reaccionar productos intermedios **A1** con **A2** en un disolvente apropiado, tal como N,N-dimetilformamida. Los productos intermedios **A1** y **A2** se pueden obtener comercialmente, se pueden preparar por métodos conocidos en la bibliografía o pueden ser fácilmente preparados por un experto en la técnica. Se pueden tratar compuestos de fórmula **A3** con ácido para obtener compuestos de fórmula **A5**. Se pueden tratar compuestos de fórmula **A5** con reactivo de Lawesson para obtener compuestos de fórmula **A6**.

### Esquema 2: Síntesis de A51



#### Síntesis de 3-(trifluorometil)piridina-N-óxido, **A8**

- 15 Se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (4 ml) a una mezcla de 3-(trifluorometil)piridina **A7** (1,47 g, 10 milimoles) y metiltioxorrenio (0,0025 g, 0,01 milimoles) en diclorometano (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 5 horas. Se añadió una pequeña porción de MnO<sub>2</sub> (3 mg) y se agitó el medio durante 1 hora adicional y luego se añadió diclorometano (50 ml). El medio fue lavado con salmuera, secado sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrado para obtener el compuesto **A8** en forma de polvo blancuzco (1,56 g, 9,6 milimoles, 96%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 7,22-7,23 (m, 2H), 8,15 (d, J = 3,6, 1H), 8,23 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 120,50 (q, J = 3,5 Hz), 121,58 (q, J = 271,4 Hz), 126,48, 130,10 (q, J = 34,5 Hz), 136,52 (q, J = 3,7 Hz), 141,89.

#### Síntesis de 2-ciano-3-(trifluorometil)piridina, **A9**

- 25 Se añadieron cianuro de trimetilsililo (0,99 g, 10 milimoles) y trietilamina (2,02 g, 20 milimoles) a una disolución de 3-(trifluorometil)piridina-N-óxido **A8** (1,3 g, 8 milimoles) en acetonitrilo. La mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante 24 horas y fue luego lavada con disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y sometida a extracción con diclorometano.

La capa orgánica fue secada sobre  $\text{MgSO}_4$  y fue concentrada para obtener un residuo marrón que fue sometido a cromatografía (EtOAc:pentano, 1:2). Se obtuvo el compuesto **A9** en forma de sólido de color amarillo claro (0,715 g, 4,16 milimoles, 52%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,73 (dd,  $J_1 = 8,0$  Hz,  $J_2 = 4,8$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,91 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 114,18, 121,74 (q,  $J = 272,3$  Hz), 126,65, 130,45 (q,  $J = 33,8$  Hz), 131,25, 134,66 (q,  $J = 4,2$  Hz), 153,44.

#### Síntesis de 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-nitropiridina, **A10**

Se añadió anhídrido trifluoroacético (1,68 g, 8 milimoles) a una mezcla de **A9** (0,688 g, 4 milimoles) y nitrato de tetrametilamonio (1,09 g, 8 milimoles) en 1,2-dicloroetano. La mezcla fue herméticamente encerrada y fue calentada a  $60^\circ\text{C}$  durante 48 horas. La mezcla fue lavada con disolución saturada de bicarbonato sódico y fue sometida a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre  $\text{MgSO}_4$  y fue concentrada para obtener un residuo amarillo que fue sometido a cromatografía (EtOAc:pentano, 1:4) para obtener el compuesto **A10** (0,095 g, 0,44 milimoles, 11%) y el material de partida restante.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,91 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 9,69 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 112,70, 120,65 (q,  $J = 273,5$  Hz), 129,11, 130,40 (q,  $J = 4,4$  Hz), 131,58 (q,  $J = 35,5$  Hz), 144,22, 148,23.

#### Síntesis de 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-aminopiridina, **A11**

Se calentó durante 15 horas una mezcla de 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-nitropiridina **A10** (0,095 g, 0,44 milimoles) y polvo de hierro (0,112 g, 2 milimoles) en acetato de etilo (1 ml) y ácido acético (1 ml). Las partículas sólidas fueron separadas por filtración a través de Celite, y el filtrado fue concentrado y sometido a cromatografía (EtOAc:pentano, 1:1) para obtener el compuesto **A11** (0,075 g, 0,4 milimoles, 91%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,36 (s ancho, 2H), 7,38 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H).

Alternativamente, se puede hacer reaccionar 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-nitropiridina **A10** con hidrógeno sobre Ni Raney para obtener 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-aminopiridina, **A11**.

#### Síntesis de 5-isotiocianato-3-trifluorometilpiridina-2-carbonitrilo, **A12**

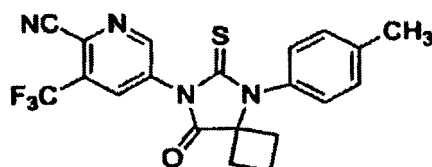
Se añadió tiosfogeno (50  $\mu\text{l}$ ) a una mezcla heterogénea de 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-nitropiridina **A11** (0,075 g, 0,4 milimoles) en agua (2 ml). La mezcla fue agitada durante 2 horas y fue luego lavada con agua y sometida a extracción con cloroformo. La capa orgánica fue secada sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentrada para obtener el compuesto **A12** (0,087 g, 0,38 milimoles, 95%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,72 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 113,61, 121,04 (q,  $J = 273,1$  Hz), 127,41, 130,38 (q,  $J = 4,3$  Hz), 131,44 (q,  $J = 34,4$  Hz), 133,55, 144,75, 150,30.

#### Síntesis de 1-(4-metilfenil)aminociclobutanonitrilo, **B1**

Se añadió cianuro de trimetilsililo (0,93 ml, 7 milimoles) gota a gota a una mezcla de p-toluidina (0,535 g, 5 milimoles) y ciclobutanona (0,42 g, 6 milimoles). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 6 horas y fue luego concentrada bajo vacío para obtener un líquido marrón que fue sometido a cromatografía (diclorometano) para obtener **B1** (0,912 g, 4,9 milimoles, 98%) en forma de sólido amarillento.

#### Síntesis de 5-[8-oxo-6-tioxo-5-(4-metilfenil)-5,7-diazaespiro[3,4]oct-7-il]-3-trifluorometilpiridina-2-carbonitrilo, **A51**

Se agitó a temperatura ambiental, durante 24 horas, una mezcla de **A12** (0,057 g, 0,265 milimoles) y **B1** (0,05 g, 0,265 milimoles) en DMF (0,5 ml). Se añadieron metanol (2 ml) y HCl acuoso 2 N (1 ml) a esta mezcla. Se hizo refluir la segunda mezcla durante 2 horas. Una vez enfriada a la temperatura ambiental, la mezcla de reacción fue vertida sobre agua fría (10 ml) y sometida a extracción con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica fue secada sobre  $\text{MgSO}_4$ , concentrada y sometida a cromatografía (diclorometano) para obtener el compuesto **A51** (0,066 g, 0,159 milimoles, 60%) en forma de polvo blanco.



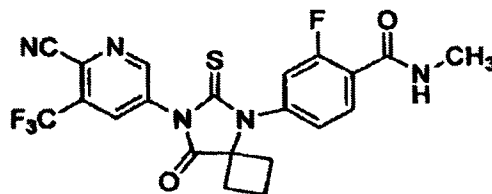
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,63-1,73 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,55-2,71 (m, 4H), 7,21 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,39 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 9,11 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 13,70, 21,38, 31,46, 67,61, 113,88, 121,36 (q,  $J = 272,9$  Hz), 129,45, 129,73, 130,40 (q,  $J = 34,3$  Hz), 130,86, 132,14, 132,53, 134,04 (q,  $J = 4,3$  Hz), 140,33, 152,37, 174,74, 179,17.

N-metil-4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluorobenzamida, **B2**

Se añadió cianuro sódico (1,47 g, 30 milimoles) a una mezcla de N-metil-4-amino-2-fluorobenzamida (1,68 g, 10 milimoles) y ciclobutanona (1,4 g, 20 milimoles) en ácido acético al 90% (20 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 80 °C durante 24 horas. La mezcla fue lavada con agua y fue sometida a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato magnésico y fue concentrada hasta sequedad bajo vacío. El sólido fue lavado con una mezcla 50:50 de éter dietílico y hexano (10 ml) para eliminar la cianohidrina de ciclobutanona, para obtener **B2** (2,19 g, 8,87 milimoles, 89%) después de una filtración. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,87-1,95 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,35-2,41 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H), 2,97 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 4,68 (s ancho, 1H), 6,29 (dd, J = 14,3, 1,8 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,75 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 15,7, 26,7, 33,9, 49,4, 100,2 (d, J = 29,5 Hz), 110,6, 111,0 (d, J = 11,8 Hz), 133,1 (d, J = 4,2 Hz), 148,4 (d, J = 12,0 Hz), 162,0 (d, J = 244,1 Hz), 164,4 (d, J = 3,6 Hz).

Síntesis de 4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]oct-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida, **A52**

Se calentó bajo irradiación de microondas a 80 °C, durante 20 horas, una mezcla de **A12** (0,03 g, 0,13 milimoles) y **B2** (0,032 g, 0,13 milimoles) en DMF (0,5 ml). Se añadieron metanol (2 ml) y HCl acuoso 2 N (1 ml) a esta mezcla. Se hizo refluir la segunda mezcla durante 2 horas. Una vez enfriada a la temperatura ambiental, la mezcla de reacción fue vertida sobre agua fría (10 ml) y fue sometida a extracción con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub>, concentrada y sometida a cromatografía (diclorometano:acetona, 95:5) para obtener **A52** (0,022 g, 0,046 milimoles, 35%) en forma de polvo blanco.

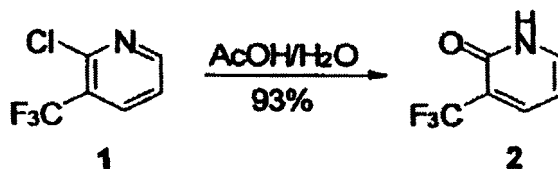


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,66-1,76 (m, 1H), 2,19-2,31 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,67-2,75 (m, 2H), 3,07 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 6,75 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 11,4, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: 13,6, 27,0, 31,7, 67,6, 113,7, 118,1, 118,4, 121,4 (q, J = 272,9 Hz), 126,5, 130,0, 130,5 (q, J = 34,5 Hz), 132,2, 133,7, 134,0 (q, J = 4,2 Hz), 138,7 (d, J = 10,7 Hz), 152,2, 160,5 (d, J = 249,4 Hz), 162,6, 174,1, 179,0; <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ: -110,94, -62,57.

Esquema 3: Síntesis de **A52**

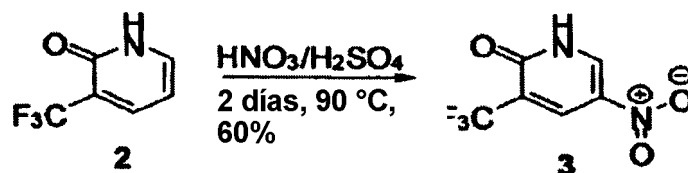
En otras realizaciones, la presente invención se dirige al método para sintetizar **A52** descrito más adelante. En ciertas realizaciones, se pueden desarrollar secuencialmente los Ejemplos 1-8 para sintetizar **A52**. Sin embargo, como apreciará quien tiene experiencia en la técnica, esta invención no se limita a las operaciones de los Ejemplos 1-8 ya que operaciones equivalentes a las siguientes quedan también abarcadas por la presente invención. Las personas expertas en la técnica reconocerán que se pueden preparar compuestos adicionales utilizando una metodología similar.

Síntesis de 3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona, **2**



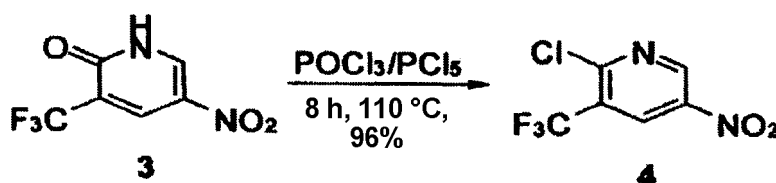
Se hizo refluir durante 7 días una disolución de 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina **1** (5,00 g, 27,54 milimoles) en una mezcla de ácido acético glacial (50 ml) y agua (5 ml). Se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se añadió NaOH acuoso 6 N hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo (3 x 40 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se eliminaron todos los disolventes bajo presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo y se añadió hexano para que precipitara un producto. Después de una filtración se obtuvo 3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona **2** en forma de polvo blancuzco (4,16 g, 25,51 milimoles, 93%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 12,31 (s ancho, 1H), 7,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 6,7 Hz, 1H).<sup>1</sup>

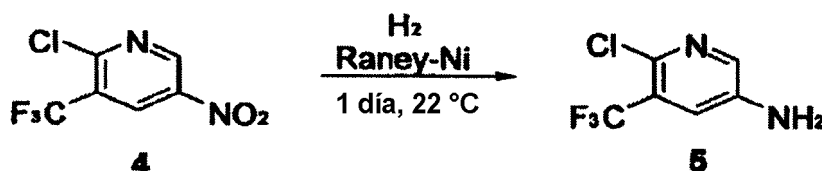
Síntesis de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona, **3**

Se calentó a 90 °C una mezcla de 3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona **2** (2,00 g, 12,26 milimoles) y ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 3,5 ml, 30%) y se añadió ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>, 2,5 ml, 65%). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 8 horas y se añadió más ácido nítrico (1 ml, 65%). La mezcla fue agitada durante 6 horas más a 90 °C y fue luego vertida en un vaso de precipitados que contenía hielo (30 ml). Se diluyó la mezcla con agua (30 ml) y se añadió NaOH acuoso 6 N hasta un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 5. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo (3 x 40 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminaron todos los disolventes bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se precipitó el producto mediante la adición de hexano. Después de una filtración se obtuvo 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona **3** en forma de polvo amarillo (1,58 g, 7,59 milimoles, 62%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 13,47 (s ancho, 1H), 8,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H).<sup>2</sup>

Síntesis de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina, **4**

Se calienta a aproximadamente 110-120 °C, durante 8 horas, una mezcla de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona **3** (1,50 g, 7,21 milimoles), POCl<sub>3</sub> (2,76 g, 18,02 milimoles) y PCl<sub>5</sub> (1,4 g, 10,09 milimoles) y luego se vierte sobre hielo-agua. La mezcla es neutralizada con NaHCO<sub>3</sub> sólido y es sometida a extracción con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminan todos los disolventes bajo presión reducida para obtener 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina **4**.

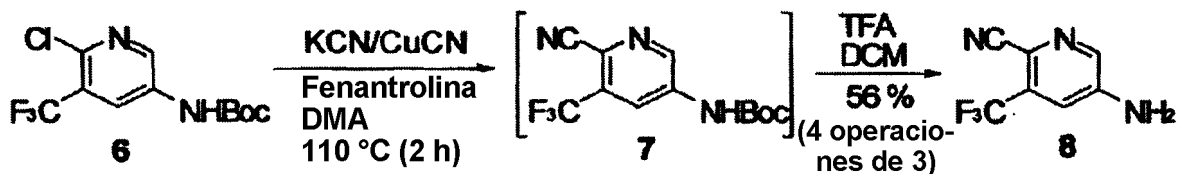
Síntesis de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina, **5**

Se disuelve 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina **4** (1,57 g, 6,93 milimoles) en tetrahidrofurano (THF; 10 ml) y se añade la disolución a una suspensión de Ni Raney (200 mg) en THF (20 ml). Se hace burbujear lentamente hidrógeno gaseoso a través de la disolución agitada durante 24 horas utilizando un balón. Se filtra la mezcla a través de Celite® (asequible de World Minerals, Inc., Lompoc, California, EE.UU.) y se elimina el disolvente bajo presión reducida para obtener 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina **5**.

Síntesis de 1,1-dimetiletilcarbamato de N-6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ilo, **6**

Se disuelve la 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina **5** cruda (1,3 g de producto crudo, 6,61 milimoles) en piridina (10 ml) y se añade 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 50 mg). Se añade gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (2,17 g) y se agita la mezcla a 22 °C durante 4 horas. Se añade tolueno (20 ml) y se eliminan todos los disolventes bajo presión reducida. Se filtra el residuo a través de un tapón de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 2:1) para obtener N-6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **6**.

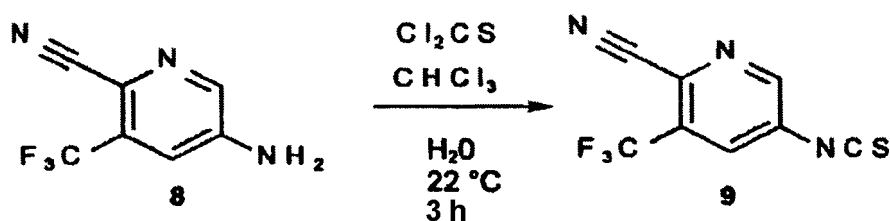
Síntesis de 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo, **8**



Se disuelve el N-6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo **6** crudo (2,4 g, 6,61 milimoles) en dimetilacetamida (DMA; 25 ml) y se añade fenantrolina (120 mg, 0,66 milimoles). Se calienta la mezcla a 80 °C y se añade KCN (0,47 g, 7,27 milimoles). Una vez agitada la mezcla durante 10 minutos, se añade CuCN (118 mg, 0,13 milimoles) y se agita la mezcla durante 2 horas a 110 °C. Se vierte en un tampón de fosfato (150 ml, pH de 7) la mezcla enfriada, se añade acetato de etilo (50 ml) y se filtra la mezcla a través de Celite®. Se separan las capas y se somete la fase acuosa a extracción con acetato de etilo (3 x 40 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa saturada de NaCl (4 x 30 ml) y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se eliminan todos los disolventes bajo presión reducida para producir el nitrilo N-t-butoxicarbonílico **7** crudo.

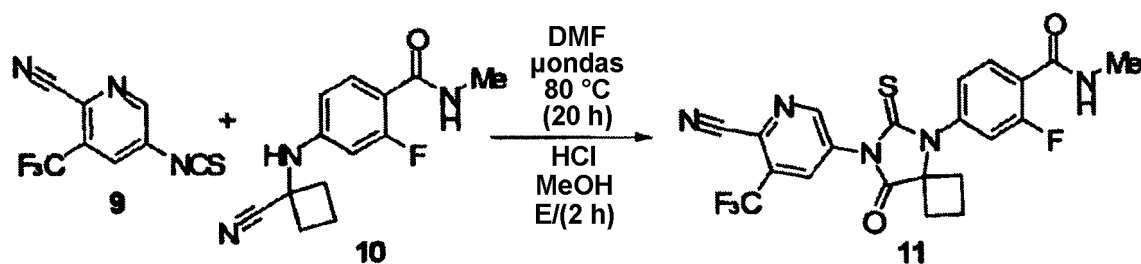
Se disuelve el nitrilo N-t-butoxicarbonílico **7** crudo en diclorometano (20 ml) y se añade ácido trifluoroacético (TFA; 4 ml). La mezcla es agitada durante 3 horas y es sometida a evaporación. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 2:1) para obtener 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **8**.

Síntesis de 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo, **9**



Se mezcla 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **8** (1,141 g, 6,1 milimoles) con cloroformo (5 ml) y agua (40 ml) para obtener una suspensión blanca. Se añade tiofosgeno (0,701 ml, 9,15 milimoles) y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a 22 °C para obtener un sistema bifásico claro. Se añade cloroformo (20 ml) y se separan las fases. La capa acuosa es sometida a extracción con cloroformo (30 ml), las fases orgánicas combinadas son lavadas con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con agua y son secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente es eliminado bajo presión reducida. La 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **9** cruda se seca bajo vacío y se emplea como tal en la siguiente operación, por ejemplo, en la operación descrita más adelante en el Ejemplo 8.

Síntesis de 4-{7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida **11**, **A52**



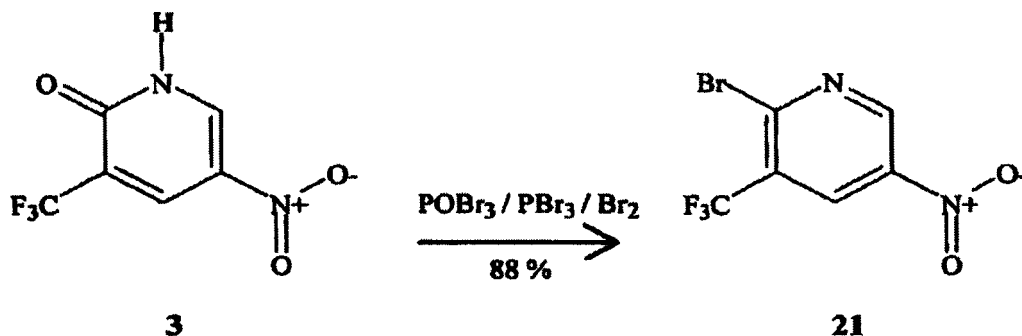
Se pone 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo **9** crudo (1,390 g, 6,07 milimoles) en un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad y se añade 4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida **10** (0,5 g, 2,022 milimoles) al matraz. Se deja la mezcla bajo vacío (utilizando una bomba de aceite) durante 1 hora. Se añade N,N-dimetilformamida (DMF; 6 ml), y el matraz se sella bajo argón con un tapón y se calienta a 80 °C en un reactor de microondas CEM durante 20 horas. Se añaden metanol (10 ml) y HCl 2 N (6 ml) y se hace refluir la mezcla durante 2 horas. Se diluye la mezcla con agua (30 ml) y se añade disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). Se somete la mezcla a extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml).

Las capas orgánicas combinadas son lavadas con disolución acuosa saturada de NaCl (20 ml), secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetona, 95:5) para obtener 4-{7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-

6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida 11.

#### Esquema 4: Síntesis de A52

Ejemplo 1: Síntesis de 2-bromo-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina, **21**

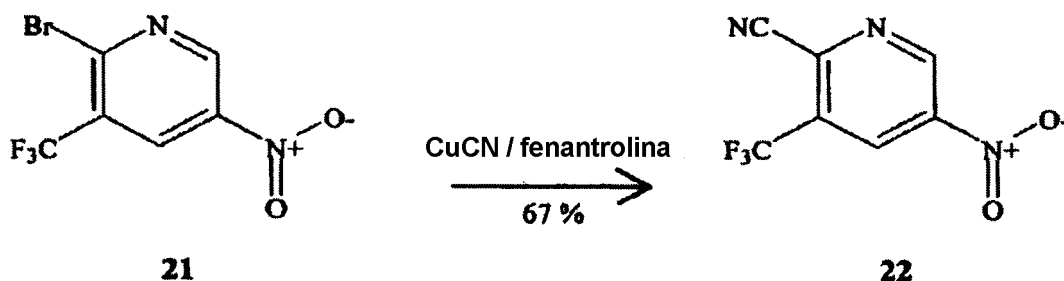


5 Se obtiene 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona **3** por las vías anteriormente provistas en los Ejemplos 1 y 2 del Esquema 3.

Se calienta a aproximadamente 90-110 °C una mezcla de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona **3**, POBr<sub>3</sub> (1,5 equivalentes), PBr<sub>3</sub> (4 equivalentes) y Br<sub>2</sub> (2 equivalentes) y se vierte luego sobre hielo-agua. La mezcla es neutralizada y sometida a extracción. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminan todos los disolventes bajo presión reducida para obtener 2-bromo-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina **21** con un rendimiento de 88%.

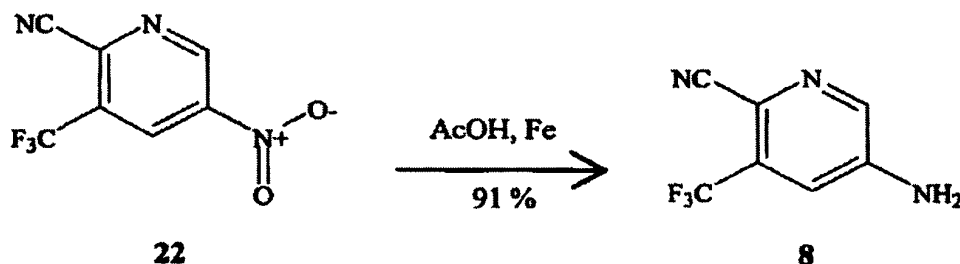
Alternativamente, se sustituye el POBr<sub>3</sub> por POCl<sub>3</sub> para obtener en el producto una mezcla que tiene una proporción de sustituyentes bromo a cloro de 6:1 o mejor.

Síntesis de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo, **22**



15 Se disuelve la 2-bromo-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina **21** cruda en dimetilacetamida (DMA) y se añade fenantrolina (0,2 equivalentes). Se calienta la mezcla a 160 °C y se añade CuCN (2 equivalentes). Se agita la mezcla durante 40 minutos. Se lleva a cabo una cromatografía para producir el 5-nitro-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **22** con un rendimiento de 67%.

20 Síntesis de 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo, **8**



Se calienta una mezcla de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **22** y polvo de hierro en ácido acético. Se obtiene 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **8** con un rendimiento de 91%.

Síntesis de 4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il}-2-fluoro-N-

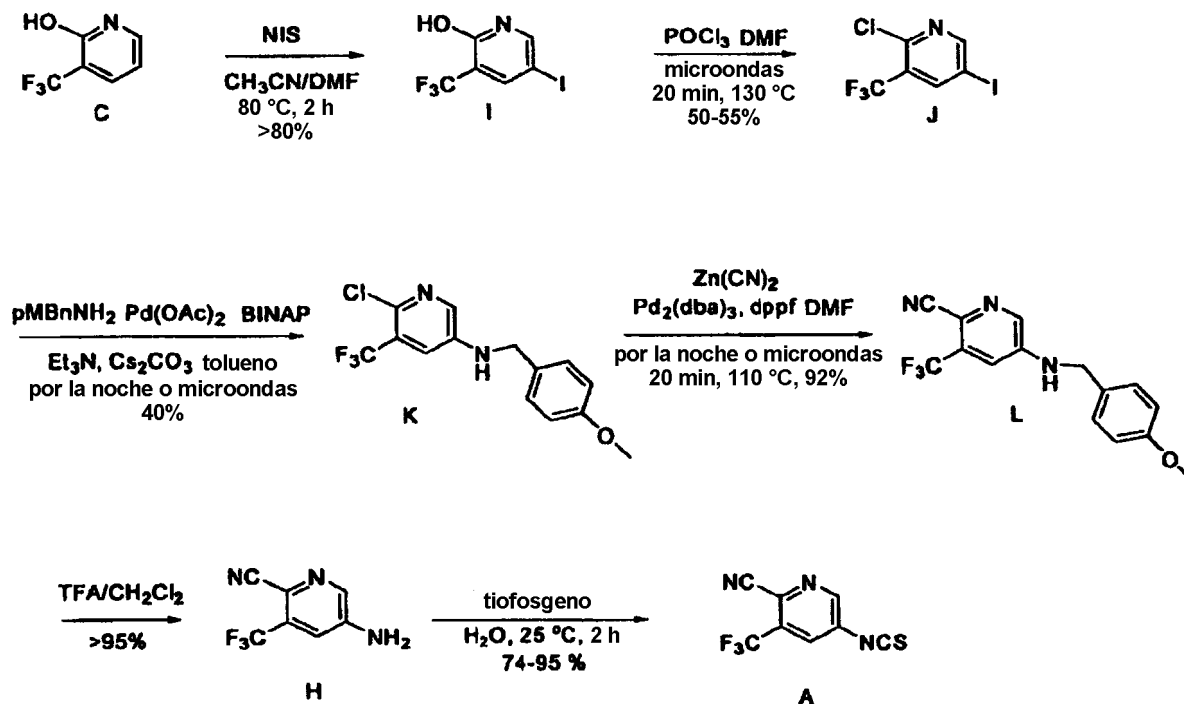
metilbenzamida 11, **A52**

Se trata 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **8** del modo anteriormente discutido en el Ejemplo 7 del Esquema 3 para obtener 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **9**.

- 5 Se hace reaccionar 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **9** con 4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida **10** del modo anteriormente discutido en el Ejemplo 8 del Esquema 3 para obtener 4-{7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida **11 (A52)**.

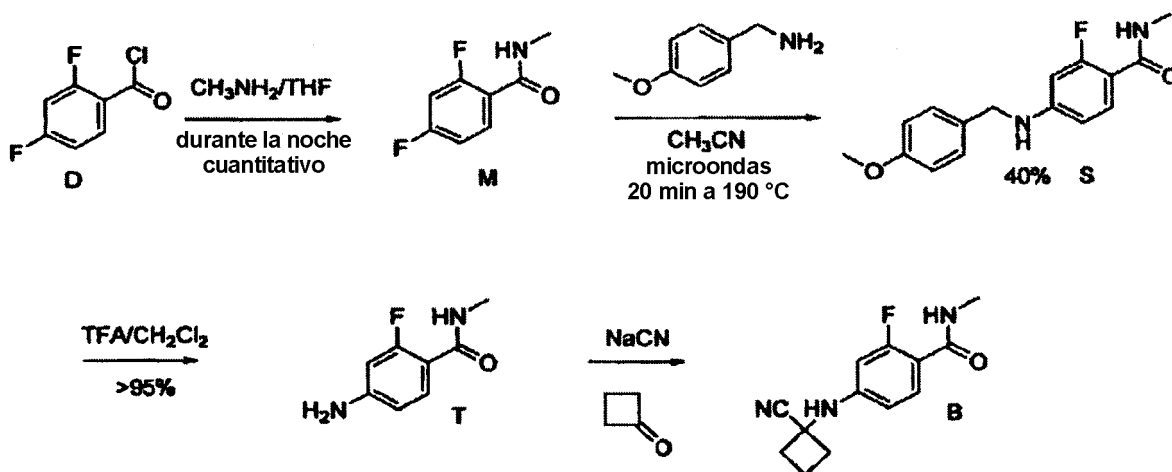
### Esquema 5: Síntesis alternativa de A52

Síntesis de 3-(trifluorometil)-5-isotiocianatopiridina-2-carbonitrilo (**A**)



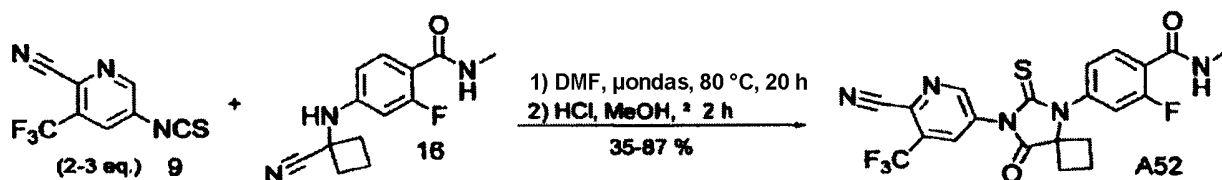
- 10 Se calienta a 80 °C, durante 2 horas, una disolución de 2-hidroxi-3-(trifluorometil)piridina **C** en una mezcla de N-yodosuccinimida (NIS), acetonitrilo y dimetilformamida (DMF) para producir 2-hidroxi-3-trifluorometil-5-(yodo)piridina **I** (rendimiento superior al 80%). Luego se mezcla la 2-hidroxi-3-trifluorometil-5-(yodo)piridina **I** con POCl<sub>3</sub> en DMF y se calienta la mezcla 130 °C en un microondas durante 20 minutos para producir 2-cloro-3-trifluorometil-5-(yodo)piridina **J** (rendimiento de 50 a 55%).
- 15 Se hace reaccionar la 2-cloro-3-trifluorometil-5-(yodo)piridina **J** en una disolución de pMBnNH<sub>2</sub>, acetato de paladio(II), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), trietilamina y carbonato de cesio en tolueno para producir 5-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina **K** (rendimiento de 40%). Se hace reaccionar la 5-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina **K** en una disolución de cianuro de zinc, tris(dibencilidenacetona)dipaladio [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) en DMF para obtener 5-(4-metoxibencilamina)-2-ciano-3-(trifluorometil)piridina **L** (rendimiento de 92%).
- 20 Se hace reaccionar la 5-(4-metoxibencilamina)-2-ciano-3-(trifluorometil)piridina **L** en una disolución de diclorometano y ácido trifluoroacético para obtener 2-ciano-3-trifluorometil-5-(amino)piridina **H** (rendimiento superior a 95%). Se hace reaccionar la 2-ciano-3-trifluorometil-5-(amino)piridina **H** con tiofosgeno en agua a 25 °C durante 2 horas para obtener 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **A** (rendimiento de 74% a 95%).

Síntesis del producto intermedio 4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida **B**



Se deja reaccionar una disolución de cloruro de 2,4-difluoro-benzoilo **D** en una disolución de metilamina y tetrahidrofurano (THF) para producir 2,4-difluoro-N-metilbenzamida **M** (rendimiento cuantitativo). Se mezcla la 2,4-difluoro-N-metilbenzamida **M** con una disolución de acetonitrilo y 4-metoxi-bencenometanamina y se calienta la mezcla en un microondas durante 20 minutos a 190 °C para producir 2-fluoro-4-(4-metoxibencilamino)-N-metilbenzamida **S** (rendimiento de 40%). Se hace reaccionar la 2-fluoro-4-(4-metoxibencilamino)-N-metilbenzamida **S** en una disolución de diclorometano y ácido trifluoroacético para producir 2-fluoro-4-amino-N-metilbenzamida **T** (rendimiento superior a 95%). Se hace reaccionar la 2-fluoro-4-amino-N-metilbenzamida **T** con una disolución de cianuro sódico y ciclobutanona para producir 4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida **B**.

Copulación de **A** y **B** para producir 4-{7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida, **A52**



Se hace reaccionar 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **9**, **A** con 4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida **B** en disolución en DMF mediante calentamiento en un microondas a 80 °C durante 20 horas. Luego se añaden metanol y ácido clorhídrico y se deja que transcurra la reacción durante 2 horas para producir 4-{7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il}-2-fluoro-N-metilbenzamida, **A52** (rendimiento de 35 a 87%).

### Actividad

Utilidad

Los compuestos de la presente invención modulan la función de los receptores nucleares de hormonas, particularmente el receptor androgénico, e incluyen compuestos que, por ejemplo, son agonistas selectivos o antagonistas selectivos del receptor androgénico (AR). De este modo, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de estados asociados con el AR. Un "estado asociado con el AR", como se emplea en esta memoria, significa un estado o trastorno que puede ser tratado modulando la función o actividad de un AR en un sujeto, en donde el tratamiento comprende la prevención, el alivio parcial o la curación del estado o el trastorno. La modulación puede tener lugar localmente, por ejemplo, dentro de ciertos tejidos del sujeto, o más ampliamente por todo el sujeto que está siendo tratado para dicho estado o trastorno. Preferiblemente, los compuestos con potente actividad antagonista se utilizan para el tratamiento del cáncer de próstata relacionado con andrógenos.

Combinación

Dentro de su alcance, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula II, solo o en combinación con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo, un antibiótico u otro material farmacéuticamente activo.



## Ensayo farmacológico

Los compuestos de esta invención fueron identificados a través de la exploración de células de cáncer de próstata sensibles a hormonas y refractarias a hormonas en cuanto a sus actividades antagonistas y agonistas. Los compuestos con actividad antagonista son fármacos potenciales para el tratamiento del cáncer de próstata, tanto el sensible a hormonas como el refractario a hormonas.

La actividad biológica del compuesto de fórmula II fue medida por los niveles secretados de antígeno específico de la próstata (PSA; del inglés, prostate specific antigen). Está bien establecido que los niveles de PSA son indicadores de actividades del AR en el cáncer de próstata. Para examinar si los compuestos afectan a la función del AR en un entorno fisiológico, determinamos los niveles secretados de PSA endógeno inducidos por R1881 en las células de cáncer sensibles a hormonas (HS) y refractarias a hormonas (HR). Las células HR son células LNCaP modificadas para que expresen niveles elevados de proteína receptora androgénica (células LNCaP/AR), análogos a los niveles observados en pacientes con cáncer HR que presentan recidivas mientras están tomando compuestos antiandrogénicos actuales tales como la bicalutamida, que adquieren propiedades agonistas cuando se expresa mucho el AR. Se mantuvieron células LNCaP (o células LNCaP/AR) en medio de Iscove que contenía FBS al 10%. Cinco días antes del tratamiento farmacológico, se cultivaron las células en medio de Iscove que contenía CS-FBS al 10% para privarlas de andrógenos. Las células fueron repartidas y fueron cultivadas en medio de Iscove que contenía CS-FBS al 10% con concentraciones apropiadas de R1881 y los compuestos de ensayo. Después de 5 días de incubación, se examinaron los niveles de PSA secretados usando kits de ELISA para PSA (American Qualex, San Clemente, California, EE.UU.) (véanse la Figura 1 y la Figura 3). También se utilizó el ensayo del MTS para examinar la inhibición del crecimiento por los compuestos de fórmula II (véase la Figura 2).

## Datos farmacocinéticos

Se evaluó *in vivo* la farmacocinética de **A52** utilizando ratones FVB de 8 semanas de edad que fueron adquiridos a Charles River Laboratories. Los ratones se dividieron en grupos de tres para cada punto temporal (véase la Figura 4). Dos ratones no fueron tratados con fármaco y otros dos ratones fueron tratados con disolución vehicular. Cada grupo fue tratado con 10 mg por kilogramo de peso corporal. El fármaco se disolvió en una mezcla 50 : 10 : 1 : 989 de DMSO : carboximetilcelulosa : Tween 80 T : H<sub>2</sub>O (disolución vehicular) y fue administrado oralmente. Después de la administración del fármaco, se sacrificaron los animales por medio de inhalación de CO<sub>2</sub> en diferentes puntos temporales: 1 minuto, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 2 horas, 4 horas, 8 horas y 16 horas. Los animales fueron inmediatamente sangrados después de la exposición a CO<sub>2</sub> a través de una punción cardíaca (jeringa BD de 1 ml de capacidad + aguja 27G 5/8).

Se analizaron las muestras de suero para determinar la concentración de fármaco mediante un sistema de HPLC (bomba Waters 600, dispositivo controlador Waters 600 y detector Waters 2487) que estaba provisto de una columna Alltima C18 (3 µm, 150 mm x 4,6 mm). Se detectaron todos los compuestos RD a una longitud de onda de 254 nm y se detectó la bicalutamida a una longitud de onda de 270 nm.

Las muestras para el análisis por HPLC se prepararon de acuerdo con el procedimiento siguiente:

- Se separaron las células sanguíneas del suero por centrifugación.
- Se añadieron 80 µl de una disolución 10 µM de RD75 en acetonitrilo como patrón interno y 520 µl de acetonitrilo, a 400 µl de suero. Se produjo una precipitación.
- La mezcla fue revuelta con formación de remolinos durante 3 minutos y fue luego colocada bajo ultrasonidos durante 30 minutos.
- Las partículas sólidas fueron separadas por filtración o por centrifugación.
- El filtrado fue secado hasta sequedad bajo una corriente de argón. La muestra fue reconstruida hasta 80 µl con acetonitrilo antes de ser analizada por HPLC para determinar la concentración de fármaco.
- Para mejorar la precisión se utilizó una curva patrón de fármaco.

45 Ensayo *in vivo*

Todos los experimentos con animales se llevaron a cabo conforme a las directrices del Animal Research Committee de la Universidad de California en Los Angeles. Los animales fueron comprados a Taconic y fueron mantenidos en una torre de flujo laminar en una colonia de flora definida. Se mantuvieron células vector LNCaP-AR y LNCaP en medio RPMI complementado con FBS al 10%. Se inyectaron subcutáneamente 10<sup>6</sup> células en 100 µl de Matrigel y medio RPMI en proporción 1:1 en las ijadas de machos de ratón SCID intactos o castrados. Se midió semanalmente el tamaño tumoral en tres dimensiones (longitud x anchura x profundidad) usando calibres. Los ratones se distribuyeron aleatoriamente en grupos de tratamiento cuando el tamaño tumoral alcanzó aproximadamente 100 mm<sup>3</sup>. Se administraron oralmente los fármacos cada día en una dosis de 10 mg/kg (véanse la Figura 5 y la Figura 6). Se halló que los compuestos A51 y A52, en una dosis diaria de 10 mg/kg, retrasaban completamente el crecimiento

tumoral.

También se probaron otras dosis. Se halló que los compuestos A51 y A52, en una dosis diaria de 1 mg/kg, producían un leve efecto. Se halló que los compuestos A51 y A52, en una dosis diaria de 25-50 mg/kg, inducían cierta citotoxicidad tumoral.

- 5 Se emplearon líneas celulares de cáncer de próstata para xenoinjertos. Por ejemplo, se prepararon un xenoinjerto de LNCaP, un xenoinjerto de LAPC4, un xenoinjerto de LAPC9, y xenoinjertos de los equivalentes refractarios a hormonas de estas líneas celulares. Otras líneas celulares incluían las líneas celulares V-cap, CWR22 y LAPC4. Se generaron dos líneas celulares que sobreexpresan el receptor androgénico, LNCaP AR y LAPC4 AR. Se halló que la progresión del cáncer de próstata en estas líneas celulares genéticamente modificadas difería de la de sus equivalentes parentales. Bajo ablación de andrógenos, las líneas LNCaP AR y LAPC4 AR continuaban desarrollándose, comportándose así como células refractarias a hormonas.

- 10 Se halló que algunas de las líneas celulares no arraigaban bien en ratones en cuanto a la formación de tumores cuando eran xenoinjertadas. Sin embargo, con LNCaP, 2 millones de células proporcionaron un arraigo de 95%. Se puede usar tan sólo 1 millón de células. Estas células requerían Matrigel a al menos 25% pero a no más de 50%. Puesto que se requieren elevadas concentraciones de células para un buen índice de arraigo tumoral, se halló que una aguja 27G era la más pequeña aguja apropiada.

- 15 Se halló que era muy difícil que la línea celular LAPC4 se desarrollara en animales. Las células han de ser resuspendidas y filtradas a través de un filtro de malla micrométrica, por ejemplo, un filtro de 40-100 µm de malla, porque forman frecuentemente grandes agregados. La resuspensión y el paso a través de un filtro ayudan a normalizar el número de células entre los animales y, por lo tanto, proporcionan resultados más consistentes. La línea LAPC4 requiere Matrigel a aproximadamente 25%-50%, por ejemplo, Matrigel al 50%, pero puede ser exitosamente injertada en una concentración menor, de 10<sup>5</sup> células.

- 20 Se halló que el arraigo tumoral en ratones SCID es mejor que en ratones desnudos. Por ejemplo, se halló que en ratones desnudos el arraigo tumoral a través de un animal individual es muy inconsistente. Se usaron ratones SCID CB17 en el estudio.

- 25 Se realizaron inyecciones subcutáneas en la jada derecha del ratón. Se halló que una inyección lenta ayuda a producir un tumor redondo, que era más fácil de medir y podía ser medido más precisamente. Además, a causa de la utilización de Matrigel, se halló apropiada una inyección no superior a 200 µl. Se halló apropiada una inyección de 100-200 µl. La inyección de un volumen demasiado grande creaba pérdidas tras la extracción de la aguja.

- 30 Un método alternativo para ayudar a prevenir las pérdidas de la retirada de la aguja puede ser calentar un par de segundos la jeringa llena de Matrigel:medios:células para producir una forma de tipo gel. Cuando se inyecta el líquido de tipo gel no deberían producirse pérdidas. Sin embargo, el permitir que el Matrigel se caliente durante demasiado tiempo puede causar que la suspensión se solidifique y no pueda ser inyectada.

### Composiciones farmacéuticas y administración

- 35 Los compuestos de la invención son útiles como composiciones farmacéuticas preparadas con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como el definido en esta memoria, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 40 Los compuestos de la invención pueden ser formulados como composiciones farmacéuticas y ser administrados a un sujeto que necesita tratamiento, por ejemplo, un mamífero, tal como un paciente humano, en una diversidad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, por ejemplo, oral, nasal, intraperitoneal o parenteral mente, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea, o por inyección en un tejido. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0,01% de un compuesto o unos compuestos de la invención. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede ser variado y, por ejemplo, puede ser entre aproximadamente el 0,05% y aproximadamente el 2% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuestos en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene un nivel de administración eficaz.

- 45 Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser administrados sistémicamente, por ejemplo, oralmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable, o por inhalación o insuflación. Pueden ser encerrados en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden ser comprimidos en tabletas o pueden ser directamente incorporados a la comida de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, los compuestos pueden ser combinados con uno o más excipientes y ser empleados en forma de tabletas para ingestión, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos y similares. Los compuestos pueden ser combinados con un vehículo inerte en polvo fino y ser inhalados por el sujeto o ser insuflados. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0,1% de un compuesto o unos compuestos de la invención. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede ser variado y puede ser convenientemente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuestos en tales composiciones

terapéuticamente útiles es tal que se obtiene un nivel de administración eficaz.

5 Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y similares pueden también contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma tragacanto, goma arábica, almidón de maíz y gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico o similar; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo, o se puede añadir un agente saboreador tal como menta, aceite de gaulteria o un agente con sabor a cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros materiales diversos pueden estar presentes como revestimientos o, de otro modo, para modificar la forma física de la forma sólida de dosificación unitaria. Por ejemplo, se pueden revestir tabletas, píldoras o cápsulas con gelatina, cera, goma laca, azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil- y propil-parabenos como conservantes, un colorante, y un agente saboreador tal como un agente con sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente atóxico en las cantidades empleadas. Además, los compuestos de la invención pueden ser incorporados a preparaciones y dispositivos de liberación ininterrumpida. Por ejemplo, los compuestos pueden ser incorporados a cápsulas de liberación temporal, tabletas de liberación temporal y píldoras de liberación temporal.

20 Los compuestos de la invención pueden ser también administrados intravenosa o intraperitonealmente por infusión o inyección. Se pueden preparar disoluciones de los compuestos en agua, opcionalmente mezclada con un agente tensioactivo atóxico. Se pueden también preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

25 Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden los compuestos de la invención y están adaptados para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones para inyección o infusión estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debería ser estéril, fluida y estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo líquido puede ser un medio disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo atóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, o mediante la utilización de agentes tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede ser llevada a cabo por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede ser llevada a cabo mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina, en las composiciones.

35 Se preparan disoluciones inyectables estériles al incorporar los compuestos de la invención en la cantidad requerida al disolvente apropiado con algunos de los otros ingredientes anteriormente enumerados, según se requieran, lo que va seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son técnicas de secado en vacío y de liofilización, que permiten obtener un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las disoluciones previamente esterilizadas por filtración.

40 Para administración tópica, los compuestos de la invención pueden ser aplicados en forma pura. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

45 Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Otros vehículos sólidos incluyen nanopartículas o micropartículas poliméricas atóxicas. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes, o glicoles o mezclas de agua/alcohol/glicol, en que se pueden disolver o dispersar los compuestos de la invención en niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de agentes tensioactivos atóxicos. Se pueden añadir agentes adyuvantes tales como perfumes y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden ser aplicadas desde almohadillas absorbentes, utilizadas para impregnar vendas y otros vendajes, o pulverizadas sobre la zona afectada usando pulverizadores de tipo bomba o de aerosoles.

55 También se pueden emplear agentes espesativos, tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas y materiales minerales modificados, con vehículos líquidos para formar pastas, geles, ungüentos, jabones y similares extensibles, para aplicación directa a la piel del usuario.

En la técnica se conocen ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden ser empleadas para proporcionar los compuestos de la presente invención a la piel; véanse, por ejemplo, Jacquet et al. (Patente de

EE.UU. nº 4.608.392), Geria (Patente de EE.UU. nº 4.992.478), Smith et al. (Patente de EE.UU. nº 4.559.157) y Wortzman (Patente de EE.UU. nº 4.820.508).

5 Las dosificaciones útiles de los compuestos de Fórmula II pueden ser determinadas comparando su actividad *in vitro* y comparando su actividad *in vivo* en modelos animales. En la técnica se conocen métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones y otros animales a seres humanos; véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. nº 4.938.949.

10 Por ejemplo, la concentración de los compuestos en una composición líquida, tal como una loción, puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25% en peso, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida, tal como un gel o un polvo, puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5% en peso.

La cantidad de los compuestos de la invención requerida para uso en un tratamiento variará no sólo con la sal particular seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza del estado que se trata y la edad y el estado del paciente, y será finalmente la que disponga el médico o clínico responsable.

15 Las dosis y vías de administración eficaces de agentes de la invención son convencionales. La cantidad exacta (dosis eficaz) del agente variará de sujeto a sujeto dependiendo de, por ejemplo, la especie, la edad, el peso y el estado general o clínico del sujeto, la gravedad o el mecanismo de cualquier trastorno que se trate, el agente o el vehículo particulares utilizados, el método y la programación de la administración, y similares. Se puede determinar empíricamente una dosis terapéuticamente eficaz mediante procedimientos convencionales conocidos por quienes tienen experiencia en la técnica. Véase, por ejemplo, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, redactado por Goodman y Gilman, Macmillan Publishing Co., New York, EE.UU. Por ejemplo, se puede estimar inicialmente una dosis eficaz en ensayos de cultivo celular o en modelos animales adecuados. También se puede utilizar el modelo animal para determinar los intervalos de concentraciones y las vías de administración apropiados. Dicha información puede ser luego utilizada para determinar dosis y vías de administración útiles en seres humanos. También se puede seleccionar una dosis terapéutica por analogía con dosificaciones para agentes terapéuticos comparables.

El modo de administración particular y el régimen de administraciones serán seleccionados por el clínico responsable teniendo en cuenta los pormenores del caso (por ejemplo, el sujeto, la enfermedad, el estado morbozo implicado, y si el tratamiento es profiláctico). El tratamiento puede implicar dosis diarias o multidiarias de compuesto(s) a lo largo de un periodo de unos pocos días a meses o incluso años.

30 Sin embargo, en general, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg al día, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal al día, tal como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día. Por ejemplo, una dosis adecuada puede ser aproximadamente 1 mg/kg, 10 mg/kg o 50 mg/kg de peso corporal al día.

35 Los compuestos de la invención son convenientemente administrados en una forma de dosificación unitaria que contiene, por ejemplo, de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 5 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

40 Los compuestos de la invención pueden ser administrados para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de, por ejemplo, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75  $\mu\text{M}$ , aproximadamente 1 a 50  $\mu\text{M}$ , aproximadamente 2 a aproximadamente 30  $\mu\text{M}$ , o aproximadamente 5 a aproximadamente 25  $\mu\text{M}$ . Las concentraciones plasmáticas deseables ejemplares incluyen al menos o no más de 0,25, 0,5, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100 o 200  $\mu\text{M}$ . Esto puede ser alcanzado, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una disolución de los compuestos de la presente invención en una concentración de 0,05 a 5%, opcionalmente en disolución salina, u oralmente administrados como un bolo que contiene aproximadamente 1-1000 mg de los compuestos. Se pueden mantener niveles sanguíneos deseables mediante infusión continua para proporcionar de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal por hora, por ejemplo, al menos o no más de 0,0005, 0,005, 0,05, 0,5, 5 o 25 mg/kg/h. Alternativamente, se pueden obtener dichos niveles mediante infusiones intermitentes que contienen de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, al menos o más de 0,002, 0,02, 0,2, 2, 20, 50 o 100 mg de los compuestos por kilogramo de peso corporal.

50 Los compuestos de la invención pueden ser convenientemente presentados en una sola dosis o como dosis divididas administradas en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis puede ser adicionalmente dividida, por ejemplo, en un número de administraciones discretas holgadamente espaciadas, tales como múltiples inhalaciones mediante un insuflador.

Ejemplo: Formulación intravenosa

55 Un compuesto actualmente descrito, por ejemplo, el compuesto A51 o A52, puede estar en una formulación adecuada para administración intravenosa. En una realización, el compuesto se disuelve en dimetilsulfóxido (DMSO) en una concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 25%. Luego se mezcla disolución salina

tamponada con fosfato (PBS; del inglés, phosphate buffered saline) 1X en la disolución como resto de componentes, y se somete la disolución a sonicación con un sonicador de baño de agua hasta su homogeneidad.

5 Para una concentración de compuesto de 1,5 mg/ml, pueden bastar 5 minutos de sonicación para que se disuelva el compuesto. Para una concentración de compuesto de 2 mg/ml, se pueden requerir más de 5 minutos de sonicación para que se disuelva el compuesto, y se puede añadir un polietilenglicol para mantener el compuesto en suspensión. Por ejemplo, se puede añadir PEG-400 (un polietilenglicol) en una concentración de 5 a 40%, tal como PEG-400 al 5-10%.

Se halló que la disolución anterior, que incluía A51 o A52, era estable a temperatura ambiental durante al menos una semana.

10 Antes de la administración se debería sonicar la disolución anterior durante algunos minutos. Se halló que un volumen de administración apropiado máximo para ratones era 0,2 ml.

Quando se administró a ratones, se observó endurecimiento de la piel e irritación cutánea alrededor del sitio de inyección, y esto se atribuyó al uso de DMSO. Aunque los compuestos A51 y A52 son solubles en etanol, se halló que el etanol reduce la estabilidad de los compuestos *in vivo*.

15 A lo largo de un periodo de 2 semanas después de la administración de la disolución anterior, se observó que los ratones perdían un 15% de peso corporal.

#### **Ejemplo: Formulación oral**

Un compuesto actualmente descrito, por ejemplo, el compuesto A51 o A52, puede estar en una formulación adecuada para administración oral. En una realización, el compuesto se disuelve en DMSO al 100%.

20 Se pueden añadir productos químicos adicionales, tales como una carboximetilcelulosa, un polisorbato y agua. Por ejemplo, los componentes de la disolución que no son A51 ni A52 pueden estar presentes en las concentraciones: DMSO en de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, carboximetilcelulosa (CMC) en de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% y Tween 80 (un polisorbato) al 0,1%, siendo agua el resto. La concentración del compuesto A51 o A52 en la formulación oral puede ser aproximadamente 1,5 mg/ml. La disolución es mecánicamente homogeneizada durante al menos 30 segundos. Se halló que el compuesto A51 o A52 permanece en suspensión durante sólo un par de horas y, por lo tanto, la formulación oral debe ser administrada en un par de horas tras la preparación.

30 Se halló que, cuando se incluía carboximetilcelulosa (CMC) en concentración superior a 2% en la disolución, la formulación resultaba muy viscosa, por lo que, cuando se administraba a un animal de ensayo con una jeringa para sonda gástrica, gran parte de la formulación se perdía en las paredes de la jeringa, lo que evitaba una administración farmacológica precisa. Se halló que una disolución de DMSO al 10% que incluía CMC y Tween 80 mantenía el compuesto en suspensión cuando se aplicaba una homogeneización mecánica. Es decir, no se requería DMSO en concentración superior a 10%. Se debería emplear una cantidad mínima de DMSO ya que se halló que irritaba a los ratones y estaba asociado con una pérdida de hasta el 10% del peso corporal de los ratones a lo largo de un periodo de 2 semanas después de la administración.

35 Se halló que un volumen de administración apropiado máximo para ratones es 0,2 ml.

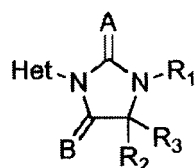
40 Se halló que la semivida del compuesto era más larga cuando se administraba intravenosamente que cuando se administraba oralmente. Sin embargo, la administración oral diaria daba lugar a una concentración sérica aceptable del compuesto en estado estacionario, comparable a la concentración en estado estacionario que se ve con la bicalutamida. La administración oral puede ser más conveniente que la administración intravenosa.

Los compuestos A51 y A52 ejercen un efecto beneficioso sobre los tumores en un ensayo *in vivo* administrado del modo descrito.

45 Con las realizaciones ilustradas y discutidas en esta memoria descriptiva sólo se pretende enseñar a los expertos en la técnica el mejor modo conocido por los inventores para realizar y utilizar la invención. Nada de esta memoria descriptiva debería ser considerado restrictivo del alcance de la presente invención. Todos los ejemplos presentados son representativos y no restrictivos. Por lo tanto, se ha de entender que, dentro del alcance de las reivindicaciones y sus equivalentes, la invención puede ser llevada a la práctica de otro modo que el específicamente descrito.

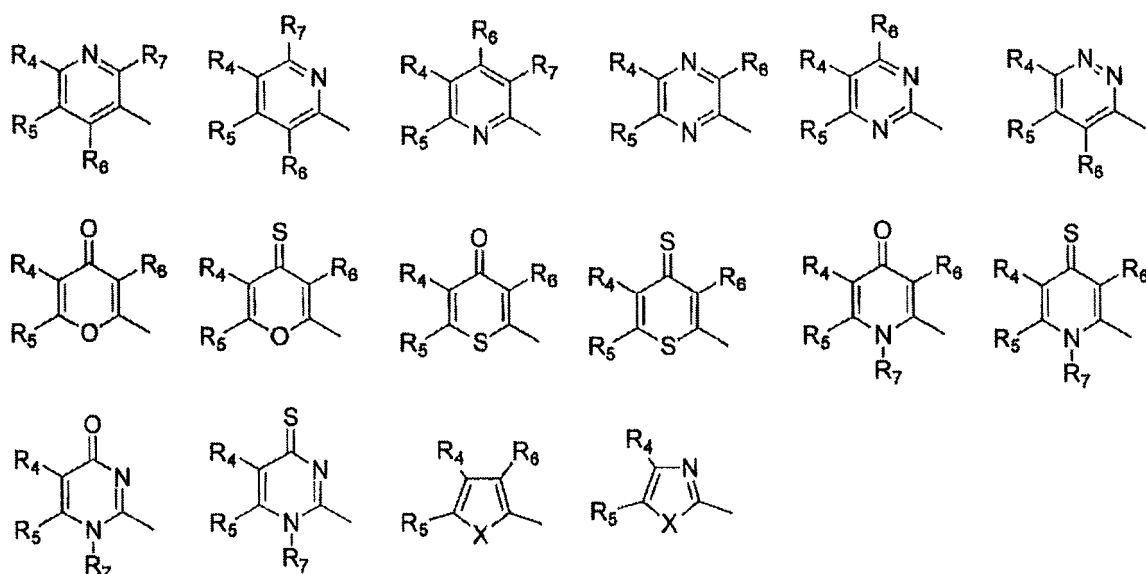
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula II:



Fórmula II

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en donde Het es seleccionado del grupo que consiste en:



10 en donde  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquenoilo, arilalquinoilo, alquilo halogenado, alquenoilo halogenado, alquinoilo halogenado, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NH(CO)OR<sub>11</sub>, NH(CO)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>12</sub>(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)R<sub>11</sub>, O(CO)OR<sub>11</sub>, O(CS)R<sub>11</sub>, NR<sub>12</sub>(CS)R<sub>11</sub>, NH(CS)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, y NR<sub>12</sub>(CS)OR<sub>11</sub>,

15 en donde cualquiera de  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  puede estar unido a un  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  adyacente para formar un ciclo que puede ser aromático, aromático sustituido, aromático o no aromático heterocíclico, aromático o no aromático heterocíclico sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido,

en donde X es seleccionado de entre azufre, oxígeno y NR<sub>8</sub>, y

20 en donde  $R_8$  es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquenoilo, arilalquinoilo, alquilo halogenado, alquenoilo halogenado, alquinoilo halogenado, halógeno, (CO)R<sub>11</sub>, (CO)OR<sub>11</sub>, (CS)R<sub>11</sub> y (CS)OR<sub>11</sub>; y en donde:

A es azufre y B es oxígeno;

$R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo o alquenoilo sustituido, alquinoilo o alquinoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquenoilo, arilalquinoilo, compuesto aromático o no aromático heterocíclico, o compuesto aromático o no aromático heterocíclico sustituido, o

25  $R_{11}$  y  $R_{12}$  pueden estar unidos para formar un ciclo que puede ser aromático o no aromático heterocíclico, o aromático heterocíclico sustituido,

$R_1$  es seleccionado de entre arilo y arilo sustituido,

$R_2$  y  $R_3$  son independientemente seleccionados de entre hidrógeno, arilo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alquilo halogenado, alqueno halogenado, alquino halogenado, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, compuesto aromático o no aromático heterocíclico, compuesto aromático o no aromático heterocíclico sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido;

- 5 cada alquilo sustituido está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre hidroxilo, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto o tio, ciano, alquiltio, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carboxilo, carboalcoilo, alquilo, alqueno, nitro, amino, alcoxilo y amido;

- 10 cada cicloalquilo sustituido, alqueno sustituido o alquino sustituido está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, heterociclilo, heteroarilo, carboxilo, carboalcoilo, alqueno y amido;

- 15 cada arilalquilo sustituido, arilalqueno sustituido o arilalquino sustituido está sustituido en la porción arílica con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, heterociclilo, heteroarilo, carboxilo, carboalcoilo, alqueno y amido;

- 20 cada arilo sustituido o compuesto aromático sustituido está sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilalcoxilo, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalqueno, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, carbamoilo, alquilcarbamoilo, carboxilo amidificado, carboxialquilo amidificado, alquil-carboxialquilo amidificado, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino, arilsulfonaminocarbonilo, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto o tio, heterociclilo, carboxilo, carboalcoilo, alcoxilo y amido;

- 25 cada heteroarilo sustituido o compuesto aromático heterocíclico sustituido está sustituido con de uno a cuatro grupos independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, arilo, ariloxilo, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio, bromo, fluoro, cloro, yodo, mercapto, heterociclilo, heteroarilo, carboxilo, carboalcoilo, alqueno y amido; y

- 30 cada amino sustituido tiene 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxilo, ariloxialquilo, arilalcoxilo, arilcarbonilo, arilalqueno, arilalquino, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxilo, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, arilaminocarbonilo, arilcarboniloxilo, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo.

- 35 2. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- (a)  $R_1$  es arilo sustituido con al menos un átomo de flúor; o  
 (b)  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fluorometilo, clorometilo y bromometilo.

3. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 40 en donde  $R_4$  es seleccionado del grupo que consiste en CN y  $\text{NO}_2$ ,

en donde  $R_5$  es seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alquilo halogenado, alqueno halogenado, alquino halogenado y halógeno, y

en donde  $R_6$  y  $R_7$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y halógeno.

4. Un compuesto de la Reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 45 en donde  $R_5$  es seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo y yoduro, y

en donde  $R_6$  y  $R_7$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno.

5. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

- 50 6. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con la actividad de receptores nucleares o un trastorno hiperproliferativo o cáncer de próstata, o cáncer de próstata sensible a hormonas o cáncer de próstata

refractario a hormonas.

7. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se administra por inyección intravenosa, por inyección en un tejido, o intraperitoneal, oral o nasalmente.

5 8. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que tiene una forma seleccionada del grupo que consiste en una disolución, dispersión, suspensión, polvo, cápsula, tableta, píldora, cápsula de liberación temporal, tableta de liberación temporal y píldora de liberación temporal.

10 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o agente adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 9, para uso como un medicamento.

11. Una composición farmacéutica según la Reivindicación 9 o 10, para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con la actividad de receptores nucleares o un trastorno hiperproliferativo o cáncer de próstata, o cáncer de próstata sensible a hormonas o cáncer de próstata refractario a hormonas.

15 12. La composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 11, en donde la composición se administra por inyección intravenosa, por inyección en un tejido, o intraperitoneal, oral o nasalmente.

13. La composición farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 12, que tiene una forma seleccionada del grupo que consiste en una disolución, dispersión, suspensión, polvo, cápsula, tableta, píldora, cápsula de liberación temporal, tableta de liberación temporal y píldora de liberación temporal.

20



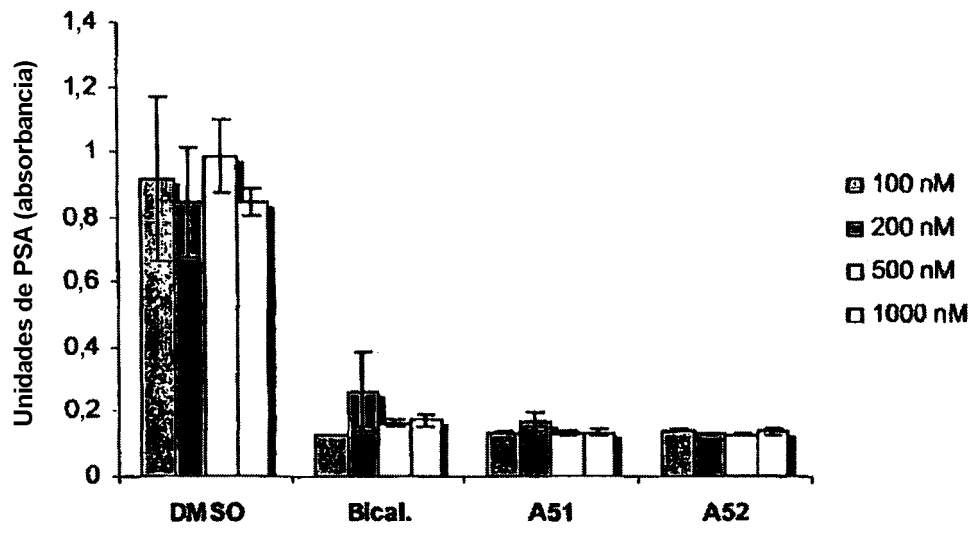


FIG. 1

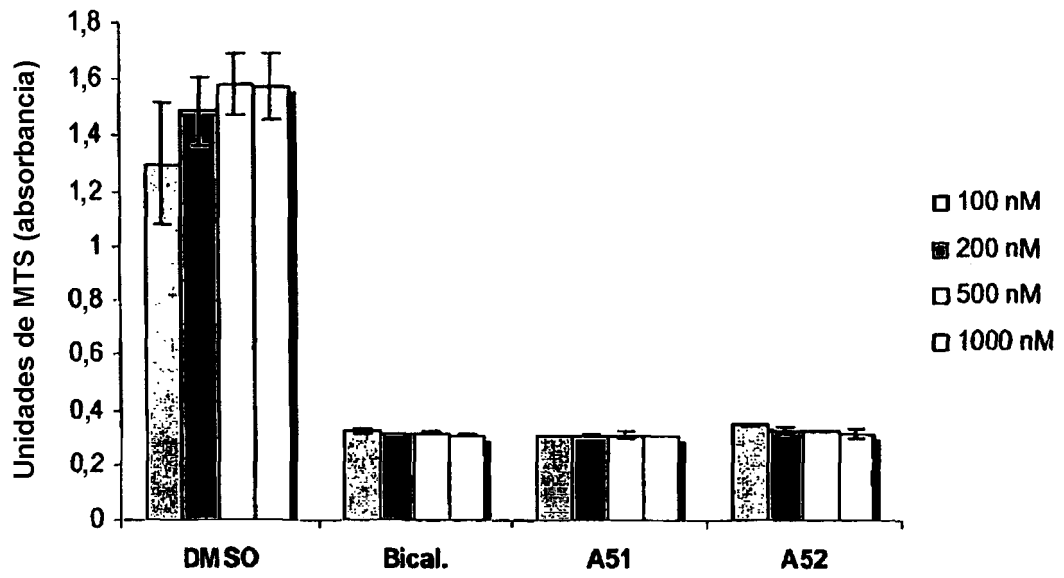


FIG. 2

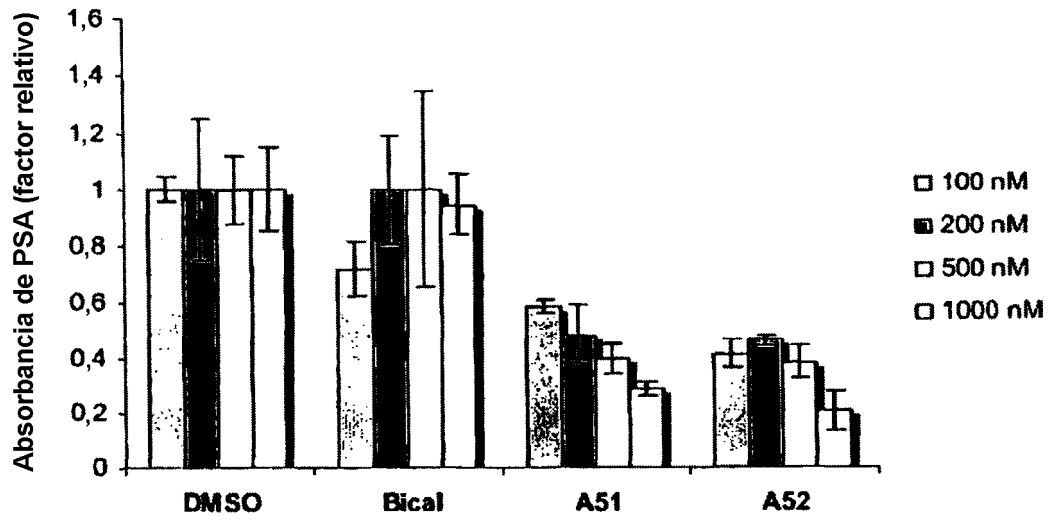
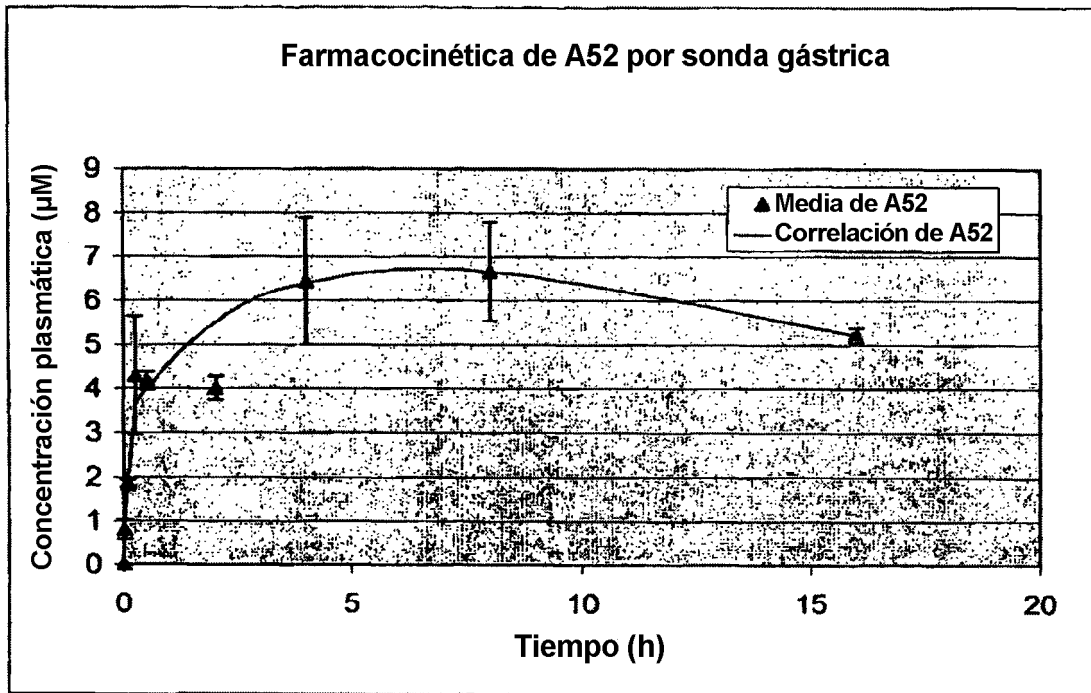


FIG. 3



**FIG. 4**

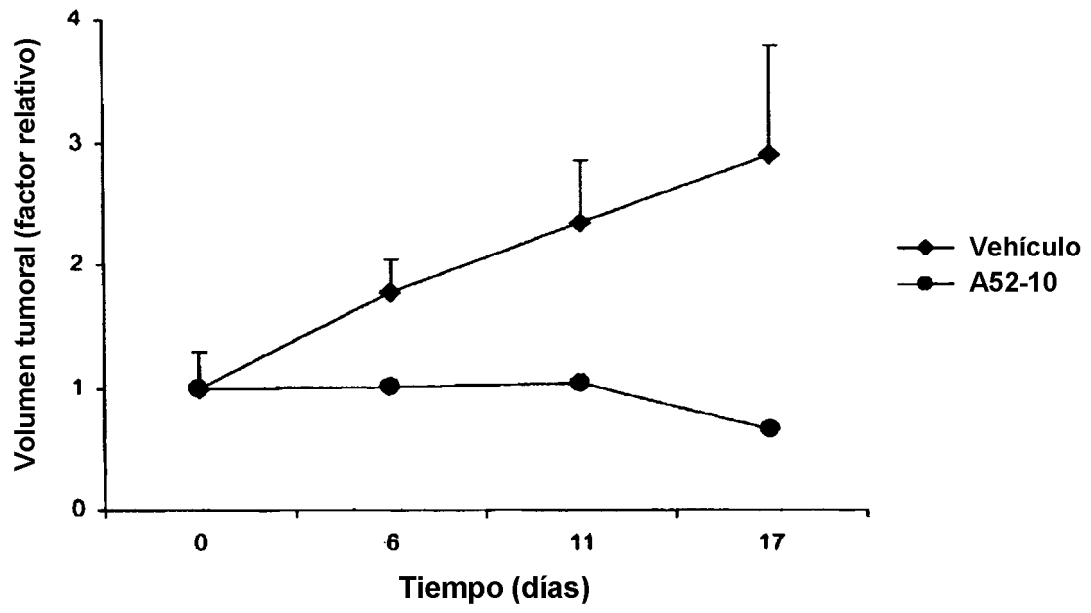


FIG. 5

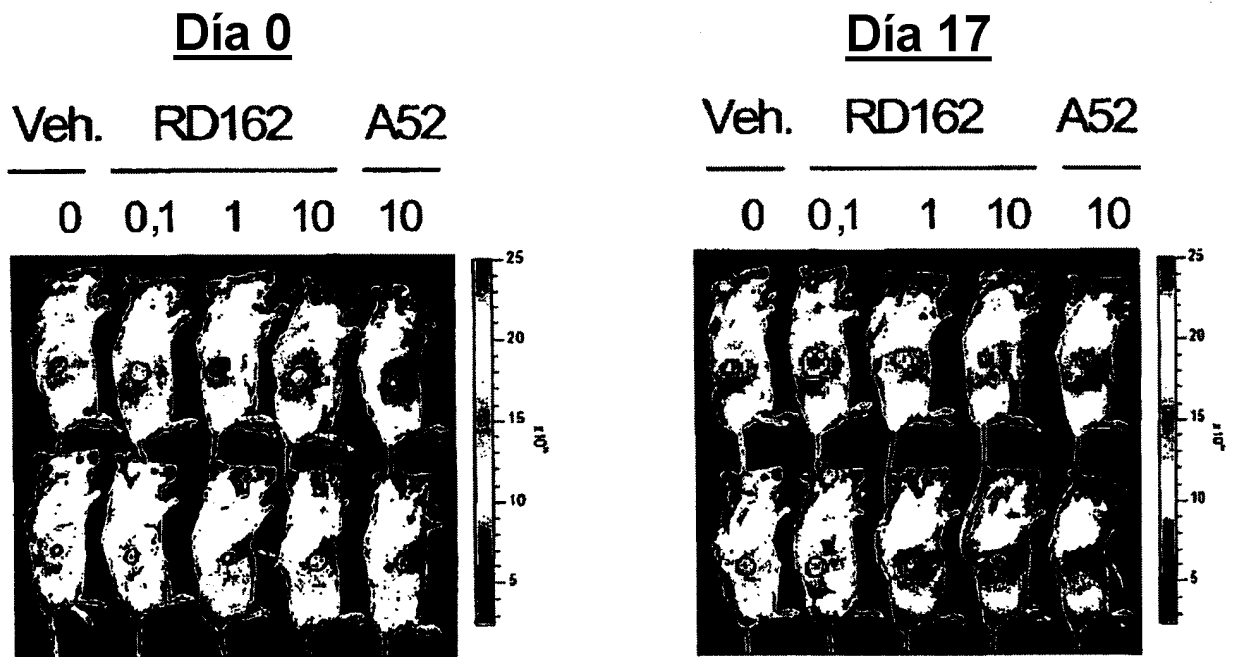


FIG. 6