

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 903**

51 Int. Cl.:

C07D 233/86 (2006.01)

C07D 233/72 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

C07D 235/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2012 PCT/CN2012/086573**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13087004**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2012 E 12858174 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2792674**

54 Título: **Compuestos de imidazolidinadiona y sus usos**

30 Prioridad:

14.12.2011 CN 201110418859

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

27.10.2016

73 Titular/es:

**HINOVA PHARMACEUTICAL INC. (100.0%)
Suite 801, Building C1, Tianfu Life Science Park,
No. 88, South Keyuan Road
Chengdu, Sichuan 610041, CN**

72 Inventor/es:

CHEN, YUANWEI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 587 903 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

Compuestos de imidazolidinadiona y sus usos

Campo técnico

5 La invención se refiere al campo de la medicina, en particular, a compuestos de imidazolidinadiona y sus usos. Más específicamente, la invención se refiere a compuestos de imidazolidinadiona y los compuestos para usarse como antagonistas del receptor de andrógeno o para el tratamiento y la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor de andrógeno.

Antecedentes

10 El cáncer prostático (carcinoma prostático, abreviado como PCa) es el neoplasma maligno más común en el sistema reproductor masculino. Su incidencia aumenta con la edad, y difiere significativamente de región a región, la cual es mayor en U.S. y Europa. Después del cáncer de pulmón, el cáncer prostático es el segundo cáncer que conduce a muerte en hombres. En el pasado, el cáncer prostático no se le había prestado atención en China, puesto que pertenecía a una pequeña enfermedad en el espectro del tumor. Sin embargo, con el desarrollo social y el progreso en nuestro país, el envejecimiento de la sociedad, la urbanización, occidentalización de la estructura de la dieta y los avances en la tecnología de detección, la incidencia del cáncer de próstata se aumentó significativamente. Un estudio extranjero sobre el cáncer de próstata que fue completado por "The Second Hospital of Tianjin Medical University and Diagnosis and Treatment of Prostate cancer" en Tianjin en 2011 demostró que la incidencia del cáncer de próstata en Tianjin estaba creciendo rápidamente, la incidencia del cáncer de próstata aumentó 4 veces en 20 años, y el número de pacientes con cáncer de próstata representaron el 13,4% de los hospitalizados con tumores del tracto urinario. El cáncer prostático que era un cáncer raro en el pasado se convierte en tumores comunes. La incidencia del cáncer de próstata tiene la misma tendencia en China.

25 El receptor de andrógeno es una proteína reguladora transcripcional trans dependiente de ligando con 110.000 daltons de peso molecular. El receptor de andrógeno juega un papel muy importante en el proceso patógeno y de deterioro del cáncer de próstata, y en enfermedades relacionadas con la hormona masculina tales como el acné, alopecia masculina, etc.

30 Los métodos tradicionales para el tratamiento de cáncer de próstata incluyen cirugía o el uso de antagonistas del receptor de andrógeno tales como bicalutamida (Casodex). Sin embargo, los pacientes desarrollarán resistencia al fármaco después de 2 a 4 años de tratamiento, aunque la bicalutamida tiene efectos secundarios de estimulación de la proliferación del cáncer, por lo tanto, los pacientes deben parar de usar bicalutamida. Estudios recientes han encontrado que la bicalutamida activará los receptores de andrógeno, estimulando de ese modo la proliferación del cáncer.

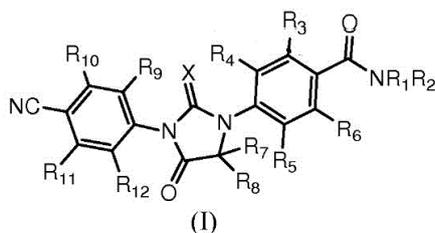
Por lo tanto, aún hay una necesidad en la técnica de desarrollar compuestos que tengan propiedades farmacodinámicas superiores para el cáncer prostático.

35 El documento WO2006/124118 y el documento WO2007/127010 describen derivados de imidazolidinadiona para usarse en el tratamiento del cáncer de próstata.

Compendio de la invención

El objetivo de la invención es proporcionar un compuesto novedoso que tenga antagonismo del receptor de andrógeno y su uso.

40 En el primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de imidazolidinadiona de fórmula (I), o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo,



en donde,

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, deuterio, metilo y uno o más alquilos C₁-C₄ sustituidos con deuterio o perdeuterados;

R³ es hidrógeno, deuterio o halógeno;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹² son hidrógeno, deuterio o halógeno (tal como F, Cl, Br o I);

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre metilo y uno o más alquilos C₁-C₄ sustituidos con deuterio o perdeuterados, o R⁷ y R⁸ se juntan para formar cicloalquilo C₃-C₆ (o C₃-C₈);

- 5 R¹¹ es no deuterado, uno o más alquilos C₁-C₄ sustituidos con deuterio o perdeuterados, o alquilo C₁-C₄ parcialmente o totalmente sustituido con halógeno;

X es S o O;

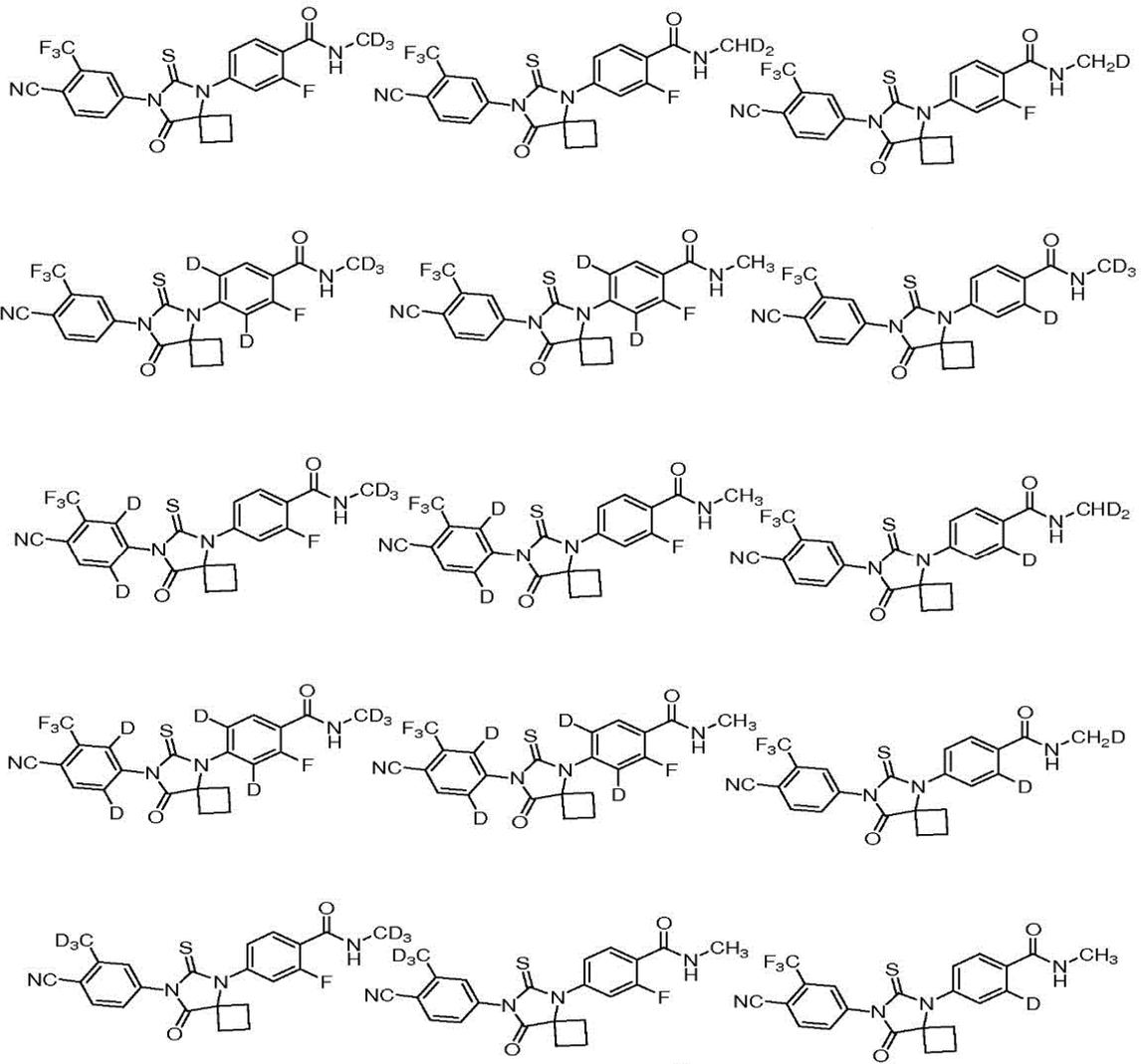
- 10 siempre y cuando (1) al menos uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² esté deuterado o sea deuterio; o (2) cuando tanto R¹ como R² es metilo, cualquier grupo de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² pueda estar deuterado o ser deuterio, o pueda ser hidrógeno o un no deuterado.

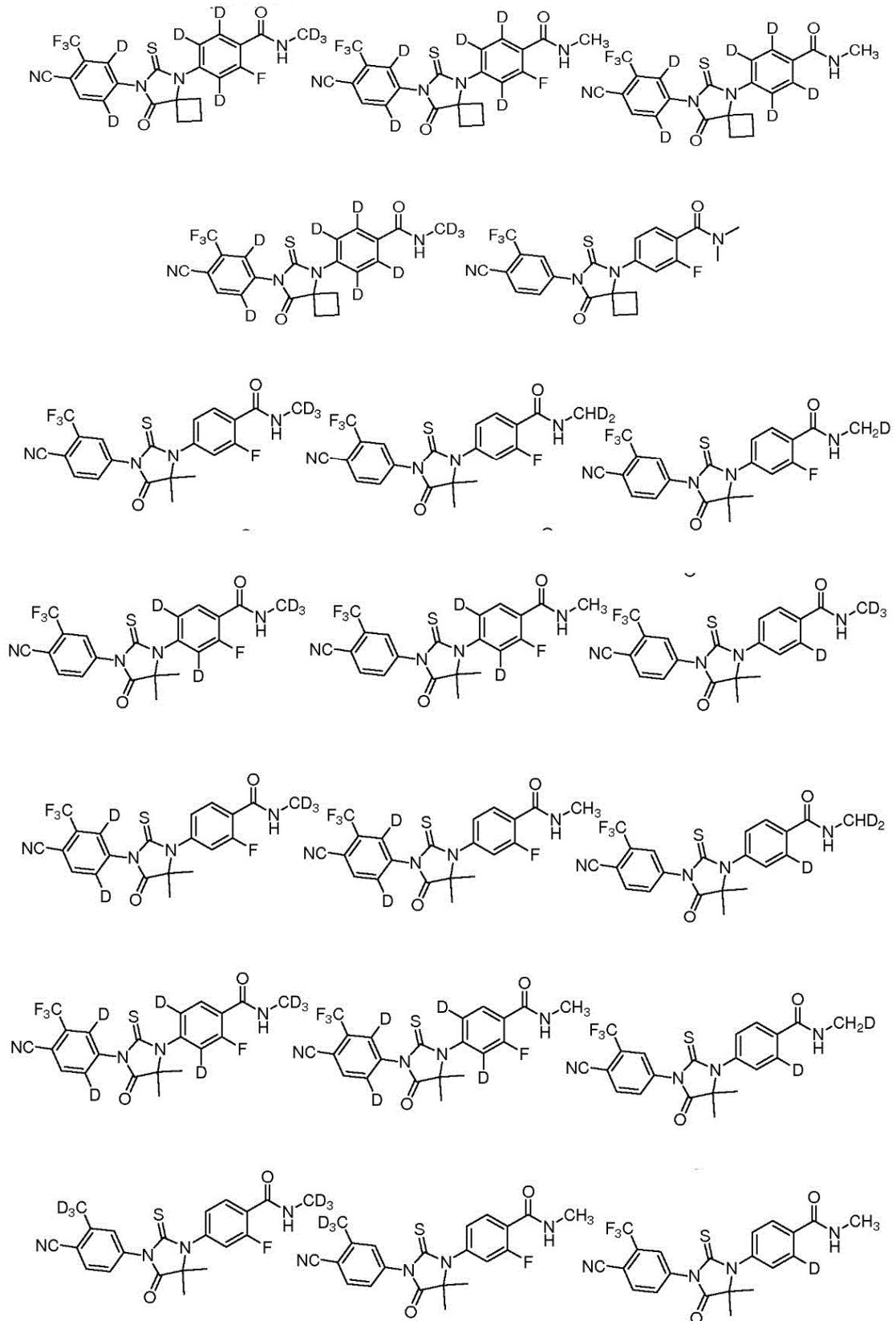
En una realización, R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo deuterado y etilo deuterado.

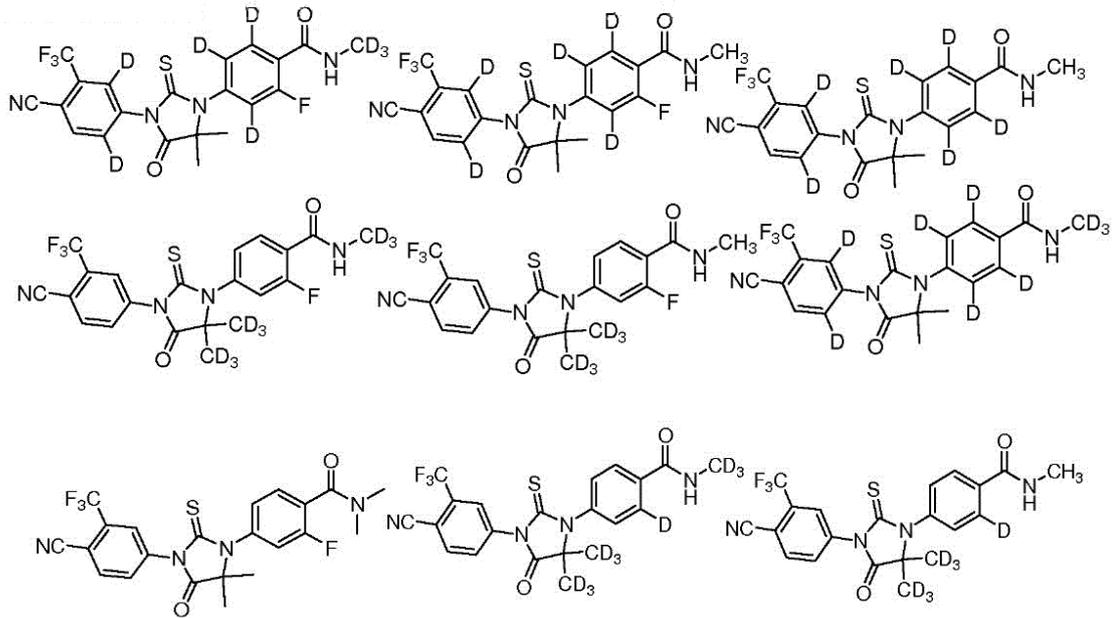
En una realización, cuando R¹ es hidrógeno, R² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo mono-deuterado, metilo bi-deuterado, metilo tri-deuterado, etilo mono-deuterado, etilo bi-deuterado, etilo tri-deuterado, etilo tetra-deuterado y etilo penta-deuterado.

- 15 En una realización, cuando R¹ es hidrógeno, R² es metilo tri-deuterado.

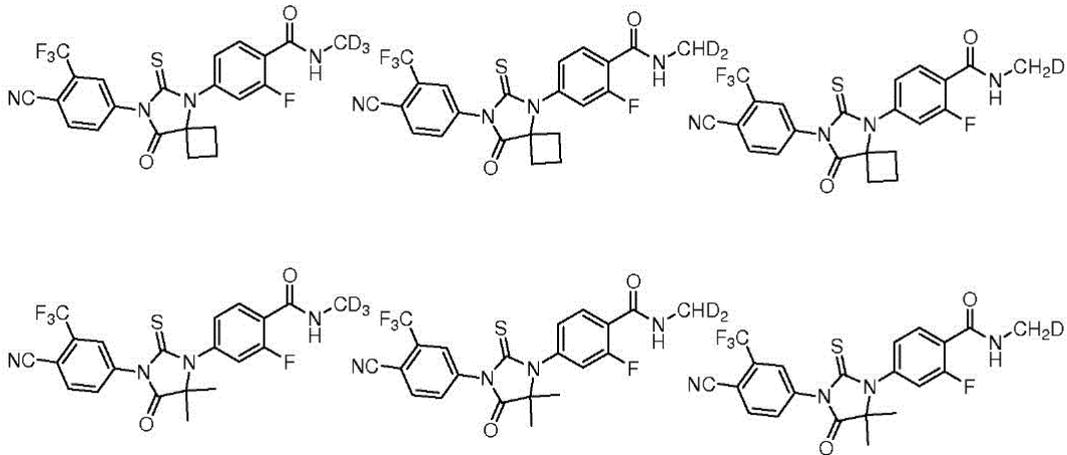
En una realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en



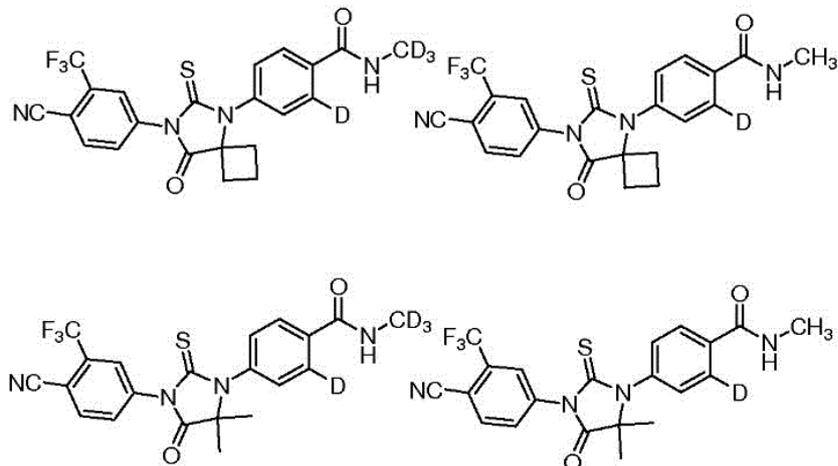




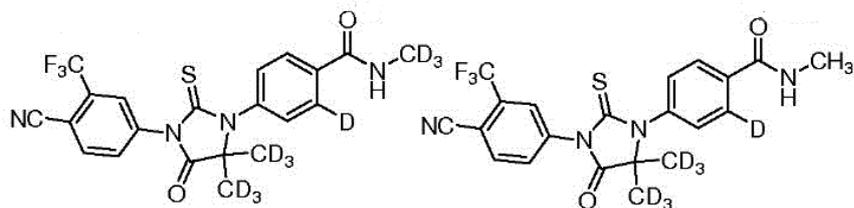
En una realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en



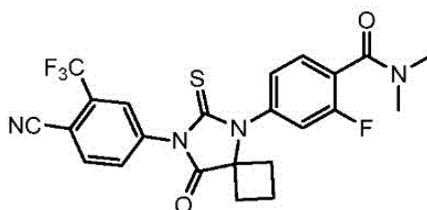
En una realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en



En una realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

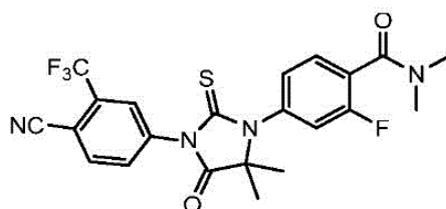


En una realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en 4-[7-(4-ciano-2-trifluorometil-fenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

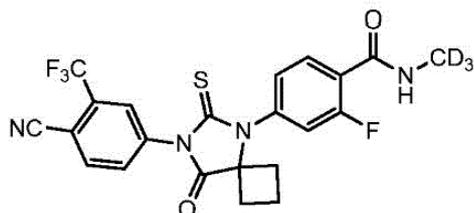


5

4-[7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;



En una realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en 4-[7-(4-ciano-2-trifluorometil-fenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N-trideuterometilbenzamida;



10

4-[7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-metil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-fluoro-N-trideuterometilbenzamida;



15

En el segundo aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar el compuesto del primer aspecto de la invención, o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica.

En el tercer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende (1) el compuesto del primer aspecto de la invención, o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, y (2) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En una realización, la composición farmacéutica comprende además un agente terapéutico adicional; preferiblemente, el agente terapéutico adicional es el agente terapéutico para tratar alopecia, regeneración de pelo, espinillas, acné o cáncer de próstata.

10 En el cuarto aspecto de la invención, se proporciona el compuesto del primer aspecto de la invención o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo como un antagonista del receptor de andrógeno o su uso para preparar fármacos para tratar y prevenir enfermedades relacionadas con la actividad del receptor de andrógeno.

En una realización, la enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en alopecia, regeneración de pelo, espinillas, acné y cáncer de próstata.

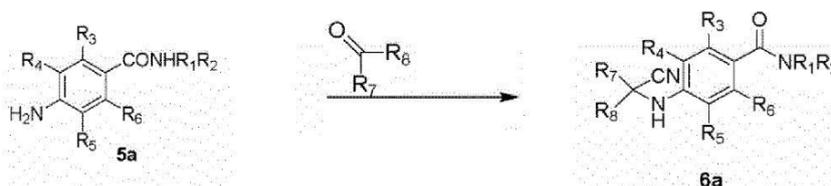
En una realización, la composición es inyección, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos o gránulos.

15 En el quinto aspecto de la invención, se proporciona el compuesto de fórmula (I) para usarse en un método de tratamiento, que comprende una etapa de administración del compuesto del primer aspecto de la invención, o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo o la composición farmacéutica del tercer aspecto de la invención a un objetivo en necesidad del mismo.

En una realización, el objetivo es una persona que sufre enfermedad relacionada con la actividad del receptor de andrógeno.

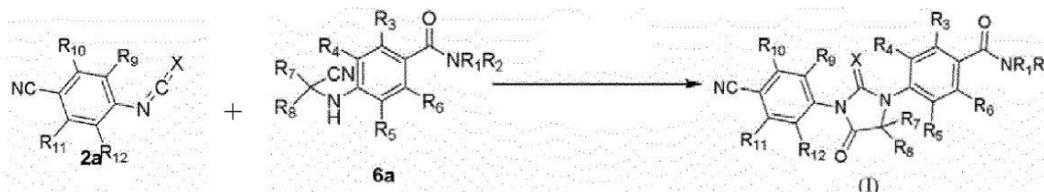
20 En el sexto aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula (I) del primer aspecto de la invención, que comprende las etapas de:

(1) en un disolvente ácido, en presencia de cianuro, la reacción del compuesto 5a con $R_7C(O)R_8$, para formar el compuesto 6a,



25 en donde, el cianuro es TMS-CN, cianuro de sodio o cianuro de potasio,

(2) en un disolvente aprótico, bajo una condición ácida, la reacción del compuesto 2a con el compuesto 6a, para formar el compuesto de la fórmula (I),

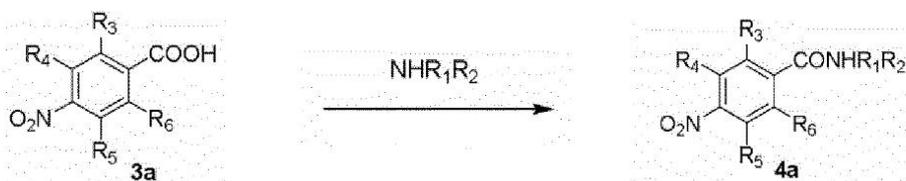


30 en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} o X está definido como aquellos en el primer aspecto de la invención.

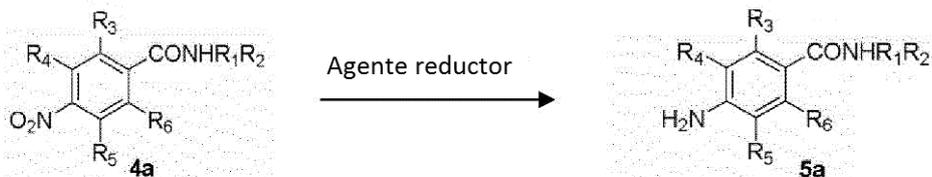
En una realización, en la etapa (2), la reacción está conducida en presencia de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

En una realización, el método comprende además las siguientes etapas antes de la etapa (1):

(1-1) en un disolvente inerte, la reacción del compuesto 3a con NHR_1R_2 , para formar el compuesto 4a, y



(1-2) en un disolvente inerte, reducir el compuesto 4a a compuesto 5a,



en donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ están definidos como aquellos en el primer aspecto de la invención.

- 5 En una realización, la reducción está conducida con un reactivo reductor seleccionado entre el grupo que consiste en polvo de hierro, polvo de zinc y la combinación de los mismos.

En una realización, el disolvente ácido en la etapa (1) es ácido metanoico, ácido acético, una disolución acuosa de ácido clorhídrico con una concentración de masa de 1-5% o una disolución acuosa de ácido sulfúrico con una concentración de masa de 1-5%.

- 10 En una realización, el disolvente aprótico en la etapa (2) es dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), o CH₃CN.

En una realización, el disolvente inerte es cloruro de metileno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, cloroformo o acetonitrilo.

- 15 Se debería entender que, en la presente invención, las características técnicas específicamente descritas anteriormente y a continuación (tal como los Ejemplos) se pueden combinar unas con otras, constituyendo de ese modo una nueva o preferida solución técnica, que no necesita ser especificada.

Descripción detallada de la invención

- 20 A través de una intensiva investigación, los inventores inesperadamente descubren que, los compuestos de imidazolidinadiona de fórmula (I) de la presente invención, o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos tienen excelentes propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas, por lo tanto son más adecuadamente usados como antagonistas del receptor de andrógeno, y son más adecuadamente usados para la preparación de fármacos para tratar enfermedades relacionadas con andrógeno (tales como el cáncer). En base a este descubrimiento, los inventores completan la presente invención.

Definición

- 25 Tal como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br y I. Preferiblemente, el halógeno se selecciona entre F, Cl y Br.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada. Preferiblemente, alquilo es alquilo C₁-C₄, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo y similares.

- 30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "deuterado" quiere decir que el(los) hidrógeno(s) en un compuesto o grupo está sustituido con deuterio(s). "Deuterado" puede ser mono-sustituido, bi-sustituido, multi-sustituido o sustituido total. Los términos "sustituido con uno o más deuterios" y "sustituido con deuterio por una o más veces" se pueden usar intercambiamente.

- 35 En una realización, el contenido en deuterio en una posición sustituida con deuterio es mayor que la abundancia natural de deuterio (0,015%), preferiblemente >50%, más preferiblemente >75%, más preferiblemente >95%, más preferiblemente >97%, más preferiblemente >99%, más preferiblemente >99,5%.

Principios activos

Tal como se usa en la presente memoria, el término “compuesto de la invención” se refiere al compuesto de fórmula (I). Este término también incluye diversas formas de cristal, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del compuesto de fórmula (I).

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que son adecuadas para la medicina y están formadas por el compuesto de la invención con un ácido o una base. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales inorgánicas y sales orgánicas. Una sal preferida está formada por el compuesto de la invención con un ácido. El ácido adecuado para formar sales incluye, pero no se limita a, ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido hidrofúrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido benceno metanosulfónico, ácido benceno sulfónico; y amino ácido, tal como ácido aspártico, ácido glutámico.

Composición farmacéutica y su administración

- 15 Los compuestos de la invención poseen destacado antagonismo del receptor de andrógeno, por lo tanto, los compuestos de la invención y las formas de cristal, las sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, los hidratos o solvatos de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención se pueden usar como principio activo principal, para tratar, prevenir y aliviar enfermedades mediadas por andrógeno. De acuerdo con la técnica anterior, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar las siguientes enfermedades: alopecia, regeneración de pelo, espinillas, acné o cáncer de próstata, etc.

- 20 La composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad segura y eficaz de los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En donde “cantidad segura y eficaz” se refiere a una cantidad de los compuestos que es suficiente para mejorar la condición del paciente y sin inducir serios efectos secundarios. Generalmente, la composición farmacéutica contiene 1-2.000 mg de compuestos de la invención/dosis, preferiblemente, 10-200 mg de compuestos de la invención/dosis. Preferiblemente, “una dosis” se refiere a una cápsula o comprimido.

- “Vehículo farmacéuticamente aceptable” quiere decir: uno o más rellenos sólidos o líquidos compatibles o material en gel, los cuales son adecuados para el humano, y deben tener suficiente pureza y toxicidad suficientemente baja. “Compatibilidad” en la presente memoria quiere decir que los componentes de las composiciones se pueden mezclar con los compuestos de la invención o uno con otro, y sin reducir significativamente la eficacia de los compuestos. Algunos ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen celulosa y sus derivados (tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa de sodio, acetato de celulosa, etc.), gelatina, talco, lubricantes sólidos (tales como ácido esteárico, estearato de magnesio), sulfato de calcio, aceites vegetales (tales como aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de cacahuate, aceite de oliva, etc.), polioles (tales como propilenglicol, glicerol, manitol, sorbitol, etc.), emulsionantes (tales como Tween®), agente humectante (tal como dodecil sulfato de sodio), agentes colorantes, agentes aromatizantes, estabilizadores, antioxidantes, conservantes, agua libre de pirógeno, etc.

La manera de aplicación para los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención no está especialmente limitada, y la manera de aplicación representativa incluye (pero no se limita a): oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), y administración tópica.

- 40 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, los compuestos activos están mezclados con al menos un excipiente inerte convencional (o vehículo), tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, o están mezclados con los siguientes componentes: (a) rellenos o compatibilizante, por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (b) ligantes, por ejemplo, hidroximetil celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (c) humectante, tal como, glicerol; (d) agentes de desintegración tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o almidón de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos complejos, y carbonato de sodio; (e) agentes retardantes de disolución, tal como parafina; (f) aceleradores de absorción, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, tal como alcohol cetílico y estearato de glicerilo sencillo; (h) adsorbentes, por ejemplo, caolín; y (i) lubricantes tales como talco, estearina calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol sólido, lauril sulfato de sodio, o sus mezclas. En cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden contener tampón.

- Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, píldoras de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar mediante el uso de material de revestimiento y de cáscara tal como revestimientos entéricos y otros materiales conocidos en la técnica. Pueden contener agente opaco, y la liberación de los compuestos activos o compuestos en tales composiciones puede ser retrasada para liberar en cierta parte del tracto digestivo. En lugar de los componentes de incrustación pueden ser polímeros y ceras. Si es necesario, los compuestos activos y uno o más excipientes anteriores pueden estar preparados en microcápsulas.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, disoluciones, suspensiones, jarabes o tinturas. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte convencional conocido en la técnica, tal como agua u otro disolvente, solubilizante y emulsionante, por ejemplo, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, propilenglicol, 1,3-butanodiol, dimetilformamida, así como aceite, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, o sus mezclas y etc.

Además de los diluyentes inertes, la composición también puede contener aditivos tales como agentes humectantes, emulsionantes y agente de suspensión, edulcorante, agentes aromatizantes y perfume.

Además de los compuestos activos, la suspensión puede contener agente de suspensión, por ejemplo, isooctadecanol etoxilado, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metanol aluminio y agar, o sus mezclas y etc.

Las composiciones para la inyección parenteral pueden comprender disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, y polvos estériles acuosas o anhidras estériles fisiológicamente aceptables que se pueden volver a disolver en disoluciones o dispersiones estériles inyectables. Los vehículos, diluyentes, disolventes o excipientes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles y mezclas adecuadas de los mismos.

Las formas de dosificación de los compuestos de la invención para la administración tópica incluyen pomadas, polvos, parches, aerosoles e inhaladores. Los principios activos se mezclan con vehículos fisiológicamente aceptables y cualquier conservante, tampón, o propulsor si es necesario, bajo condiciones estériles.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente aceptables.

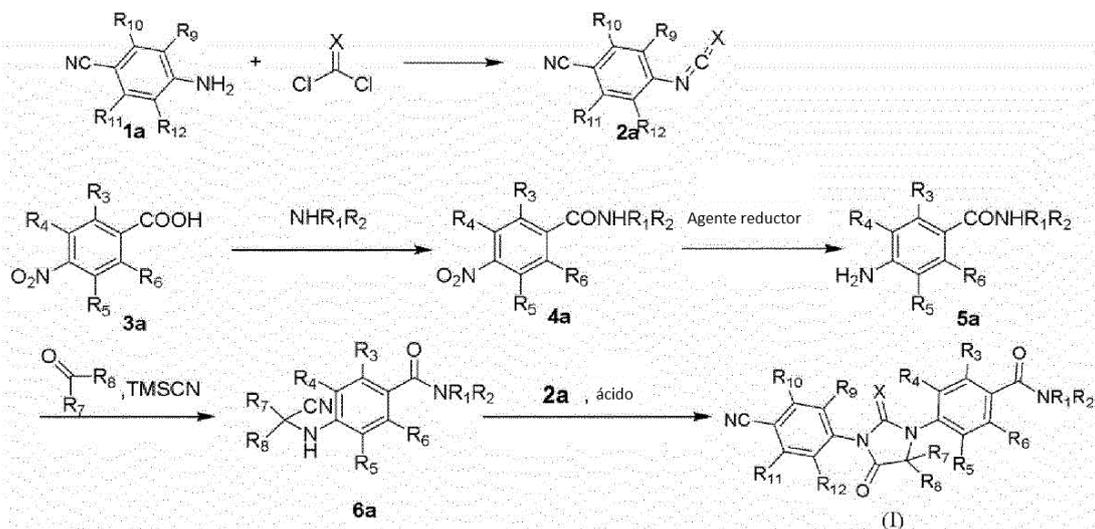
Cuando se usan las composiciones farmacéuticas, se aplica una cantidad segura y eficaz de los compuestos de la presente invención a mamíferos en necesidad de los mismos (tal como humano), en donde la cantidad aplicada es la cantidad farmacéuticamente eficaz. Para una persona de 60 kg de peso, la dosis diaria es normalmente 1~2.000 mg, preferiblemente 20~500 mg. Por su puesto, la dosis particular también debería depender de otros factores, tales como la ruta de administración, el estado de salud del paciente, etc., que están bien dentro de la técnica de un experto en la técnica.

Preparación

Los métodos de preparación del compuesto (I) de la presente invención están descritos en detalle a continuación. Sin embargo, estos métodos específicos no son proporcionados para la limitación de la invención. Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente combinando opcionalmente cualquiera de los diversos métodos descritos en la especificación o diversos métodos conocidos en la técnica, y tal combinación puede ser llevada a cabo fácilmente por los expertos en la técnica.

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema sintético. En general, durante la preparación, cada reacción está conducida en disolvente, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo (por ejemplo 0-120°C, preferiblemente 0-80°C). Generalmente, el tiempo de reacción es de 0,1-60 horas, preferiblemente, 0,5-48 horas.

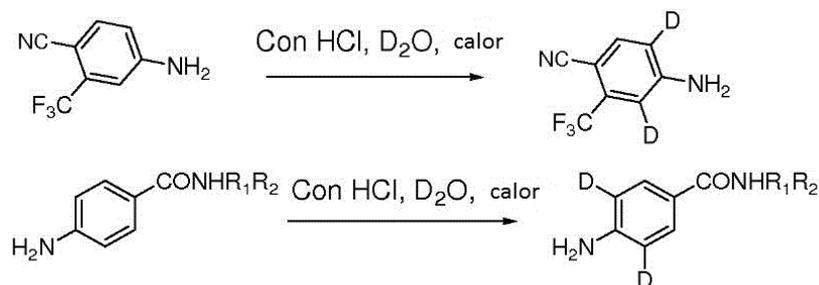
Preferiblemente, el método de preparación para el compuesto (I) es tal como sigue:



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y X están definidos como aquellos en la fórmula (I).

El compuesto 1a (anilina deuterada o no deuterada) reacciona con tiofosgeno (fosgeno) para conseguir el compuesto 2a. El compuesto 4a se puede sintetizar mediante la amidación del compuesto 3a. El compuesto de amina 5a se puede obtener mediante la reducción del compuesto 4a con agente reductor (tal como zinc/ácido acético o hierro/ácido acético). El compuesto 6a se puede preparar mediante la deshidratación de anilina y cetonas (por ejemplo, R₇C(O)R₈) en presencia de TMSCN o cianuro (por ejemplo, cianuro de sodio o cianuro de potasio). El producto final (I) se sintetiza mediante la condensación del compuesto 2a y el compuesto 6a bajo las condiciones ácidas (tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico).

- 5
- 10
- Los compuestos deuterados correspondientes se pueden preparar mediante el uso del compuesto deuterado de inicio correspondiente o reactivos deuterados correspondientes como material de inicio, tal como metilamina deuterada, acetona deuterada y a través de la misma ruta. El material de inicio con deuteración sobre anillo de benceno se puede preparar mediante los siguientes métodos o bibliografía (Org Letter, 2008, 4.351-4.353).



Las principales ventajas de la presente invención comprenden:

- 15
- (1) Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de andrógeno con excelente efecto y se pueden usar para preparar fármacos para tratar enfermedades relacionadas con el andrógeno tales como alopecia, regeneración de pelo, espinillas, acné, o próstata de cáncer.
- (2) Los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención son simples.

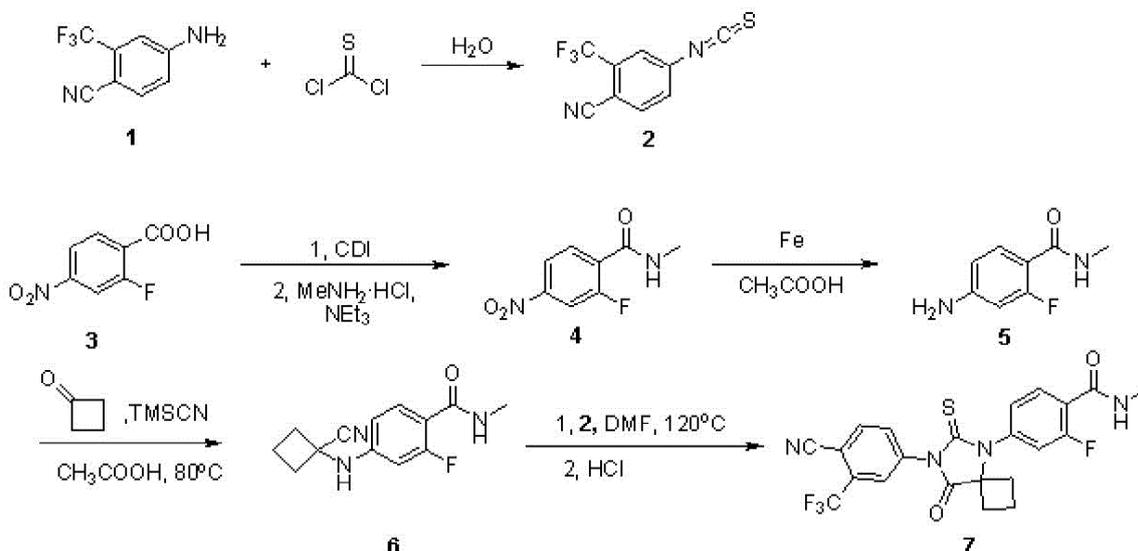
20

La presente invención estará más ilustrada a continuación en referencia a los ejemplos específicos. Se debería entender que estos ejemplos son solamente para ilustrar la invención, pero no para limitar el alcance de la invención. Al menos que se indique lo contrario, las partes y los porcentajes están calculados en peso.

El "reflujo" se refiere a reflujo, el "M.W." se refiere a microondas, "Con HCl" representa ácido clorhídrico concentrado.

Ejemplo 1:

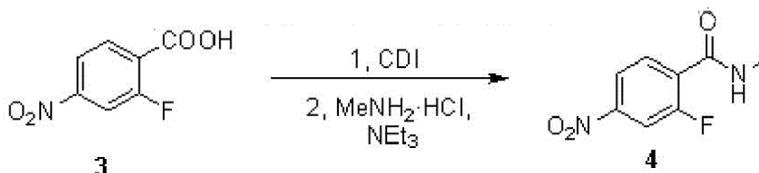
- 25
- 4-[7-(4-ciano-2-trifluorometil-fenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 7, como compuesto control 1)



Síntesis de cianuro de 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)-bencil (compuestos 2)

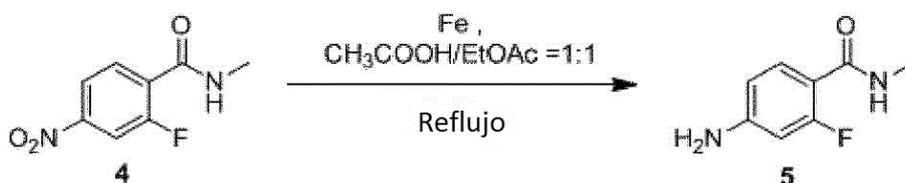
Se añadió lentamente en porciones el compuesto 1 (10,0 g, 53,7 mmol) en una suspensión acuosa (50 ml) de tiofosgeno (30,2 g, 262,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20°C) durante una hora y a continuación se sometió a extracción con acetato de etilo por tres veces (3 x 50 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido negro. Después de ser purificada mediante cromatografía en columna, se obtuvo un sólido blanco 2 (Compuesto 2, 11,24 g, rendimiento al 92%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,85(1H, d, J=8Hz), 7,59(1H, s), 7,48(1H, d, J=8,4Hz). MS: 229 (M+H⁺).

Síntesis de 2-fluoro-N-metil-4-nitro-benzamida (Compuesto 4)



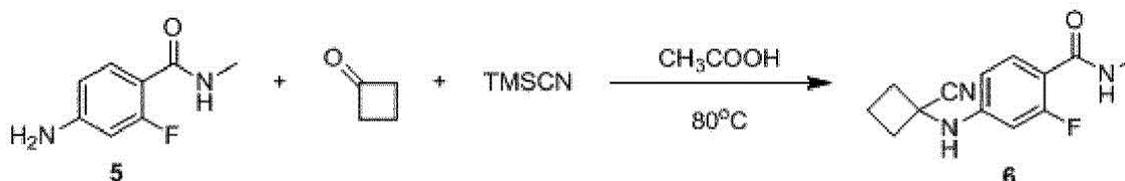
Se añadió CDI (32,8 g, 202,28 mmol) en una disolución de diclorometano (200 ml) del compuesto 3 (25,0 g, 135,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió trietilamina (20,47 g, 202,29 mmol) en una disolución de diclorometano (50 ml) de clorhidrato de metilamina (10,94 g, 162,12 mmol) para dar una suspensión blanca que a continuación se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Después, se añadió lentamente la suspensión a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante otra hora, y a continuación se paró la reacción mediante agua (100 ml). La fase orgánica se separó, la fase acuosa se sometió a extracción dos veces con diclorometano (2 x 50 ml), y a continuación se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con ácido clorhídrico 1 M dos veces (2 x 50 ml), disolución de hidróxido de sodio acuoso 1 M dos veces (2 x 50 ml) y salmuera saturada (100 ml) una vez, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido blanco 4 (compuesto 4, 14,6 g, rendimiento al 55%). MS: 199 (M+H⁺).

Síntesis de 2-fluoro-N-metil-4-amino-benzamida (Compuesto 5)



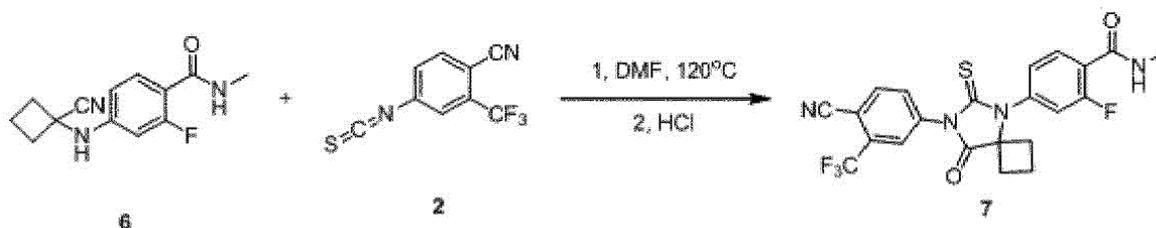
Se disolvió el compuesto 4 (14,6 g, 73,7 mmol) en una disolución de acetato de etilo y ácido acético (50 ml+50 ml). A continuación, se añadieron 39 g de polvo de hierro. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche (16 h), a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo por tres veces (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1), para dar un sólido amarillo, compuesto 5 (7,62 g, rendimiento al 61,5%). ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,92(1H, t, J=8,8Hz), 6,60(1H, s), 6,49(1H, d, J=8,4Hz), 6,32(1H, d, J=14Hz), 4,10(2H, s), 2,99(3H, d, J=4,4Hz).

Síntesis de 4-(1-ciano-ciclobutilamino)-2-fluoro-N-metil-benzamida (Compuesto 6)



Se disolvieron TMSCN (1,77 g, 17,84 mmol), ciclobutanona (0,89 ml, 11,89 mmol) y el compuesto 5 (1 g, 5,95 mmol) en ácido acético (10 ml). La mezcla resultante se dejó reaccionar a 80°C durante la noche (16 h). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) en la mezcla y se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (10 ml) y se secó mediante succión para dar el compuesto 6 como un sólido marrón (1,32 g, rendimiento al 90%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,99(1H, t, J=8,4Hz), 6,70(1H, s), 6,49(1H, d, J=8,8Hz), 6,30 (1H, d, J=14,4Hz), 4,62(1H, s), 3,01(3H, d, J=4,8Hz), 2,84(2H, m), 2,40(2H, m), 2,27(1H, m), 2,20(1H, m).

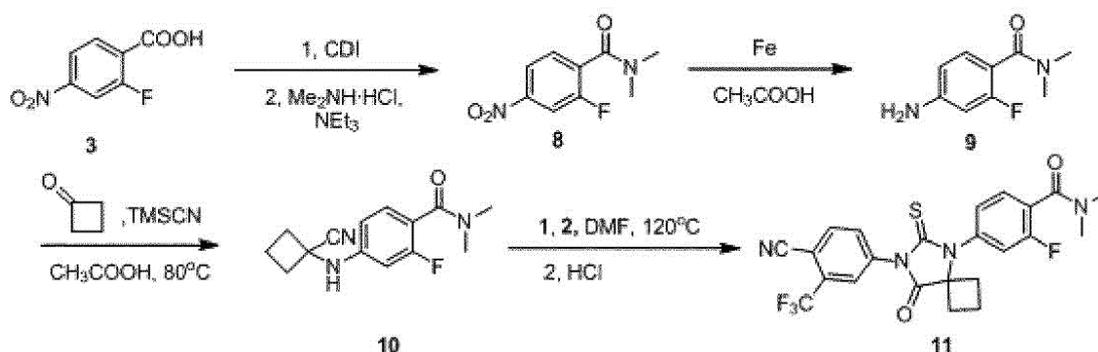
5. Síntesis de 4-[7-(4-ciano-2-trifluorometil-fenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro (compuesto 7, compuesto control 1)



Se disolvieron el compuesto 6 (1g, 4,04 mmol) y el compuesto 2 (0,92 g, 4,04 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla obtenida se calentó a 120°C durante la noche (16 h), y a continuación se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón, el cual se purificó mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto 7 como un sólido blanco (210 mg, rendimiento al 11%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ(ppm) 8,48(1H, s), 8,40(1H, d, J=8Hz), 8,25(1H, s), 8,06(1H, d, J=8,4Hz), 7,83(1H, t, J=7,6Hz), 7,48(1H, d, J=10,4Hz), 7,39(1H, d, J=8,4Hz), 2,81(3H, d), 2,63(2H, m), 2,48(2H, m), 1,96(1H, m), 1,58(1H, m). MS: 477,2 (M+H⁺).

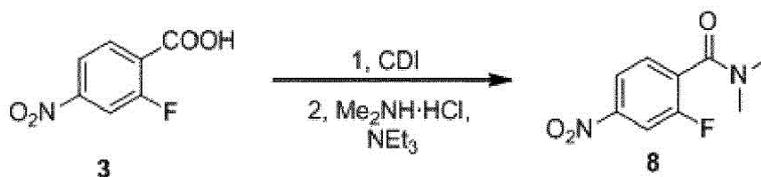
Ejemplo 2:

4-[7-(4-ciano-2-trifluorometil-fenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida (Compuesto 11)



15

Síntesis de 2-fluoro-N,N-dimetil-4-nitro-benzamida (Compuesto 8)



Se añadió CDI (32,8 g, 202,28 mmol) en una disolución del compuesto 3 (25 g, 135,06 mol) en cloruro de metileno (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió trietilamina (20,47 g, 202,29 mmol) en una disolución de clorhidrato de dimetilamina (13,22 g, 162,12 mmol) en diclorometano (50 ml) para dar una suspensión blanca. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante media hora, se añadió la suspensión a la mezcla de reacción lentamente. Después se agitó la mezcla resultante durante una hora, la reacción se paró al añadir agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano dos veces (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 1M dos veces (2 x 50 ml), disolución de hidróxido de sodio acuoso 1 M dos veces (2 x 50 ml) y salmuera saturada (100 ml) una vez, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido blanco 8 (compuesto 8, 16,86 g, rendimiento al 60%). MS: 199 (M+H⁺).

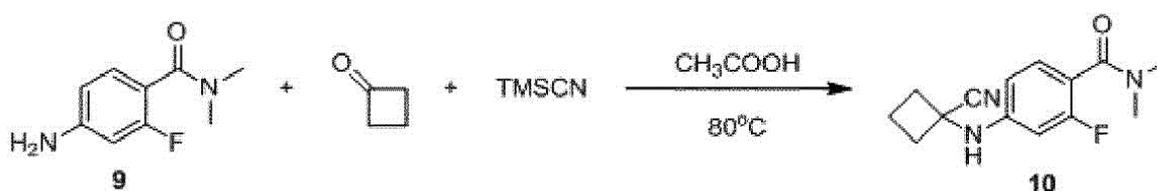
25

Síntesis de 2-fluoro-N,N-dimetil-4-amino-benzamida (Compuesto 9)



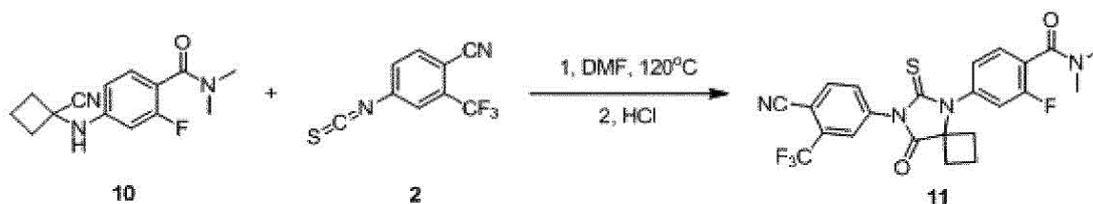
Se disolvió el compuesto 8 (16,86 g, 79,5 mmol) en una disolución de acetato de etilo y ácido acético (60 ml+60 ml). Se añadieron 42 g de polvo de hierro y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche (16 h), y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró, y se lavó con acetato de etilo (3 x 60 ml) por tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1) para dar el compuesto 9 como un sólido blanco (7,8 g, rendimiento al 55%).

Síntesis de 4-(1-ciano-ciclobutilamino)-2-fluoro-N,N-dimetil-benzamida (compuesto 10)



Se disolvieron TMSCN (1,63 g, 16,47 mmol), ciclobutanona (0,82 ml, 10,98 mmol), el compuesto 9 (1 g, 5,49 mmol) en ácido acético (10 ml). La mezcla resultante se mantuvo a 80°C durante la noche (16 h), y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (10 ml) y se secó mediante succión para dar el compuesto 10 como un sólido marrón (1,31 g, rendimiento al 91%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ(ppm), 7,24(1H, s), 7,20(1H, d, J=8Hz), 6,46(1H, d, J=8,8Hz), 6,33 (1H, d, J=12Hz) 2,96(3H, s), 2,87(3H, s), 2,74(2H, m), 2,36(2H, m), 2,08(2H, m).

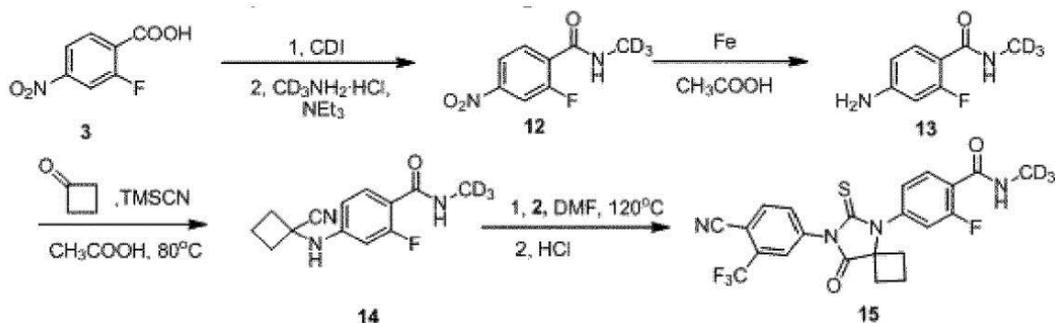
Síntesis de 4-[7-(4-ciano-2-trifluorometil-fenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N,N-dimetil-benzamida (compuesto 11)



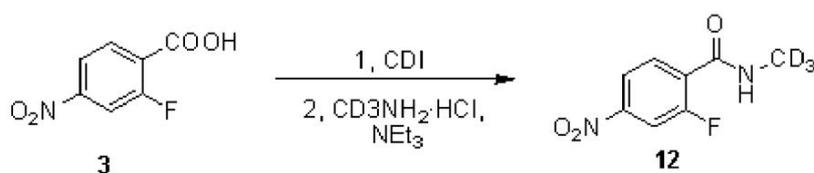
Se disolvieron el compuesto 10 (1 g, 3,83 mmol) y el compuesto 2 (1 g, 4,38 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se calentó a 120°C y se mantuvo durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvo un sólido marrón mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1), que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto 11 como un sólido blanco (256,5 mg, rendimiento al 13,6%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ(ppm) 8,40(1H, d, J=8,4Hz), 8,25(1H, s), 8,06(1H, d, J=8,4Hz), 7,65 (1H, t, J=7,6Hz) 7,49(1H, d, J=9,6Hz), 7,39(1H, d, J=8Hz), 3,05(3H, s), 2,91(3H, s), 2,64(2H, m), 2,50(2H, m), 1,97(1H, m), 1,59(1H, m). MS: 491,2 (M+H⁺).

Ejemplo 3:

4-[7-(4-ciano-2-trifluorometil-fenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N-trideuterometil-benzamida (compuesto 15)

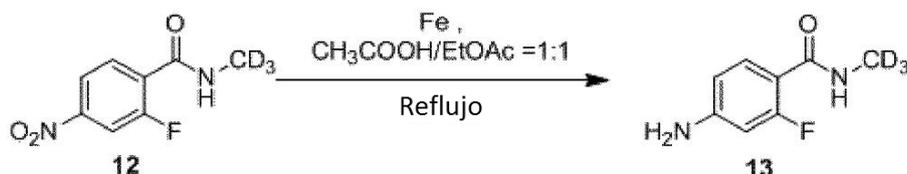


Síntesis de 2-fluoro-N-trideuterometil-4-nitro-benzamida (compuesto 12)



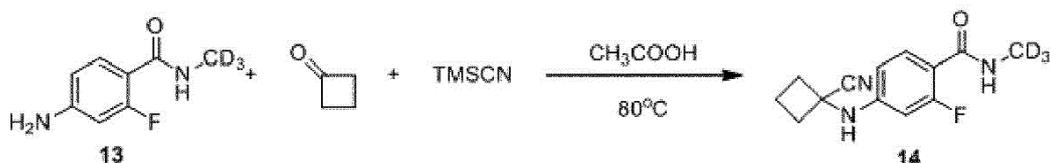
5 Se añadió CDI (4,62 g, 28,37 mmol) en una disolución del compuesto 3 (5,25 g, 28,37 mol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió trietilamina (3,27 g, 32,36 mmol) en una disolución de clorhidrato de metilamina trideuterado (2 g, 28,76 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) para dar una suspensión blanca. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante media hora, la suspensión se añadió a la mezcla de reacción lentamente. La mezcla resultante se agitó durante otra hora, la reacción se paró añadiendo agua (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano (2 x 20 ml) dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (2 x 10 ml) dos veces, disolución de hidróxido de sodio acuosa 1M (2 x 10 ml) dos veces y salmuera saturada (10 ml) una vez, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un sólido blanco 12 (compuesto 12, 5,1 g, rendimiento al 88,2%). MS: 202 (M+H⁺).

Síntesis de 2-fluoro-N-trideuterometil-4-amino-benzamida (compuesto 13)



15 Se disolvió el compuesto 12 (5,1 g, 25,37 mmol) en una disolución de acetato de etilo y ácido acético (15 ml+15 ml). Se añadieron 15 g de polvo de hierro y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche (16 h) y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró, y se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml) durante tres veces, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1) para dar el compuesto 13 como un sólido amarillo pálido (2,22 g, rendimiento al 51,2%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,92(1H, t, J=8,8Hz), 6,59(1H, s), 6,49(1H, d, J=8,4Hz), 6,32 (1H, d, J=14,4Hz), 4,10(2H, s).

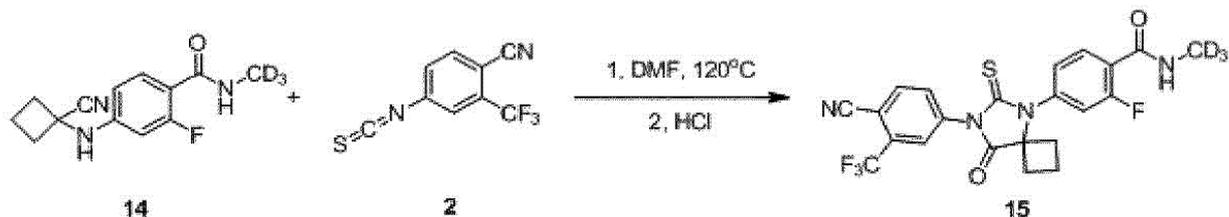
Síntesis de 4-(1-ciano-ciclobutilamino)-2-fluoro-N-trideuterometil-benzamida (compuesto 14)



25 Se disolvieron TMSCN (1,77 g, 17,54 mmol), ciclobutanona (0,89 ml, 11,88 mmol), y el compuesto 13 (1 g, 5,95 mmol) en ácido acético (10 ml). La mezcla se mantuvo a 80°C durante la noche (16 h), y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (10 ml) y

se secó mediante succión para dar el compuesto 14 como un sólido marrón (1,31 g, rendimiento al 90%). ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 7,79(1H, s), 7,56(1H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 7,36(1H, s), 6,46(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 6,31(1H, d, $J=13,6\text{Hz}$), 2,76(2H, m), 2,36(2H, m), 2,07(2H, m). MS: 251,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

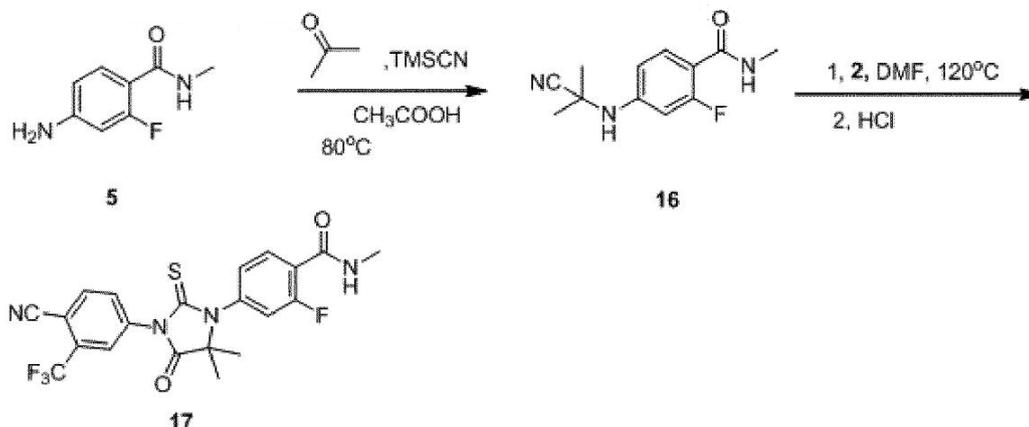
5 Síntesis de 4-[7-(4-ciano-2-trifluorometil-fenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N-trideuterometil-benzamida (compuesto 15)



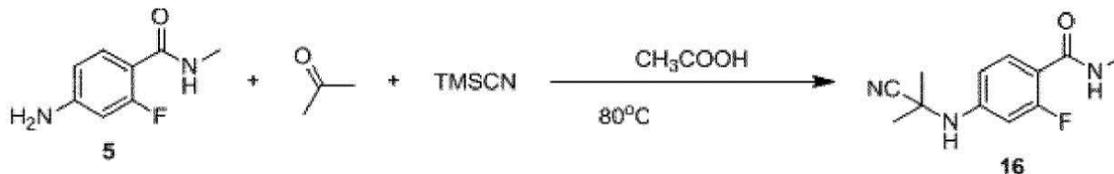
10 Se disolvieron el compuesto 14 (0,5 g, 2 mmol) y el compuesto 2 (0,5 g, 2,19 mmol) en DMF (5 ml). La disolución resultante se calentó a 120°C durante la noche (16 h). Se añadieron en la disolución etanol (5 ml), agua (5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se sometió la mezcla resultante a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón que se purificó más
15 mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto 15 como un sólido blanco (204,6 mg, rendimiento al 21,36%). ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 8,46(1H, s), 8,40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,25(1H, s), 8,06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,83(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7,48(1H, d, $J=10,8\text{Hz}$), 7,39(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 2,64(2H, m), 2,47(2H, m), 1,97(1H, m), 1,57(1H, m) o 477,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 4:

4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N-metil-benzamida (compuesto 17, como compuesto control 2)

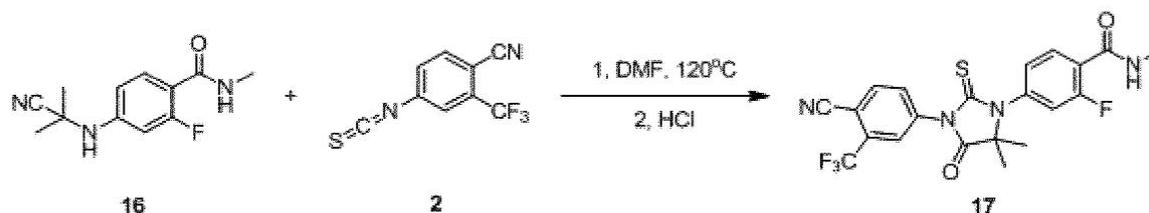


20 Síntesis de 4-(2-ciano-2-propilamino)-2-fluoro-N-metil-benzamida (compuesto 16)



25 Se disolvieron TMSCN (5 g, 50,4 mmol) y el compuesto 5 (2 g, 11,89 mmol) en una disolución mezclada de ácido acético (10 ml) y acetona (10 ml). La mezcla resultante se mantuvo en un tubo sellado a 80°C durante la noche (16 h), y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se separó la acetona bajo presión reducida, se añadió agua (20 ml), y la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (10 ml) y se secó mediante succión para dar el compuesto 16 como un sólido blanco (2,56 g, rendimiento al 91,5%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,97(1H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 6,65(1H, s), 6,62(1H, d, $J=5,2\text{Hz}$), 6,59 (1H, d, $J=14,8\text{Hz}$), 4,40(1H, s), 3,01(3H, d, $J=4\text{Hz}$), 1,76(6H, s).

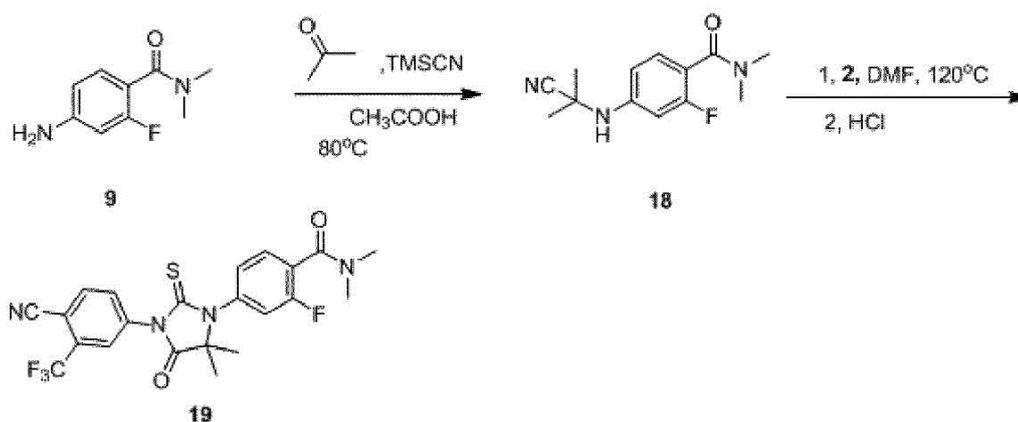
Síntesis de 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N-metil-benzamida (compuesto 17)



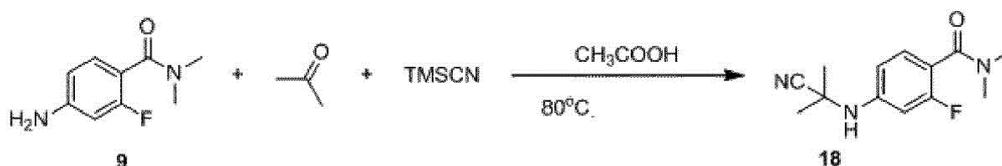
Se disolvieron el compuesto 16 (1 g, 4,25 mmol) y el compuesto 2 (1 g, 4,38 mmol) en DMF (10 ml). La disolución se calentó a 120°C y se mantuvo durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto 17 como un sólido blanco (337,6 mg, rendimiento al 17,1%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ(ppm) 8,46(1H, s), 8,40(1H, d, J=8,4Hz), 8,30(1H, s), 8,09(1H, d, J=8Hz), 7,79(1H, t, J=8Hz), 7,44(1H, d, J=10,4Hz), 7,34(1H, d, J=8,0Hz), 2,80(3H, d, J=4Hz), 1,96(1H, m), 1,55(6H, s). MS: 465,2 (M+H⁺).

Ejemplo 5:

4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N,N-dimetil-benzamida (compuesto 19)

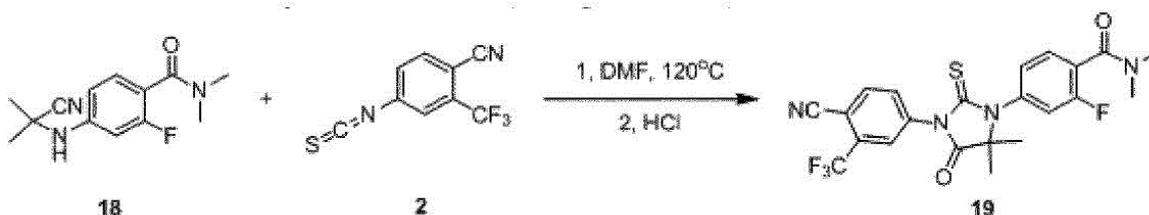


Síntesis de 4-(2-ciano-2-propilamino)-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida (compuesto 18)



Se disolvieron TMSCN (1,5 g, 15,12 mmol) y el compuesto 9 (0,5 g, 2,74 mmol) en una disolución mezclada de ácido acético (5 ml) y acetona (5 ml). La mezcla resultante se mantuvo en un tubo sellado a 80°C durante la noche (16 h), y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se separó la acetona bajo presión reducida, se añadió agua (10 ml), y la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (5 ml) y se secó mediante succión para dar el compuesto 18 como un sólido blanco (0,55 g, rendimiento al 80,4 %). ¹H (DMSO, 400 MHz): δ(ppm) 7,20(1H, t, J=8,4Hz), 6,76 (1H, s), 6,67(1H, d, J=8,8Hz), 6,57 (1H, d, J=12,8Hz), 2,96(3H, s), 2,87(3H, s), 1,66(6H, s). MS: 250,2 (M+H⁺).

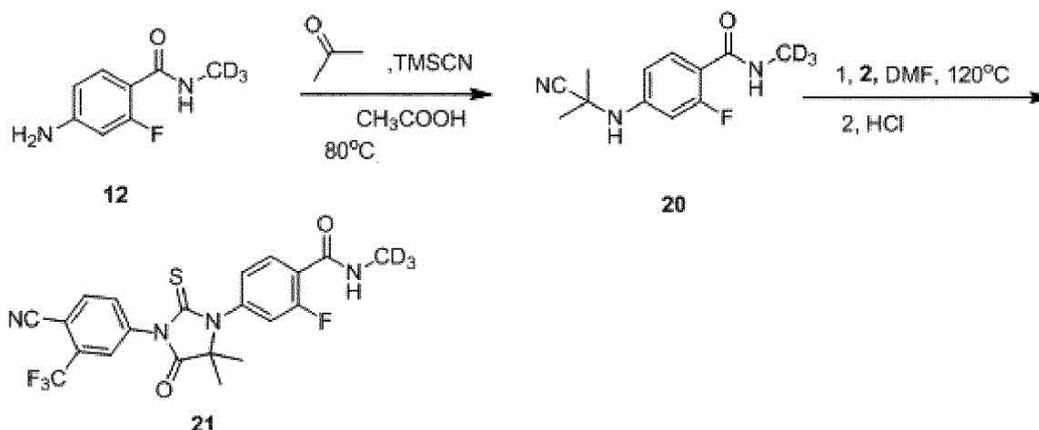
Síntesis de 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida (compuesto 19)



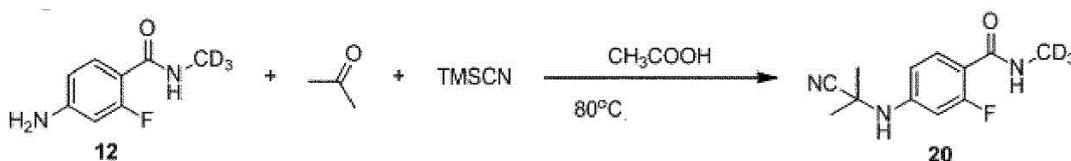
Se disolvieron el compuesto 18 (0,5 g, 2,01 mmol) y el compuesto 2 (0,5 g, 2,19 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (5 ml), agua (5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto 19 como un sólido blanco (124,6 mg, rendimiento al 13%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ(ppm) 8,40(1H, d, J=8Hz), 8,30(1H, s), 8,09(1H, d, J=9,2Hz), 7,61(1H, t, J=8Hz), 7,44(1H, d, J=10,4Hz), 7,34(1H, d, J=7,6Hz), 3,04(3H, s), 2,89(1H, s), 1,56(6H, s). MS: 479,2 (M+H⁺).

10 Ejemplo 6:

4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N-trideuterometilbenzamida (compuesto 21)

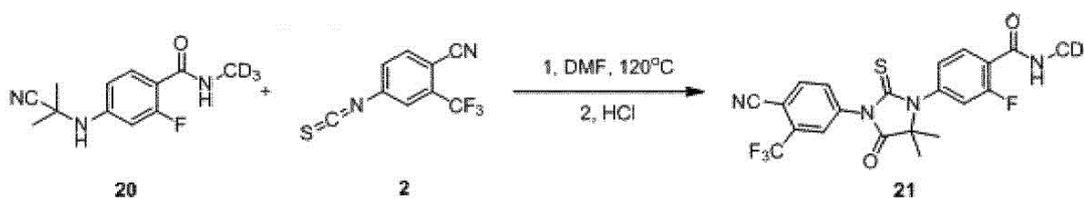


Síntesis de 4-(2-ciano-2-propilamino)-2-fluoro-N-trideuterometil-benzamida (compuesto 20)



15 Se disolvieron TMSCN (4 g, 40,3 mmol) y el compuesto 12 (1,5 g, 8,76 mmol) en una disolución mezclada de ácido acético (10 ml) y acetona (10 ml). La mezcla resultante se mantuvo en un tubo sellado a 80°C durante la noche (16 h), y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se separó la acetona bajo presión reducida, se añadió agua (20 ml), y la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (10 ml) y se secó mediante succión para dar el compuesto 20 como un sólido blanco (1,95 g, rendimiento al 93,4%).

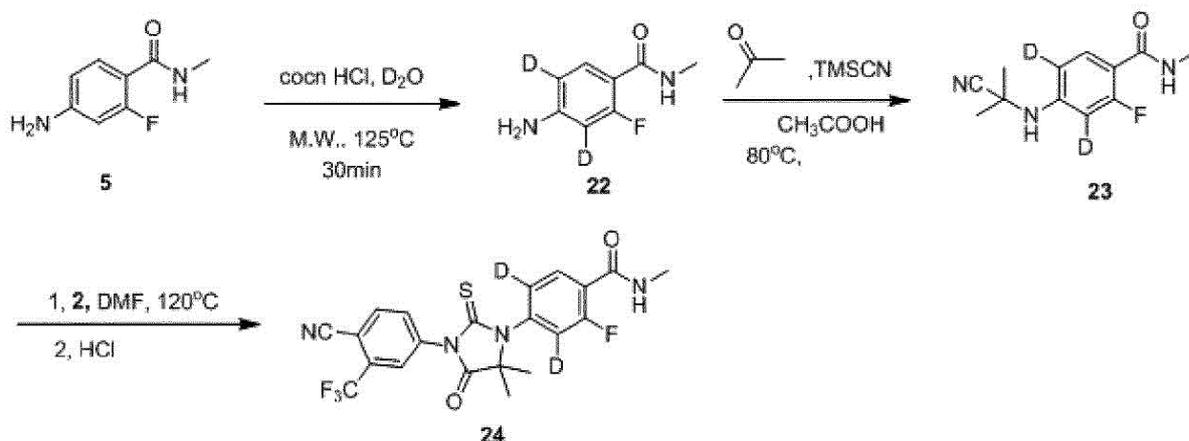
Síntesis de 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N-trideuterometilbenzamida (compuesto 21)



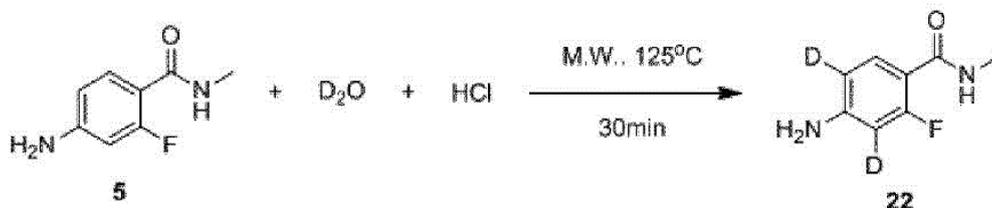
Se disolvieron el compuesto 20 (0,5 g, 2,1 mmol) y el compuesto 2 (0,5 g, 2,19 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (5 ml), agua (5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el compuesto 21 como un sólido marrón (132,7 mg, rendimiento al 11%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ(ppm) 8,44(1H, s), 8,41(1H, d, J=8,4Hz), 8,30(1H, s), 8,09(1H, d, J=7,6Hz), 7,79(1H, t, J=8Hz), 7,44(1H, d, J=11,2Hz), 7,34(1H, d, J=8,8Hz), 1,54(6H, s). MS: 477,2 (M+H⁺).

Ejemplo 7:

- 10 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-3,5-dideutero-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 24)

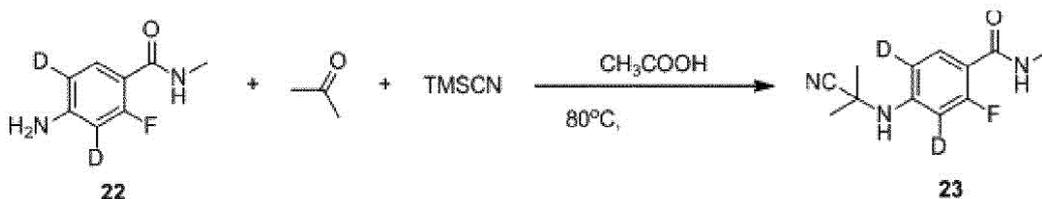


Síntesis de 3,5-dideutero-4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 22)



- 15 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml, 6,00 mmol) en una suspensión del compuesto 5 (1 g, 5,95 mmol) en agua pesada (10 ml), formando de ese modo la disolución de agua pesada de la sal de clorhidrato del compuesto 5. La mezcla se calentó a 125°C por microondas, y se dejó reaccionar durante 30 min. A continuación, se ajustó la disolución de reacción a alcalino con disolución acuosa de NaOH 1 M, y el sólido blanco precipitó. El sólido se filtró y se lavó con agua (20 ml x 3), se secó en un horno para dar el compuesto 22 como un sólido blanco (0,80 g, rendimiento al 79,0%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,92(1H, d, J=8,8Hz), 6,62(1H, s), 4,10(2H, s), 2,99(3H, s).

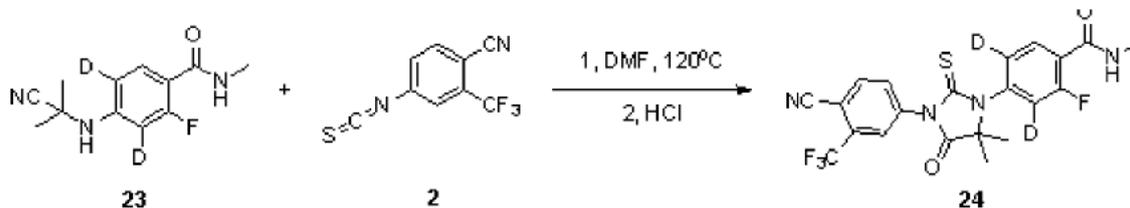
Síntesis de 4-(2-ciano-2-propilamino)-3,5-dideutero-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 23)



- 25 Se disolvieron TMSCN (2 g, 20,2 mmol) y el compuesto 22 (0,8 g, 4,5 mmol) en una disolución mezclada de ácido acético (5 ml) y acetona (5 ml). La mezcla resultante se mantuvo en un tubo sellado a 80°C durante la noche (16 h), y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se separó la acetona bajo presión reducida, y se añadió agua (20 ml). La mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (10 ml) y se secó mediante succión

para dar el compuesto 23 como un sólido blanco (1,05 g, rendimiento al 97,8%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,98(1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 6,65(1H, s), 3,01(3H, d, $J=3,6\text{Hz}$), 1,76(6H, s).

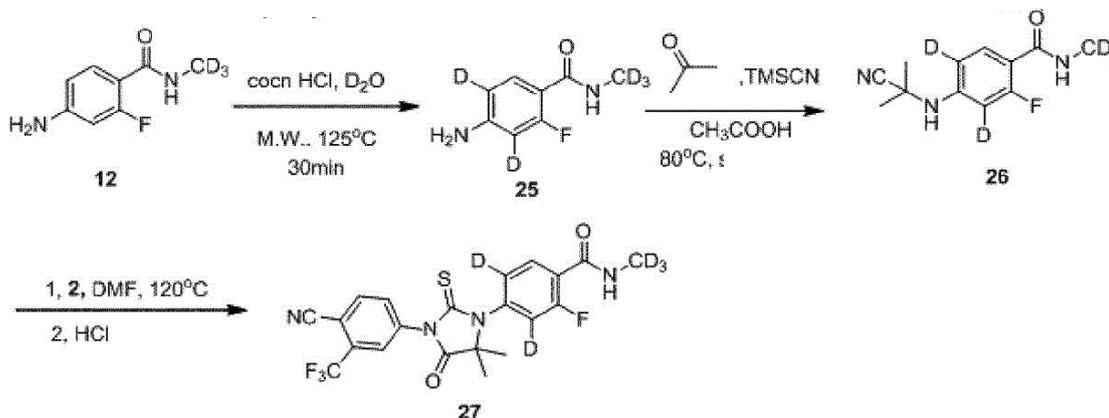
Síntesis de 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-3,5-dideutero-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 24)



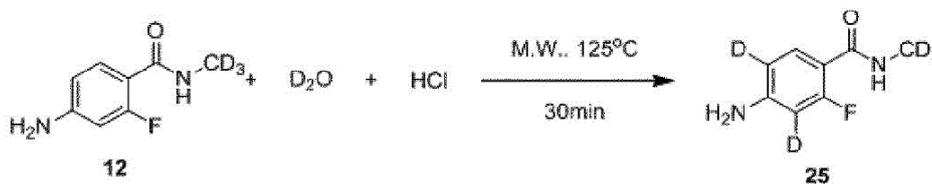
Se disolvieron el compuesto 23 (1 g, 4,2 mmol) y el compuesto 2 (1 g, 4,4 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido blanco que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el ejemplo 24 como un sólido marrón (210,7 mg, rendimiento al 10,7%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,29(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,00(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,95(1H, s), 7,83(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 6,74(1H, s), 3,08(1H, d, $J=3,6\text{Hz}$), 1,62(6H, s). MS: 467,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 8:

15 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-3,5-dideutero-2-fluoro-N-trideuterometilbenzamida (compuesto 27)

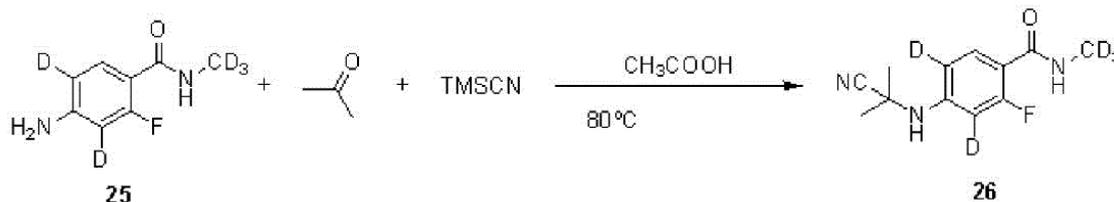


Síntesis de 3,5-dideutero-4-amino-2-fluoro-N-trideuterometilbenzamida (Compuesto 25)



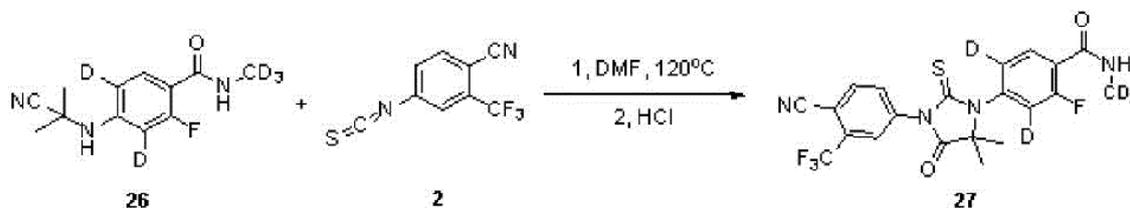
Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml, 12,00 mmol) en una suspensión del compuesto 12 (2 g, 11,68 mmol) en agua pesada (10 ml), formando de ese modo la disolución de agua pesada de la sal de clorhidrato del compuesto 12. La mezcla se calentó a 125°C mediante microondas, y se dejó reaccionar durante 30 min. A continuación, se ajustó la disolución de reacción a alcalino con disolución acuosa de NaOH 1 M, se precipitó el sólido blanco, y el sólido se filtró y se lavó con agua (20 ml x 3), se secó para dar el compuesto 22 como un sólido blanco (1,20 g, rendimiento al 59,3%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm), 7,92(1H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 6,61(1H, d, $J=0,8\text{Hz}$), 4,12(2H, s).

Síntesis de 4-(2-ciano-2-propilamino)-3,5-dideutero-2-fluoro-N-trideuterometilbenzamida (compuesto 26)



Se disolvieron TMSCN (3,6 g, 36,3 mmol) y el compuesto 25 (1,2 g, 6,2 mmol) en una disolución mezclada de ácido acético (10 ml) y acetona (10 ml). La mezcla resultante se mantuvo en un tubo sellado a 80°C durante la noche (16 h), y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se separó la acetona bajo presión reducida, se añadió agua (20 ml), y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (10 ml) y se secó mediante succión para dar el compuesto 26 como un sólido blanco (1,3 g, rendimiento al 78,9%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,98(1H, d, J=8,8Hz), 6,63(1H, d, J=12Hz), 4,35(1H, s), 1,76(6H, s). MS: 241,1 (M+H⁺).

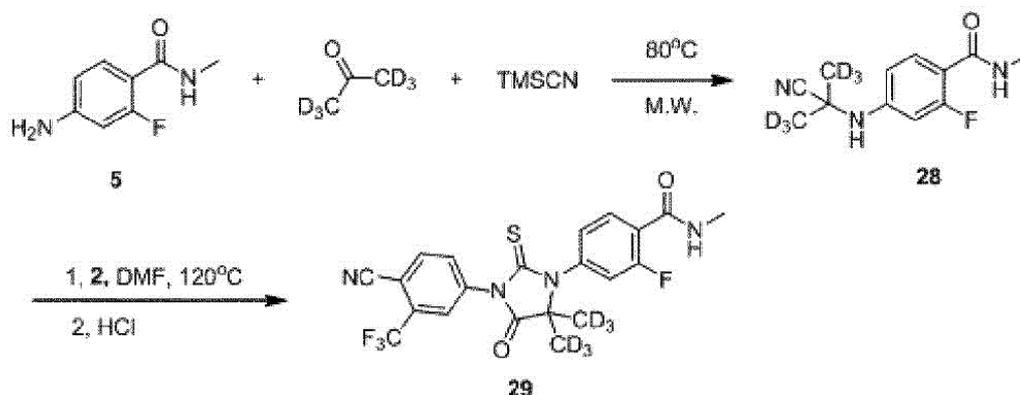
Síntesis de 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-3,5-dideutero-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 27)



Se disolvieron el compuesto 26 (0,6 g, 2,5 mmol) y el compuesto 2 (0,6 g, 2,6 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 120°C y se mantuvo durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido blanco que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el ejemplo 27 como un sólido marrón (210,7 mg, rendimiento al 10,7%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 8,28(1H, d, J=8,4Hz), 8,00(1H, d, J=8Hz), 7,95(1H, s), 7,83(1H, d, J=8Hz), 6,71(1H, d, J=11,2Hz), 1,62(6H, s). MS: 470,1 (M+H⁺).

Ejemplo 9:

4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-hexadeuterodimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 29)

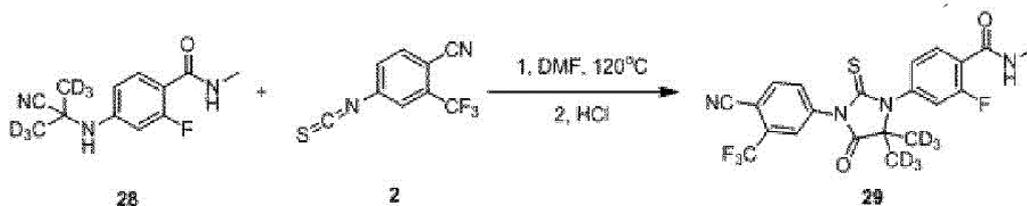


Síntesis de 4-(2-ciano-2-hexadeuteropropilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 28)



Se coloraron TMSCN (2,1 g, 21,2 mmol), el compuesto 5 (0,7 g, 4,2 mmol) y acetona deuterada (1,5 g, 23,4 mmol) en un tubo de reacción de microondas, y la mezcla se calentó a 80°C por microondas, y se dejó reaccionar durante 3 h, fuerza de 50 W. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se separó la acetona deuterada bajo presión reducida, y se añadió agua (20 ml). La mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. Se lavó el sólido resultante con éter de petróleo (10 ml) y se secó mediante succión para dar el compuesto 28 como un sólido blanco (870 mg, rendimiento al 86,6%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,98(1H, t, J=8,4Hz), 6,64(1H, s), 6,62(1H, d, J=4Hz), 6,58(1H, s), 4,37(1H, s), 3,00(3H, s).

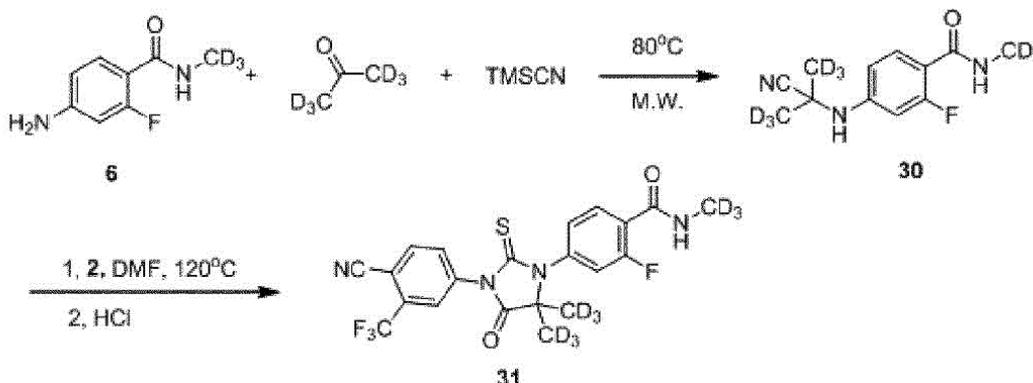
Síntesis de 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-hexadeuterodimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 29)



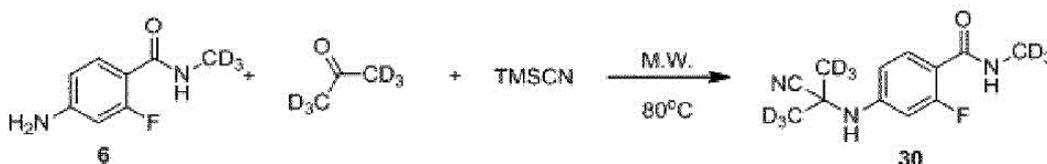
Se disolvió el compuesto 28 (630 mg, 2,6 mmol) y el compuesto 2 (720 mg, 3,2 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla resultante se calentó a 120°C y se mantuvo durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el ejemplo 29 como un sólido blanco (100,4 mg, rendimiento al 8%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 8,28(1H, t, J=8,4Hz), 7,99(1H, d, J=8,4Hz), 7,95(1H, s), 7,83(1H, d, J=8,0Hz), 7,25(1H, s), 7,17(1H, d, J=11,6Hz), 6,81(1H, d, J=4,8Hz), 3,09(3H, d, J=4,4Hz). MS: 471,2 (M+H⁺).

Ejemplo 10:

4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-hexadeuterodimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N-trideuterometilbenzamida (compuesto 31)



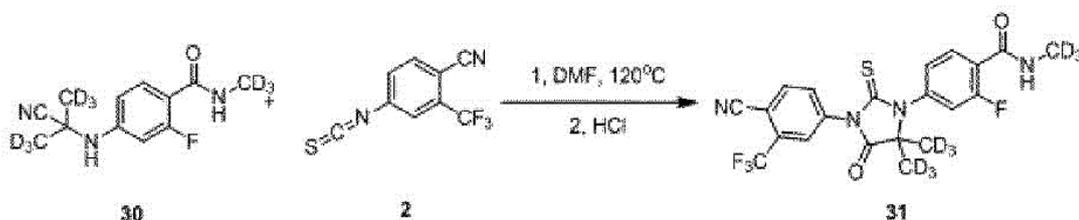
Síntesis de 4-(2-ciano-2-hexadeuteropropilamino)-2-fluoro-N-trideuterometilbenzamida (producto intermedio 30)



Se colocó la mezcla de TMSCN (1,5 g, 15,1 mmol), el compuesto 6 (0,5 g, 3,0 mmol) y acetona deuterada (0,75 g, 11,7 mmol) en un tubo de reacción de microondas, y la mezcla se calentó a 80°C por microondas, y se dejó reaccionar durante 3 h, con fuerza de 50 W. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se separó la acetona deuterada bajo presión reducida, y se añadió agua (20 ml). La mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (10 ml) y se secó mediante succión para dar el compuesto 28 como un sólido blanco (630 mg, rendimiento

al 87,8%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,99(1H, t, $J=8,8\text{Hz}$), 6,64(1H, s), 6,62(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6,58(1H, s), 4,37(1H, s).

Síntesis de 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-hexadeuterodimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 31)



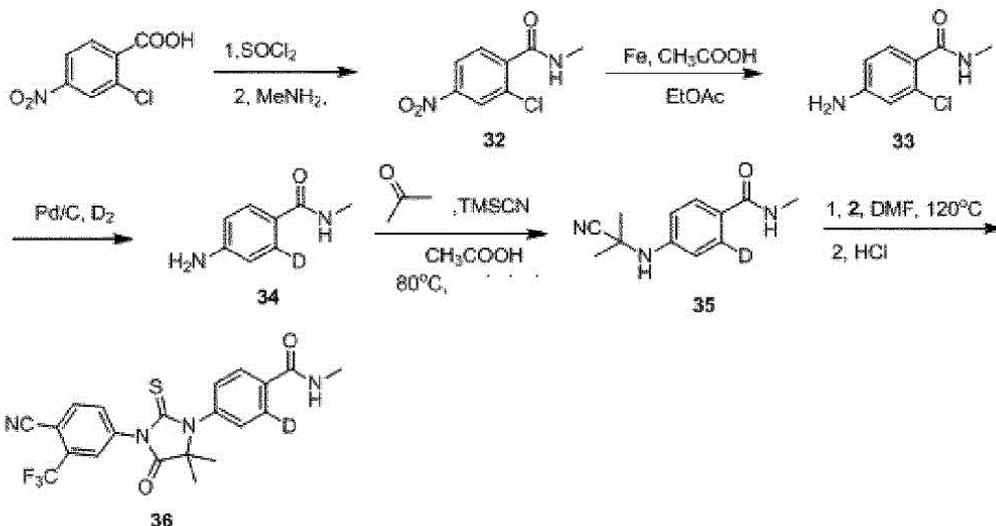
5

10

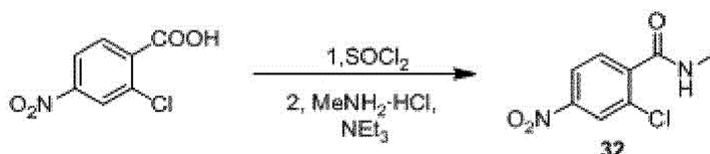
Se disolvió el compuesto 30 (630 mg, 2,6 mmol) y el compuesto 2 (720 mg, 3,2 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla resultante se calentó a 120°C durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el ejemplo 31 como un sólido blanco (55,5 mg, rendimiento al 4,4%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 8,29(1H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 8,00(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 7,95(1H, s), 7,83(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,24(1H, s), 7,15(1H, d, $J=12,0\text{Hz}$), 6,69(1H, d, $J=11,6\text{Hz}$). MS: 474,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 11:

15 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-deutero-N-metilbenzamida (compuesto 36)



Síntesis de 2-cloro-4-nitro-N-metilbenzamida (producto intermedio 32)

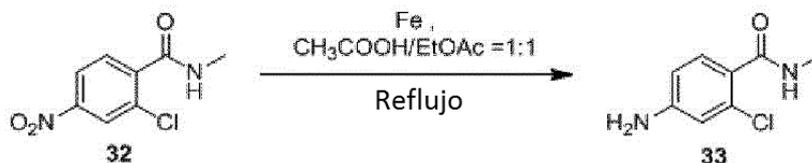


20 Se añadieron 4 gotas de DMF a una disolución de ácido 4-nitro-2-cloro-benzoico (9,0 g, 44,6 mmol) en cloruro de tionilo (100 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se separó el disolvente bajo presión reducida para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió en diclorometano (50 ml). Se añadió trietilamina (13 ml, 89,3 mmol) en una disolución de clorhidrato de metilamina (3,0 g, 44,6 mmol) en diclorometano (50 ml), obteniendo de ese modo una suspensión blanca. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante media hora, la suspensión se añadió lentamente a la anterior disolución de diclorometano, y se mantuvo la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una hora. Se filtró la mezcla para dar un sólido

25

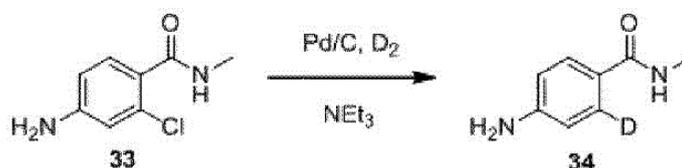
blanco, el cual se lavó sucesivamente con agua y diclorometano (5 ml x 2) dos veces para dar el producto intermedio 32 (6,3 g, rendimiento al 65,8%).

Síntesis de 2-cloro-4-amino-N-metilbenzamida (producto intermedio 33)



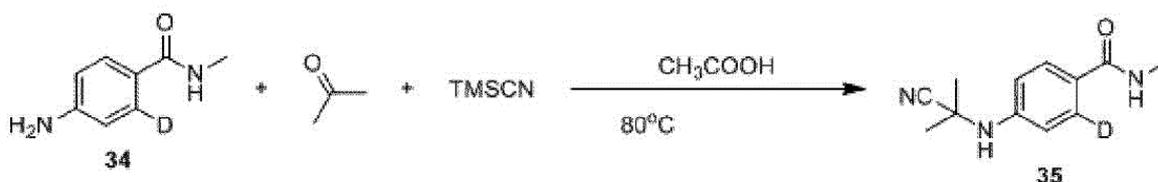
- 5 Se disolvió el compuesto 32 (6,3 g, 29,1 mmol) en una disolución de acetato de etilo y ácido acético (50 ml+25 ml). Se añadieron 17 g de polvo de hierro, y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche (16 h). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró, y se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) por tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM: MeOH = 50:1) para dar el compuesto 33 como sólido amarillo pálido (3,4 g, rendimiento al 62,0%).
- 10

Síntesis de 2-deutero-4-amino-N-metilbenzamida (producto intermedio 33)



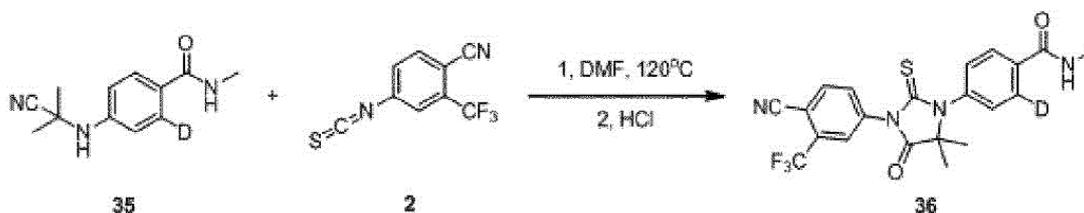
- 15 Se añadieron 500 mg de Pd/C y 20 ml de agua pesada en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se cargó hidrógeno en el matraz, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, se añadieron una disolución del compuesto 33 (560 mg, 3,0 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y trietilamina (303 mg, 3,0 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Se filtró la mezcla, y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3) por tres veces. Se separaron las capas, y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó para dar un sólido blanco 34 (368 mg, rendimiento al 81,2%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ(ppm) 7,82(1H, d, J=6,8Hz), 7,19(2H, s), 2,77(3H, s).
- 20

Síntesis de 4-(2-ciano-2-propilamino)-2-deutero-N-metilbenzamida (producto intermedio 35)



- 25 Se disolvieron TMSCN (1 g, 5,9 mmol) y el compuesto 5 (368 mg, 2,4 mmol) en una disolución mezclada de ácido acético (5 ml) y acetona (5 ml). La mezcla resultante se colocó en un tubo sellado para dejar reaccionar a 80°C durante la noche (16 h), y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se separó la acetona bajo presión reducida, se añadió agua (10 ml), y la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (10 ml) y se secó mediante succión para dar el compuesto 35 como un sólido blanco (476 g, rendimiento al 90,9%). ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ(ppm) 8,12(1H, s), 7,69(1H, d, J=8,8Hz), 6,81(2H, s), 6,59(1H, s), 2,74(3H, s) 1,67(6H, s).
- 30

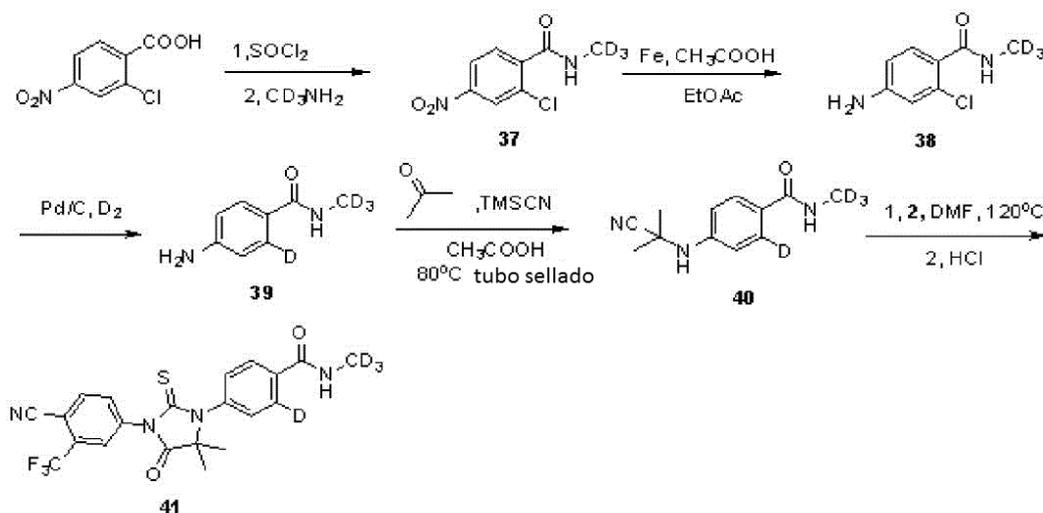
Síntesis de 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-deutero-N-metilbenzamida (compuesto 36)



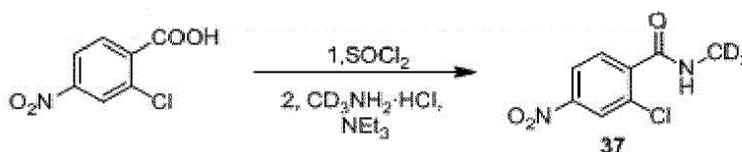
- 5 Se disolvieron el compuesto 35 (476 mg, 2,2 mmol) y el compuesto 2 (600 mg, 2,6 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla resultante se calentó a 120°C y se mantuvo durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el ejemplo 36 como un sólido blanco (92,1 mg, rendimiento al 9,4%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,99(1H, d, J=8,8Hz), 7,96(1H, s), 7,92(1H, d, J=8,8Hz), 7,84(1H, d, J=8Hz), 7,39(2H, s), 6,18(1H, s), 3,05(3H, d, J=4,4Hz), 1,60(6H, s). MS: 448,2 (M+H⁺).

Ejemplo 12:

- 10 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-deutero-N-trideuterometilbenzamida (compuesto 41)

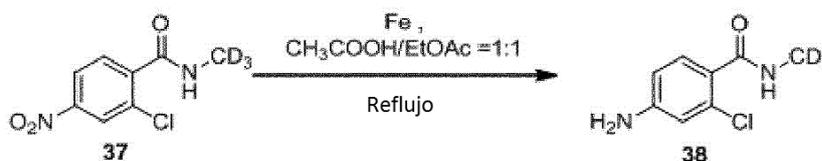


Síntesis de 2-cloro-4-nitro-N-trideuterometilbenzamida (producto intermedio 37)



- 15 Se añadieron 4 gotas de DMF en una disolución de ácido 4-nitro-2-cloro benzoico (3,0 g, 14,9 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora, y se enfrió a temperatura ambiente. Se separó el disolvente bajo presión reducida para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadió trietilamina (2,3 g, 22,8 mmol) en una disolución de clorhidrato de metilamina deuterado (1,0 g, 14,9 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), obteniendo de ese modo una suspensión blanca. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante media hora, se añadió la disolución de suspensión lentamente a la anterior disolución de cloruro de metileno, la mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente para reaccionar durante una hora. Se filtró la mezcla resultante para dar un sólido blanco, el cual se lavó sucesivamente con agua y diclorometano (5 ml x 2) dos veces, obteniendo de ese modo el producto intermedio 37 (2,8 g, rendimiento al 86,6%).

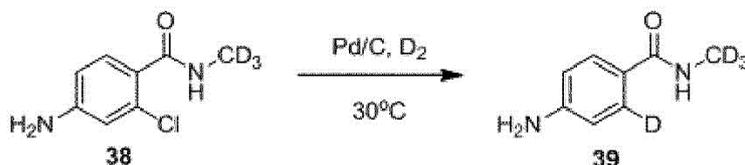
- 25 Síntesis de 2-cloro-4-amino-N-trideuterometilbenzamida (producto intermedio 38)



Se disolvió el compuesto 37 (1,2 g, 5,5 mmol) en una disolución de acetato de etilo y ácido acético (10 ml+10 ml). Se añadieron 3 g de polvo de hierro, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche (16 h), y a continuación,

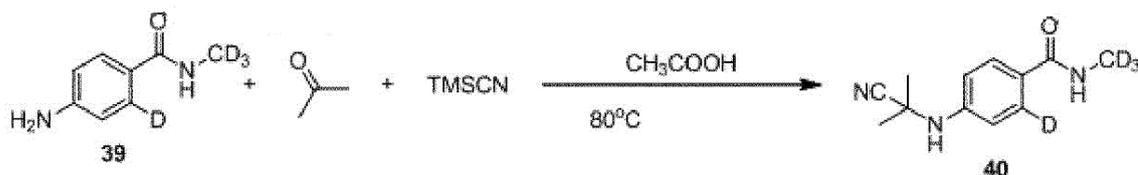
se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. El sólido se filtró, y se lavó con acetato de etilo (3 x 10 ml) por tres veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1) para dar el compuesto 38 como un sólido amarillo pálido (650 mg, rendimiento al 76,7%).

5 Síntesis de 2-deutero-4-amino-N-trideuterometilbenzamida (producto intermedio 39)



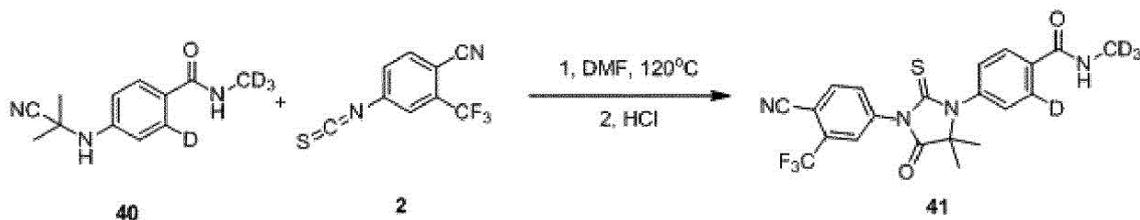
Se añadieron 500 mg Pd/C y 20 ml de agua pesada en un matraz de fondo redondo de 250 ml, y se cargó hidrógeno en el matraz. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, se añadieron una disolución de compuesto 38 (650 mg, 3,5 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y trietilamina (354 mg, 3,5 mmol) al sistema de reacción, la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se filtró, y se lavó con acetato de etilo (20 ml x 3) por tres veces. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó para dar un sólido blanco 39 (500 mg, ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ (ppm) 7,82(1H, d, J=6,8Hz), 7,19(2H, s).

Síntesis de 4-(2-ciano-2-propilamino)-2-deutero-N-trideuterometilbenzamida (producto intermedio 40)



Se disolvieron TMSCN (1,5 g, 15,1 mmol) y el compuesto 39 (500 mg, 3,2 mmol) en una disolución mezclada de ácido acético (5 ml) y acetona (5 ml). La mezcla resultante se colocó en un tubo sellado a 80°C para reaccionar durante la noche (16 h), y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se separó la acetona bajo presión reducida, se añadió agua (20 ml), y la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter de petróleo (10 ml) y se filtró para dar el compuesto 40 como un sólido blanco (564 mg, rendimiento al 79,8%).

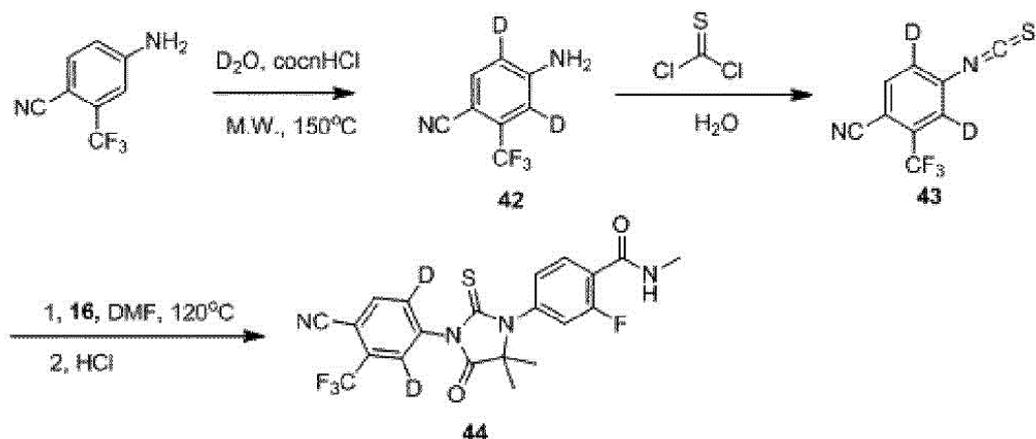
Síntesis de 4-{7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-deutero-N-trideuterometilbenzamida (compuesto 41)



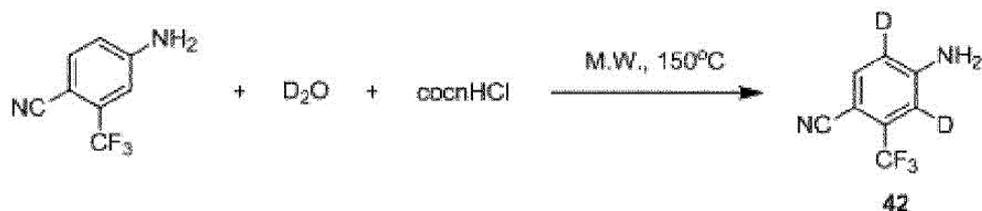
Se disolvieron el compuesto 40 (564 mg, 2,6 mmol) y el compuesto 2 (600 mg, 2,6 mmol) en DMF (10 ml), la mezcla resultante se calentó a 120°C durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el ejemplo 41 como un sólido blanco (107 mg, rendimiento al 9,1%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,99(1H, d, J=8,4Hz), 7,96(1H, s), 7,92(1H, d, J=8,8Hz), 7,84(1H, d, J=8,4Hz), 7,39(2H, s), 6,14(1H, s), 1,58(6H, s), MS: 451,2 (M+H $^+$).

Ejemplo 13:

35 4-{7-[4-ciano-3-trifluorometil-2,6-dideuterofenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 44)

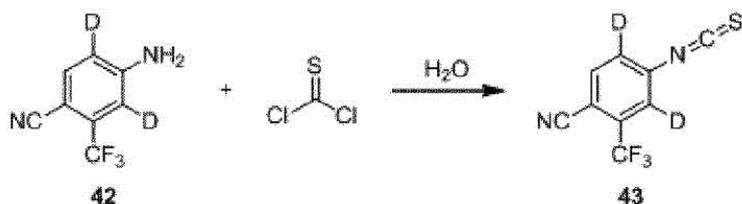


Síntesis de 4-amino-2-trifluorometil-3,5-dideuterobenzonitrilo (producto intermedio 42)



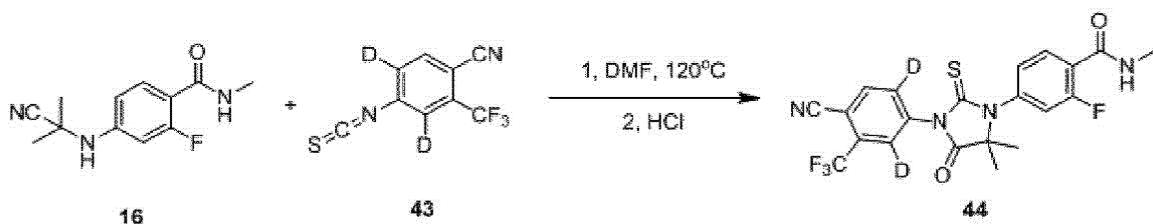
5 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (concn HCl, 0,45 ml, 5,40 mmol) en una suspensión de 4-amino-2-trifluorometil-benzonitrilo (1 g, 5,4 mmol) en agua pesada (15 ml). La mezcla se calentó a 150°C por microondas, y se mantuvo durante 3 h. Se añadió acetato de etilo (20 ml) en la mezcla de reacción, y a continuación la mezcla se ajustó a alcalino con disolución de NaOH 1M. Las capas se separaron, la fase acua se sometió a extracción con acetato de etilo (20 ml x 2) dos veces, y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El disolvente se separó bajo presión reducida para dar el compuesto 42 como un sólido blanco (960 mg, rendimiento al 95%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,56(1H, s), 4,41(2H, s).

Síntesis de 4-isotiocianato-2-trifluorometil-3,5-dideuterobenzonitrilo (producto intermedio 43)



15 Se añadió lentamente en lotes el 42 (960 mg, 5,1 mmol) en una suspensión acuosa (20 ml) de tiofosgeno (3,0 g, 26,2 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente (20°C) durante una hora, se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 20 ml) por tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (20 ml) una vez, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido negro, el cual se purificó mediante cromatografía en columna para dar el 43 como un sólido blanco (1,1 g, rendimiento al 92%).

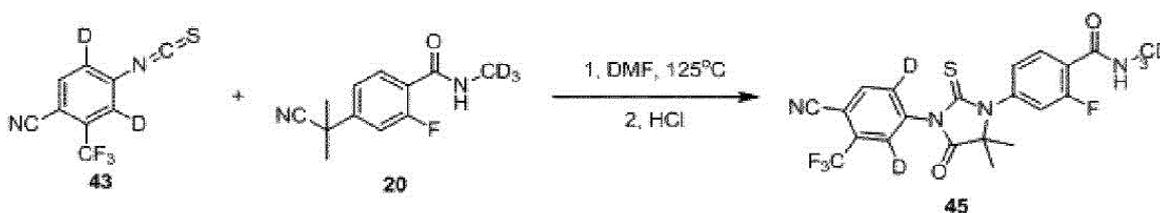
20 Síntesis de 4-[7-[4-ciano-3-trifluorometil-2,6-dideuterofenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-fluoro-N-metilbenzamida (compuesto 44)



- 5 Se disolvieron el compuesto 16 (0,6 mg, 2,6 mmol) y el compuesto 43 (0,5 g, 2,2 mmol) en DMF (10 ml). La disolución resultante se calentó a 125°C y se mantuvo durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el ejemplo 44 como un sólido blanco (47,1 mg, rendimiento al 4%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,99(1H, d, J=8,8Hz), 7,96(1H, s), 7,92(1H, d, 8,8Hz), 7,84(1H, d, J=8,4Hz), 7,39(2H, s), 6,18(1H, s), 3,05(3H, d, J=4,4Hz), 1,60(6H, s). MS: 467,2 (M+H⁺).

Ejemplo 14:

- 10 4-{7-[4-ciano-3-trifluorometil-2,6-dideuterofenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil}-2-fluoro-N-trideuterometilbenzamida (compuesto 45)



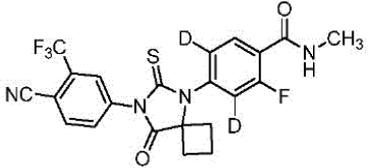
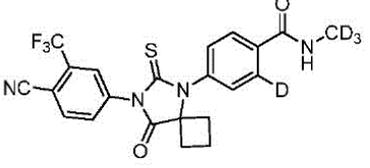
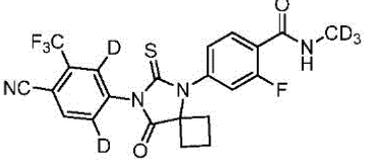
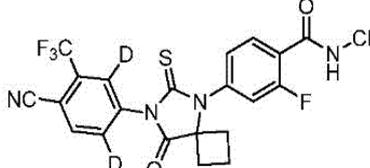
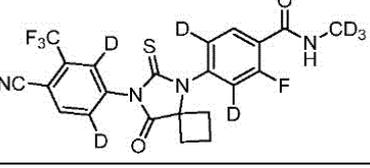
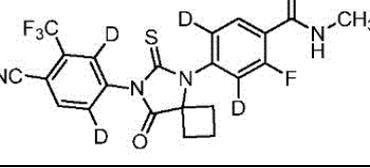
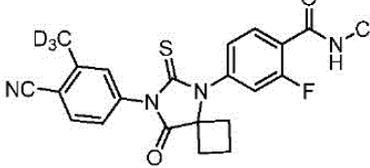
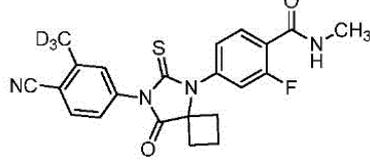
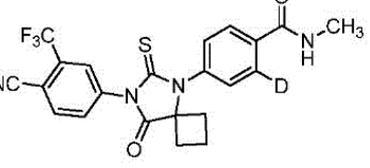
- 15 Se disolvieron el compuesto 20 (0,6 mg, 2,7 mmol) y el compuesto 43 (0,5 g, 2,2 mmol) en DMF (10 ml). La disolución resultante se calentó a 125°C durante la noche (16 h). Se añadieron etanol (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA/1:1) para dar un sólido marrón que se purificó más mediante cromatografía preparativa para dar el ejemplo 44 como un sólido blanco (62,0 mg, rendimiento al 6,8%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ(ppm) 7,99(1H, d, J=8,4Hz), 7,96(1H, s), 7,92(1H, d, 8,8Hz), 7,84(1H, d, J=8,4Hz), 7,39(2H, s), 6,14(1H, s), 1,60(6H, s). MS: 470,2 (M+H⁺).

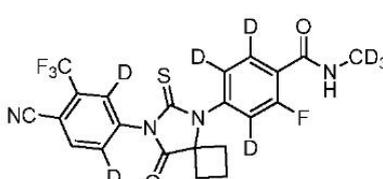
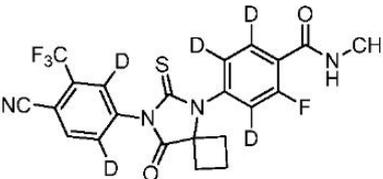
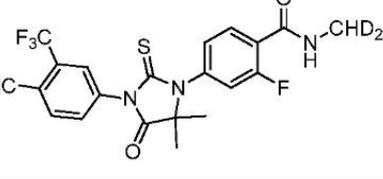
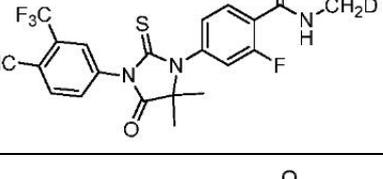
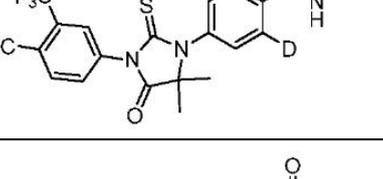
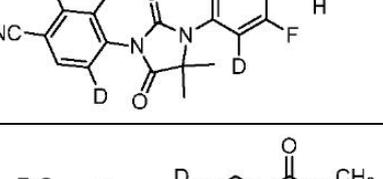
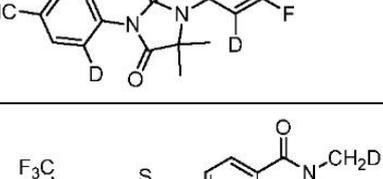
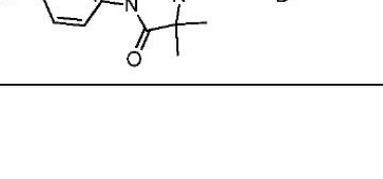
Ejemplo 15:

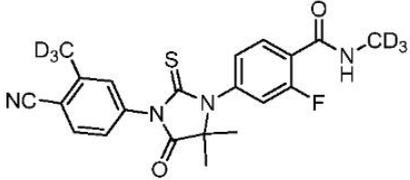
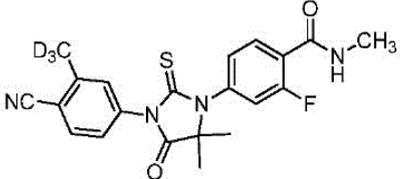
- 25 Los siguientes Ejemplos son similares al método del Ejemplo 1, excepto que el clorhidrato de metilamina está reemplazado por CHD₂NH₂ o CH₂DNH₂ o clorhidrato de CD₃NH₂, la ciclobutanona está reemplazada por acetona hexadeuterada (CD₃COCD₃) o acetona, el 4-amino-2-trifluorometilbenzonitrilo está reemplazado por 4-amino-2-trifluorometilbenzonitrilo deuterado y la 2-fluoro-N-metil-4-amino-benzamida está reemplazada por N-metil-4-amino-benzamida deuterada. Los compuestos preparados se mostraron en la Tabla 1.

Tabla 1

Nº	Estructura	Nombre
46		4-[7-(2-trifluorometil-4-cianofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N-(dideuterometil)benzamida
47		4-[7-(2-trifluorometil-4-cianofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N-(deuterometil)benzamida
48		4-[7-(2-trifluorometil-4-cianofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-3,5-dideutero-N-(trideuterometil)benzamida

Nº	Estructura	Nombre
49		4-[7-(2-trifluorometil-4-cianofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-3,5-dideutero-N-metilbenzamida
50		4-[7-(2-trifluorometil-4-cianofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-dideutero-N-(trideuterometil)benzamida
51		4-[7-(2-trifluorometil-4-ciano-2,6-dideuterofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N-(trideuterometil)benzamida
52		4-[7-(2-trifluorometil-4-ciano-2,6-dideuterofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N-metilbenzamida
53		4-[7-(2-trifluorometil-4-ciano-2,6-dideuterofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-3,5-dideutero-N-(trideuterometil)benzamida
54		4-[7-(2-trifluorometil-4-ciano-2,6-dideuterofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-3,5-dideutero-N-metilbenzamida
55		4-[7-(2-trideuterometil-4-cianofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N-(trideuterometil)benzamida
56		4-[7-(2-tridueterometil-4-cianofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-N-metilbenzamida
57		4-[7-(2-trifluorometil-4-cianofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-dideutero-N-metilbenzamida

Nº	Estructura	Nombre
58		4-[7-(2-trifluorometil-4-ciano-2,6-dideuterofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-3,5,6-trideutero-N-(trideuterometil)benzamida
59		4-[7-(2-trifluorometil-4-ciano-2,6-dideuterofenil)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3,4]-5-octil]-2-fluoro-3,5,6-trideutero-N-metilbenzamida
60		4-[7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-fluoro-N-(dideuterometil)benzamida
61		4-[7-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-fluoro-N-(deuterometil)benzamida
62		4-[7-[4-ciano-3-trifluorometil-2,6-fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-deutero-N-(dideuterometil)benzamida
63		4-[7-[4-ciano-3-trifluorometil-2,6-dideuterofenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-fluoro-3,5-dideutero-N-(trideuterometil)benzamida
64		4-[7-(4-ciano-3-trifluorometil-2,6-dideuterofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-fluoro-3,5-dideutero-N-metilbenzamida
65		4-[7-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-deutero-N-(deuterometil)benzamida

Nº	Estructura	Nombre
66		4-[7-(4-ciano-3-(trideuterometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-fluoro-N-(trideuterometil)benzamida
67		4-[7-(4-ciano-3-(trideuterometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tio-1-imidazolidinil]-2-fluoro-N-metilbenzamida

Ejemplo 16:

Ensayo de actividad *in vitro*

Se ensayó la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de las células de cáncer de próstata:

- 5 Primero, se transfirieron las células LNCaP (compradas a ATCC, USA) y 22RV1 (compradas a SIBS) de cáncer de próstata humano a un medio de cultivo RPMI1640 que contenía suero bovino fetal (FBS, del Inglés "Fetal Bovine Serum") despojado de carbón vegetal al 10%. Después de ser cultivadas durante tres días, las células se digirieron con tripsina al 0,25% y se contaron a través de tinción con azul de tripán. Las células se colocaron en una placa, con 100 µl de suspensión celular que contenía 5.000 células por pocillo. Se añadió 200 µl de medio a los pocillos alrededor de la placa celular para evitar los efectos de borde.
- 10 Al día siguiente, se prepararon 6 concentraciones de fármaco (48,6 µM, 19,44 µM, 7,776 µM, 3,11 µM, 1,24 µM, 0,5 µM) antes de la administración, y se añadió 100 µl del compuesto correspondiente a la concentración correspondiente en cada pocillo de una placa celular. La placa celular se colocó en una incubadora celular durante 30 min, se añadió 10 µl de R1881 4 nM en cada pocillo y se mezcló homogéneamente. Tras la adición de R1881, la placa celular se colocó en una incubadora celular y se incubó a 37°C, bajo CO₂ al 5% durante 96 horas. Después, se
- 15 añadió 40 µl de MTT (preparado en PBS, la concentración es de 2,5 mg/ml) en cada pocillo, y se incubaron a 37°C durante 2 horas. Se aspiró el sobrenadante, y se añadió 100 µl de DMSO en cada pocillo. La placa se agitó mediante un vibrador durante 10 min para disolver el formazán. La placa se leyó a 570 nm de longitud de onda usando un lector de microplaca en la unidad de OD. El índice de inhibición de los compuestos de ensayo se calculó con la siguiente ecuación:

$$20 \quad IR(\%) = (OD_{\text{control}} - OD_{\text{muestra}}) / (OD_{\text{control}} - OD_{\text{blanco}}) \times 100\%$$

La curva del índice de inhibición de los compuestos de ensayo se trazó usando el programa informático XLFit (Fórmula 205), el cual puede calcular el índice de inhibición al 50%, es decir, el IC₅₀.

- 25 Los resultados se mostraron en la Tabla 2. Los resultados demostraron que, en comparación con la bicalutamida, el compuesto control 1 o 2, los compuestos de la presente invención presentaron mejor inhibición sobre el crecimiento de la célula de cáncer de próstata, y para algunos compuestos, su inhibición estaba significativamente aumentada.

Tabla 2

	LNCaP (IC ₅₀ , uM)	22RV1 (IC ₅₀ , uM)
Bicalutamida	18,45	30,88
Ejemplo 1 (compuesto control 1, es decir compuesto 7)	4,09	25,99
Ejemplo 4 (compuesto control 2, es decir compuesto 17)	8,93	30,56
Ejemplo 2 (compuesto 11)	1,37	20,76
Ejemplo 3 (compuesto 15)	0,36	14,96
Ejemplo 5 (compuesto 19)	2,07	23,37
Ejemplo 6 (compuesto 21)	0,99	13,43
Ejemplo 7 (compuesto 24)	2,20	19,72

	LNCaP (IC ₅₀ , uM)	22RV1 (IC ₅₀ , uM)
Ejemplo 13 (compuesto 44)	2,74	15,55
Ejemplo 9 (compuesto 29)	1,86	26,51
Ejemplo 11 (compuesto 36)	1,75	18,93
Ejemplo 8 (compuesto 27)	1,01	18,69
Ejemplo 14 (compuesto 45)	1,50	26,92
Ejemplo 10 (compuesto 31)	1,49	26,71
Ejemplo 12 (compuesto 41)	2,42	25,82

Ejemplo 17: Ensayo de actividad *in vitro*

La actividad biológica *in vitro* de los compuestos de ensayo de la presente invención como antagonista del receptor de andrógeno se puede ensayar mediante los métodos informados en *J. Medicinal Chemistry* (2010, página 2.779-2.796 y el documento WO201 1/029392).

- 5 Se determinó la actividad de inhibición de estos compuestos sobre el antígeno específico de próstata (PSA, del Inglés "Prostate specific antigen") usando células de cáncer de próstata (LNCaP y 22RV1). Las células de cáncer de próstata (LNCaP y 22RV1) pudieron ser compradas a ATCC, USA. La expresión de PSA en las células se indujo con el andrógeno R1881 sintetizado artificialmente (metiltrienolona, activador del receptor de andrógeno) para aumentar la sensibilidad del experimento de inhibición. La concentración de inhibición al 50% (IC₅₀) de los compuestos sobre el antígeno específico a próstata (PSA) en las células de cáncer de próstata (LNCaP y 22RV1) se calculó de acuerdo con los métodos informados. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	LNCaP (IC ₅₀ , uM)	22RV1 (IC ₅₀ , uM)
Ejemplo 1 (compuesto control 1)	<1.000	<2.000
Ejemplo 4 (compuesto control 2)	<1.000	<2.000
Ejemplo 2 (compuesto 11)	<800	<1.600
Ejemplo 3 (compuesto 15)	<400	<1.000
Ejemplo 5 (compuesto 19)	<800	<1.600
Ejemplo 6 (compuesto 21)	<400	<1.000
Ejemplo 7 (compuesto 24)	<600	<1.000
Ejemplo 8 (compuesto 27)	<600	<1.000

Los resultados mostraron que, en comparación con los compuestos control, los compuestos de fórmula I de la presente invención podían inhibir significativamente el antígeno específico a próstata (PSA).

15 Ejemplo 18: Evaluación farmacocinética en ratones

- Se administraron intragástricamente 10 mg/kg de AF-484 (Ejemplo 6, compuesto 21) y AF-486 (Ejemplo 4, compuesto 17) a ratones Kunming Sanos (ratones KM, del Inglés "Healthy Kunming"), machos, que pesaban 18-20 g. Los compuestos se disolvieron en DMSO:PEG400:H₂O 1:5:14. El volumen de administración era de 10 ml/kg. Antes de ensayar, los ratones ayunaron durante 12 h y bebieron agua *ad libitum*. A continuación, los ratones fueron alimentados juntos a 2 h después de la administración. Se tomaron 0,3 ml de sangre de 3 ratones a través del plexo venoso retrobulbar a 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0 y 24 h después de la administración, se colocaron en tubos heparinizados y se centrifugaron durante 5 min a 11.000 rpm. El plasma se separó y se congeló en un frigorífico a -20°C. Se transfirieron 100 µl de suero con un pipeteador en un tubo de centrifuga de plástico limpio marcado con el nombre del compuesto y el punto de tiempo y se diluyeron con acetonitrilo (CH₃CN) y se centrifugaron. Se analizó la concentración de fármaco mediante LC-MS. El suero se almacenó a -80°C antes del análisis.

Los parámetros farmacocinéticos del compuesto deuterado (Ejemplo 6, compuesto 21) y el compuesto no deuterado (Ejemplo 4, compuesto 17) se mostraron en la siguiente tabla. Los resultados experimentales mostraron que, en comparación con el correspondiente compuesto 17 no deuterado, C_{max} y AUC del compuesto 21 deuterado de la presente invención estaban aumentados significativamente, en lo cual C_{max} estaba aumentado por al menos 20%.

Tabla 4

Compuesto	Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)
21	6,0	10,4
17	6,0	8,45

Ejemplo 19: Composiciones farmacéuticas

Compuesto 21 (Ejemplo 6) 20 g

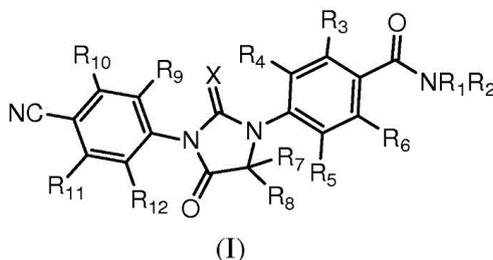
Almidón 140 g

5 Celulosa microcristalina 60 g

Se mezclaron los anteriores materiales mediante métodos convencionales y a continuación se empaquetaron en cápsulas de gelatina corrientes para obtener 1.000 cápsulas.

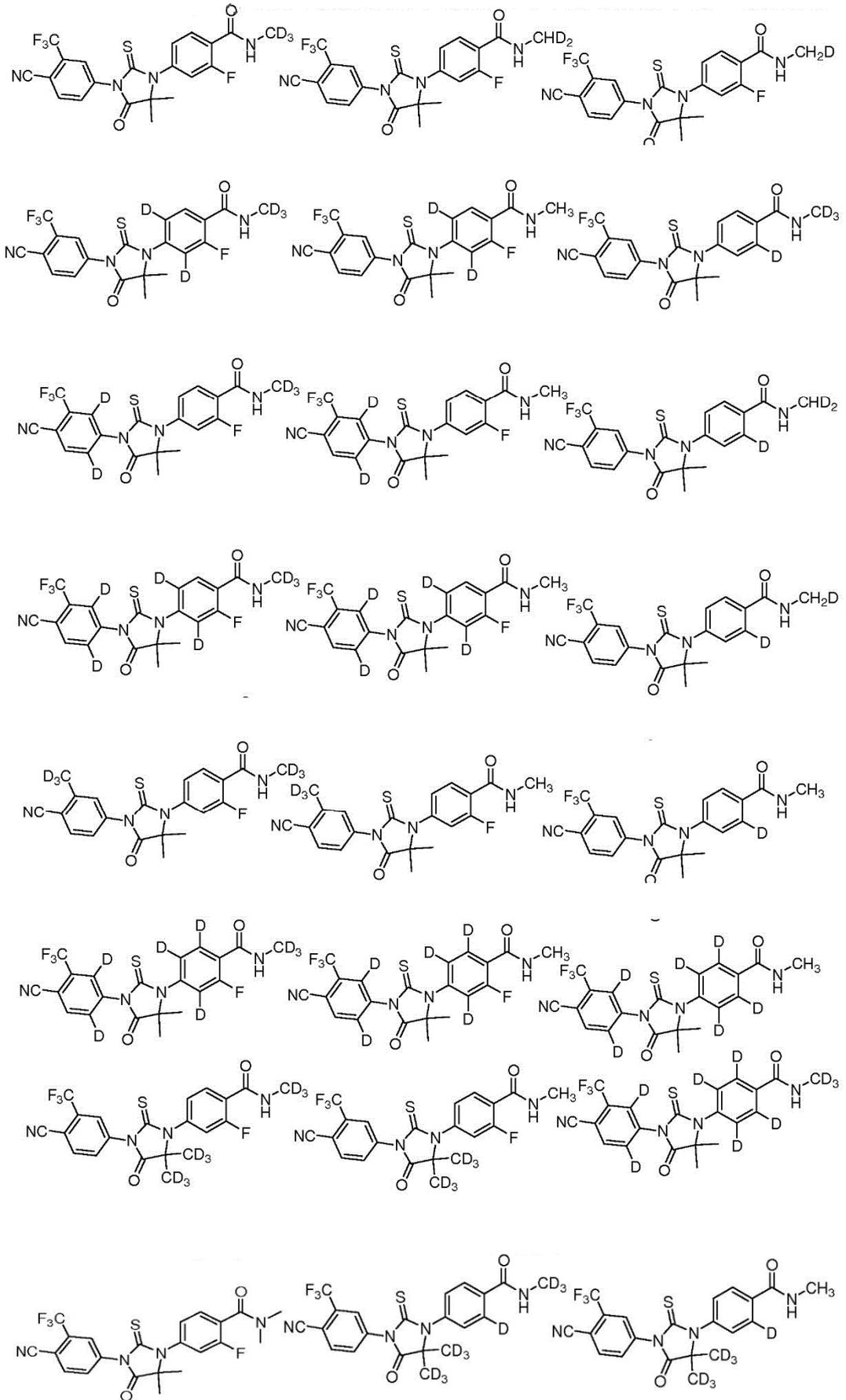
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de imidazolidinadiona de fórmula (I):

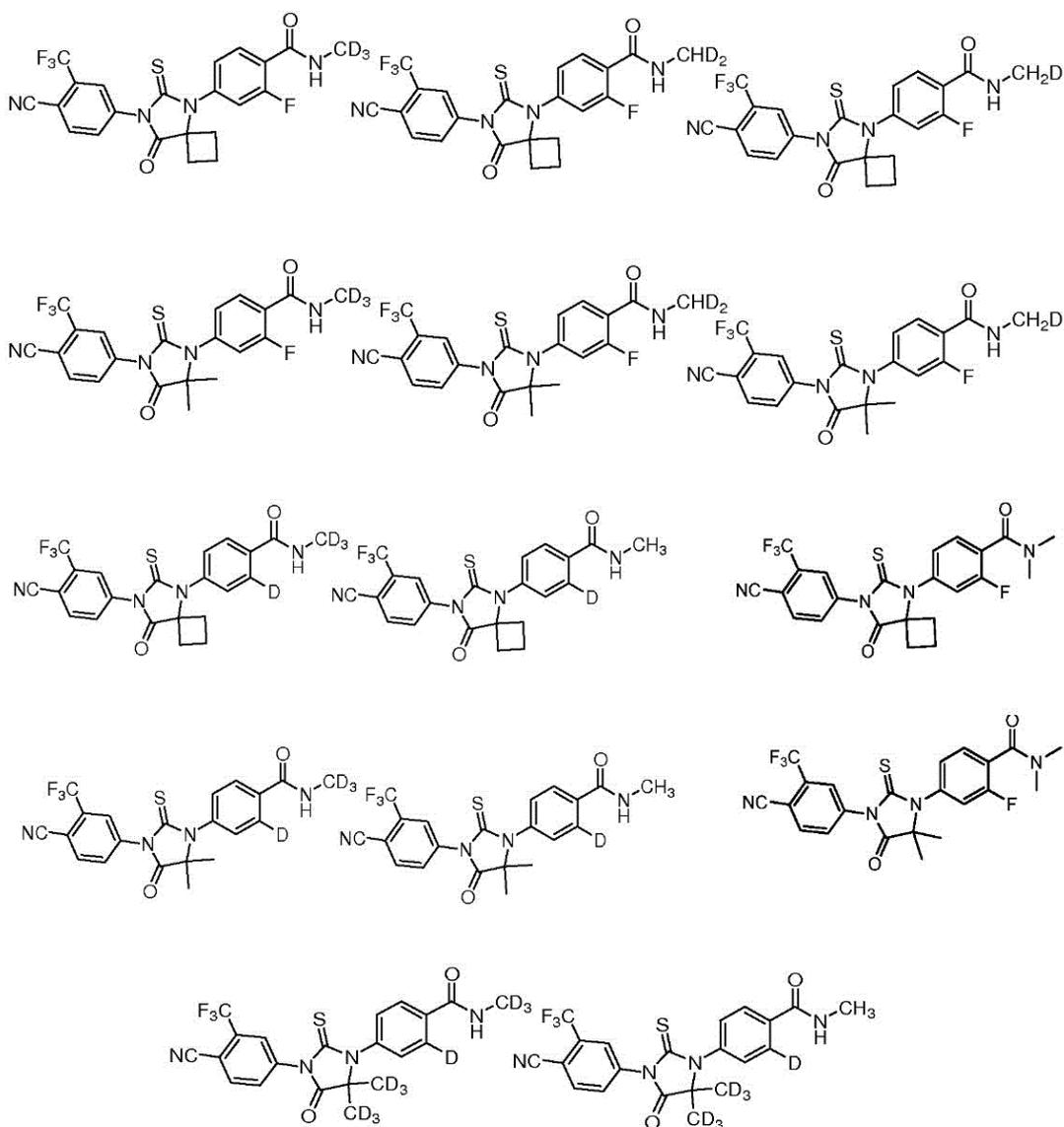


en donde,

- 5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, deuterio, metilo y uno o más alquilos C_1 - C_4 sustituidos con deuterio o perdeuterados;
- R^3 es hidrógeno, deuterio o halógeno;
- R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{12} son hidrógeno, deuterio o halógeno;
- 10 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre metilo y uno o más alquilos C_1 - C_4 sustituidos con deuterio o perdeuterados, o R^7 y R^8 están unidos para formar cicloalquilo C_3 - C_6 ;
- R^{11} es no deuterado, uno o más alquilos C_1 - C_4 sustituidos con deuterio o perdeuterados, o alquilo C_1 - C_4 parcialmente o totalmente sustituido con halógeno;
- X es S o O;
- 15 siempre y cuando (1) al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} esté deuterado o sea deuterio; o (2) cuando tanto R^1 como R^2 es metilo, cualquier grupo de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} pueda estar deuterado o ser deuterio, o pueda ser hidrógeno o un no deuterado;
- o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo deuterado y etilo deuterado.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo mono-deuterado, metilo bi-deuterado, metilo tri-deuterado, etilo mono-deuterado, etilo bi-deuterado, etilo tri-deuterado, etilo tetra-deuterado y etilo penta-deuterado.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es metilo tri-deuterado.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está seleccionado entre el grupo que consiste en



6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en



5

7. Un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica.

8. Una composición farmacéutica, que comprende (1) el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, y (2) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la composición comprende además un agente terapéutico adicional, preferiblemente un agente terapéutico para tratar la alopecia, la regeneración de pelo, espinillas, acné o cáncer de próstata.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo para usarse como medicamento.

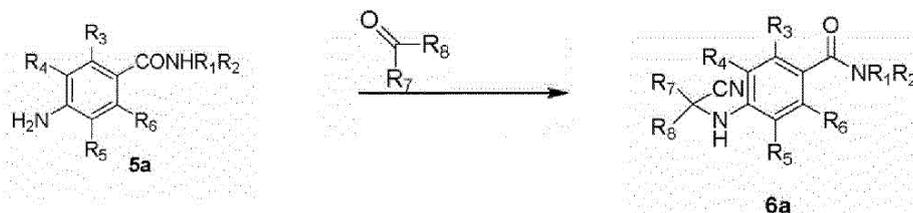
15

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una forma cristal, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo para usarse en el tratamiento y prevención de enfermedades relacionadas con la actividad del receptor de andrógeno.

12. El compuesto de uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en alopecia, regeneración de pelo, espinillas, acné y cáncer de próstata.

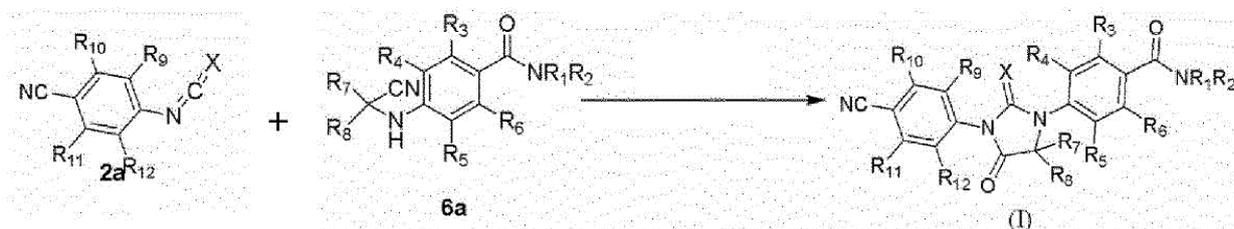
13. Un método para preparar el compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(1) en un disolvente ácido, en presencia de cianuro, la reacción del compuesto 5a con $R_7C(O)R_8$ para formar el compuesto 6a,



5 en donde, el cianuro es TMSCN, cianuro de sodio o cianuro de potasio,

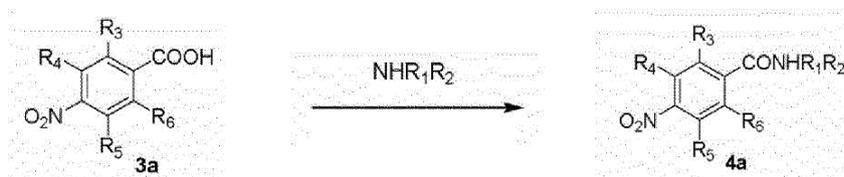
(2) en un disolvente aprótico, bajo una condición ácida, la reacción del compuesto 2a con el compuesto 6a, para formar el compuesto de fórmula (I),



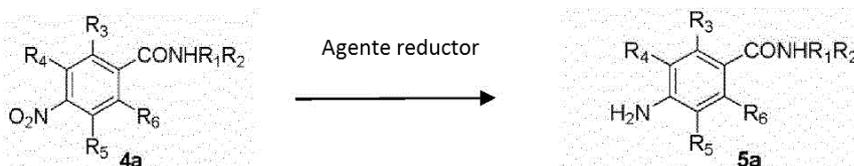
en donde, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ o X está definido como aquellos en la reivindicación 1.

10 14. El método de la reivindicación 13, en donde el método comprende además las siguientes etapas antes de la etapa (1):

(1-1) en un disolvente inerte, la reacción del compuesto 3a con NHR_1R_2 , para formar el compuesto 4a, y



(1-2) en un disolvente inerte, reducir el compuesto 4a a compuesto 5a,



15

en donde, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ están definidos como aquellos en la reivindicación 1.