

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 859**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/38** (2006.01)

**A61K 31/4015** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2009 PCT/CA2009/001173**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2010 WO10020055**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2009 E 09807798 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2331501**

54 Título: **Moléculas pequeñas inhibidoras de la activación del extremo N del receptor de andrógenos**

30 Prioridad:

**22.08.2008 US 136277 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.12.2016**

73 Titular/es:

**BRITISH COLUMBIA CANCER AGENCY BRANCH (50.0%)  
675 West 10th Avenue  
Vancouver, British Columbia V5Z 1L3, CA y  
THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SADAR, MARIANNE D.;  
MAWJI, NASRIN R.;  
WANG, JUN;  
ANDERSEN, RAYMOND J.;  
WILLIAMS, DAVID E.;  
LEBLANC, MIKE y  
YAN, LU-PING**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 593 859 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

Moléculas pequeñas inhibitoras de la activación del extremo N del receptor de andrógenos

## CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a agentes terapéuticos, sus usos y procedimientos para el tratamiento de diversas indicaciones, que incluyen diversos cánceres. En particular, la invención se refiere a terapias y procedimientos de tratamiento para cánceres tales como cáncer de próstata, incluyendo todos los estadios y dependientes de andrógenos, sensibles a andrógenos e independientes de andrógenos (también denominados resistentes al tratamiento con hormonas, resistentes a la castración, resistentes a la privación de andrógenos, resistentes a la ablación de andrógenos, independientes del agotamiento de andrógenos, recurrentes frente a la castración y recurrentes frente a anti-andrógenos).

## ANTECEDENTES

15 Los andrógenos median en sus efectos mediante el receptor de andrógenos (AR). Los andrógenos desempeñan una función en una amplia variedad de respuestas del desarrollo y fisiológicas y participan en la diferenciación sexual masculina, mantenimiento de la espermatogénesis y regulación de la gonadotropina masculina. Varias líneas de evidencia muestran que los andrógenos están asociados al desarrollo de la carcinogénesis de la próstata. En primer lugar, los andrógenos inducen la carcinogénesis prostática en modelos de roedor y los hombres que reciben andrógenos en forma de esteroides anabolizantes tienen una mayor incidencia de cáncer de próstata. Segundo, el cáncer de próstata no se desarrolla si los seres humanos o perros se castran antes de la pubertad. La castración de machos adultos produce involución de la próstata y apoptosis del epitelio prostático, mientras que no provoca efecto sobre otros genitales externos masculinos. Esta dependencia de los andrógenos proporciona el fundamento subyacente para tratar cáncer de próstata con castración química o quirúrgica (ablación de andrógenos).

20 Los andrógenos también desempeñan una función en los cánceres femeninos. Un ejemplo es el cáncer de ovario, en el que los niveles elevados de andrógenos están asociados a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de ovario. El AR se ha detectado en una gran mayoría de los cánceres de ovario, mientras que el receptor alfa de estrógenos (ERα) y el receptor de progesterona se detectan en menos del 50 % de los tumores de ovario.

25 El único tratamiento eficaz disponible para el cáncer de próstata avanzado es la retirada de andrógenos, que son esenciales para la supervivencia de las células epiteliales de la próstata. La terapia de ablación de andrógenos produce una reducción temporal en la carga tumoral simultánea a una disminución en el antígeno prostático específico (PSA) sérico. Desafortunadamente, el cáncer de próstata puede crecer otra vez con el tiempo en ausencia de andrógenos (enfermedad independiente de andrógenos). La enfermedad independiente de andrógenos se caracteriza bioquímicamente antes de la aparición de los síntomas por el aumento en el título de antígeno prostático específico (PSA) sérico. Una vez la enfermedad se vuelve independiente de andrógenos, la mayoría de los pacientes sucumben en el plazo de dos años.

30 El AR tiene distintos dominios funcionales, que incluyen el dominio de unión a ligando (LBD) del extremo carboxi, un dominio de unión a ADN (DBD) que comprende dos motivos de dedo de cinc y un dominio del extremo N (NTD) que contiene uno o más dominios de activación de la transcripción. La unión de andrógeno (ligando) al LBD del AR produce su activación, de forma que el receptor puede unirse eficazmente a su sitio consenso de ADN específico, llamado el elemento de respuesta a andrógenos (ARE), sobre las regiones promotoras y potenciadoras de genes "normalmente" regulados por andrógenos (tales como PSA) para iniciar la transcripción. El AR puede activarse en ausencia de andrógeno por la estimulación de la vía de la proteína cinasa dependiente de cAMP (PKA), con interleucina-6 (IL-6) y por diversos factores de crecimiento. Se ha mostrado que el mecanismo de transformación independiente de ligando del AR implica: 1) elevada proteína AR nuclear que sugiere translocalización nuclear; 2) elevada formación de complejos de AR/ARE; y 3) el NTD (Sadar 1999 J. Biol. Chem. 274, 7777-7783; Ueda et al 2002 A J. Biol. Chem. 277, 7076-7085; y Ueda et al 2002 B J. Biol. Chem. 277, 38087-38094). El AR puede activarse en ausencia de andrógenos testiculares por vías alternativas de transducción de señales en enfermedad independiente de andrógenos, que está de acuerdo con el hallazgo de que la proteína AR nuclear está presente en tumores de cáncer de próstata secundarios (Kim et al 2002 Am. J. Pathol. 160, 219-226; y van der Kwast et al 1991 Inter. J. Cancer 48, 189-193).

35 Inhibidores disponibles del AR incluyen antiandrógenos no esteroideos tales como bicalutamida (Casodex™), nilutamida y flutamida y el antiandrógeno esteroideo, acetato de ciproterona. Estos antiandrógenos se dirigen al LBD del AR y predominantemente fallan supuestamente debido a la mala afinidad y mutaciones que conducen a la activación del AR por estos mismos antiandrógenos (Taplin, M.E., et al. Cancer Res., 59, 2511-2515 (1999)).

40 La terapia convencional se ha concentrado en la activación dependiente de andrógenos del AR mediante su dominio del extremo C. Estudios recientes que desarrollan antagonistas para el AR se han concentrado en el extremo C y específicamente: 1) el bolsillo alostérico y la actividad de AF-2 (Estébanez-Perpiñá et al 2007, PNAS 104, 16074-16079); 2) procedimiento de "reutilización de fármacos" *in silico* para la identificación de antagonistas no esteroideos (Bisson et al 2007, PNAS 104, 11927 - 11932); e interacciones de co-activadores o co-represores (Chang et al 2005,

Mol Endocrinology 19, 2478-2490; Hur et al 2004, PLoS Biol 2, E274; Estébanez-Perpiñá et al 2005, JBC 280, 8060-8068; He et al 2004, Mol Cell 16, 425-438).

El AR-NTD también es una diana para el desarrollo de fármacos (por ejemplo, el documento WO 2000/001813), ya que el NTD desempeña una función en la activación del AR en ausencia de andrógenos (Sadar, M.D. 1999 J. Biol. Chem. 274, 7777-7783; Sadar MD et al 1999 Endocr Relat Cancer. 6, 487-502; Ueda et al 2002 J. Biol. Chem. 277, 7076-7085; Ueda 2002 J. Biol. Chem. 277, 38087-38094; Blaszczyk et al 2004 Clin Cancer Res. 10, 1860-9; Dehm et al 2006 J Biol Chem. 28, 27882-93; Gregory et al 2004 J Biol Chem. 279, 7119-30). El AR-NTD es importante en la progresión hormonal de cáncer de próstata como se muestra por la aplicación de moléculas señuelo (Quayle et al 2007, Proc Natl Acad Sci USA. 104, 1331-1336).

Aunque la estructura cristalina se ha resuelto para el dominio del extremo carboxi de AR, esto no ha sido el caso para el NTD debido a su alta flexibilidad y trastorno intrínseco en disolución (Reid et al 2002 J. Biol. Chem. 277, 20079-20086), obstaculizando así los enfoques de descubrimiento de fármacos de enlace virtuales.

## SUMARIO

La presente invención se basa en parte en el fortuito descubrimiento de que los compuestos descritos en el presente documento modulan la actividad del receptor de andrógenos (AR). Específicamente, los compuestos identificados en el presente documento muestran inhibición de la transactivación del dominio del extremo N de AR (NTD), que puede ser útil para bloquear el crecimiento tumoral *in vivo* en presencia y ausencia de andrógenos.

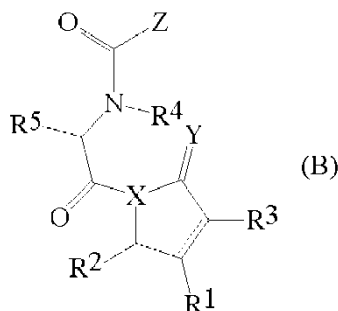
Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para usos de investigación *in vivo* o *in vitro* (es decir, no clínicos) para investigar los mecanismos de receptores del orfano y nucleares (que incluyen receptores esteroideos tales como el receptor de andrógenos). Además, estos compuestos pueden usarse individualmente o como parte de un kit para investigación *in vivo* o *in vitro* para investigar vías de transducción de señales y/o la activación de receptores del orfano y nucleares usando proteínas recombinantes, células mantenidas en cultivo y/o modelos animales. Alternativamente, los compuestos descritos en el presente documento pueden combinarse con envase comercial y/o instrucciones para su uso.

La presente invención también se basa en parte en el sorprendente descubrimiento de que los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse para modular la actividad del receptor de andrógenos tanto *in vivo* como *in vitro* tanto para investigación como para usos terapéuticos. Los compuestos pueden usarse en una cantidad eficaz de manera que pueda modularse la actividad del receptor de andrógenos. El receptor de andrógenos puede ser de mamífero. El receptor de andrógenos puede ser humano. En particular, los compuestos pueden usarse para inhibir la transactivación del dominio del extremo N de ARN (NTD). Puede usarse la actividad moduladora de los compuestos en tanto un modelo *in vivo* como uno *in vitro* para el estudio de al menos una de las siguientes indicaciones: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular senil. Además, la actividad moduladora de los compuestos puede usarse para el tratamiento de al menos una de las siguientes indicaciones: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz (testotoxicosis) y degeneración macular senil. La indicación para el tratamiento puede ser cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata independiente de andrógenos. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

La presente invención proporciona materia como se expone en una cualquiera y todas de las reivindicaciones adjuntas 1 a 30.

La presente invención proporciona materia como se expone en una cualquiera y todas de las declaraciones (1') a (30') a continuación:

1'. Un compuesto de fórmula (B):



o una sal del mismo, en la que:

X es N;

Y es O;

R<sup>1</sup> es H, OH, J, OJ, SJ o NJJ', en el que J o J' es un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

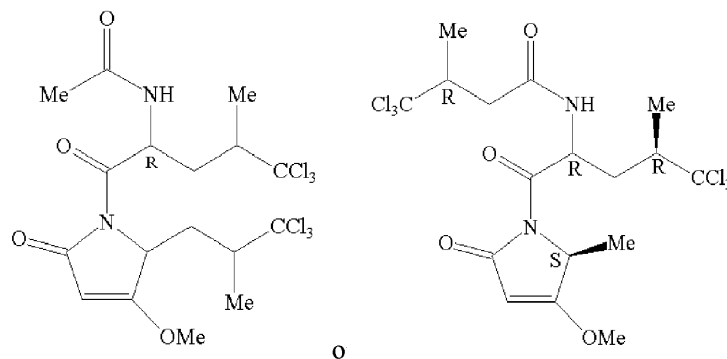
R<sup>3</sup> es H, OH, OG, SG, NGG' o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que G y G' son un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido y en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y NH<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

Z es un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

----- es un enlace sencillo o un doble enlace; y a condición de que el compuesto no sea: (2S,5S,7S,15S)-disideapirrolidona,



2'. El compuesto de la declaración 1, en el que R<sup>3</sup> es H, OH, OG, o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que G es un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado y en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; preferentemente R<sup>3</sup> es H, OH, OBU, OPr, OEt o OMe.

3'. Los compuestos de una cualquiera de las declaraciones 1-2, en los que R<sup>1</sup> es H, OH, J o OJ, en el que J es un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub>; preferentemente R<sup>1</sup> es H, OH, J o OJ, en el que J es un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I y NH<sub>2</sub>; preferentemente R<sup>1</sup> es H, OH, OBU, OPr, OEt, OMe, Bu, Pr, Et o Me, más preferentemente R<sup>1</sup> es OMe.

4'. Los compuestos de una cualquiera de las declaraciones 1-3, en los que ----- es un doble enlace.

5'. Los compuestos de una cualquiera de las declaraciones 1-4, en los que R<sup>2</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub>;

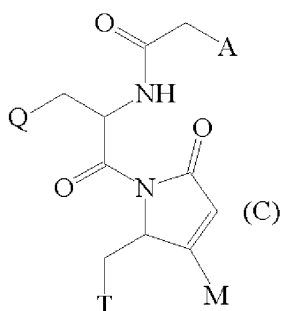
preferentemente  $R^2$  es H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y  $NH_2$ .

5 6'. Los compuestos de una cualquiera de las declaraciones 1-5, en los que  $R^5$  es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo,  $COOH$ , OH, F, Cl, Br, I,  $NH_2$ ,  $SO_3H$  y  $NO_2$ ; preferentemente  $R^5$  es H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y  $NH_2$ .

10 7'. Los compuestos de una cualquiera de las declaraciones 1-6, en los que Z es un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br e I; o

en los que Z es un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: F, Cl, Br e I.

15 8'. El compuesto de la declaración 1, en el que el compuesto tiene la siguiente fórmula (C):

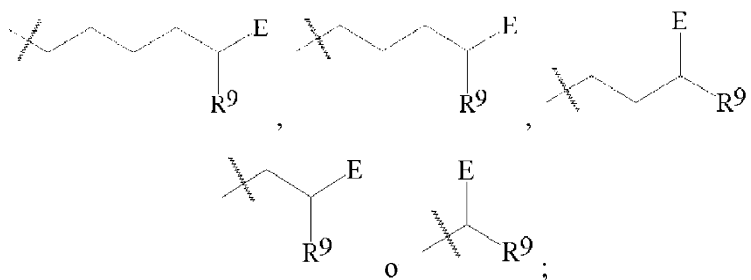


o una sal del mismo, en la que:

A es Bu, Pr, Et o Me;

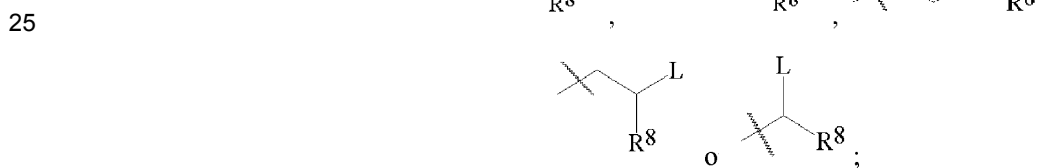
M es H, OH, OBU, OPr, OEt, OMe, Bu, Pr, Et o Me;

20 T es



E es Bu, Pr, Et o Me;

Q es



L es Bu, Pr, Et o Me;

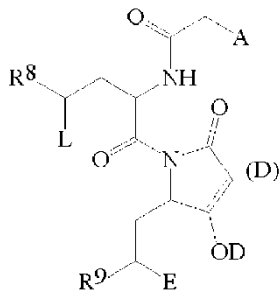
$R^8$  es  $Cl_3C$ ,  $Cl_2HC$   $ClH_2C$ , Bu, Pr, Et o Me; y

R<sup>9</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me;

y en la que,

A, T, E, Q y L están opcionalmente sustituidos, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>.

5 9'. El compuesto de la declaración 1, en el que el compuesto tiene la siguiente fórmula (D):



o una sal del mismo, en la que:

A es Bu, Pr, Et o Me;

D es Bu, Pr, Et o Me;

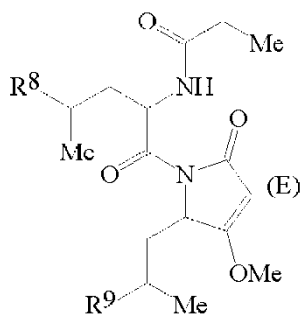
10 E es Bu, Pr, Et o Me;

L es Bu, Pr, Et o Me;

R<sup>8</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me; y

R<sup>9</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me.

10'. El compuesto de la declaración 1, en el que el compuesto tiene la siguiente fórmula (E):

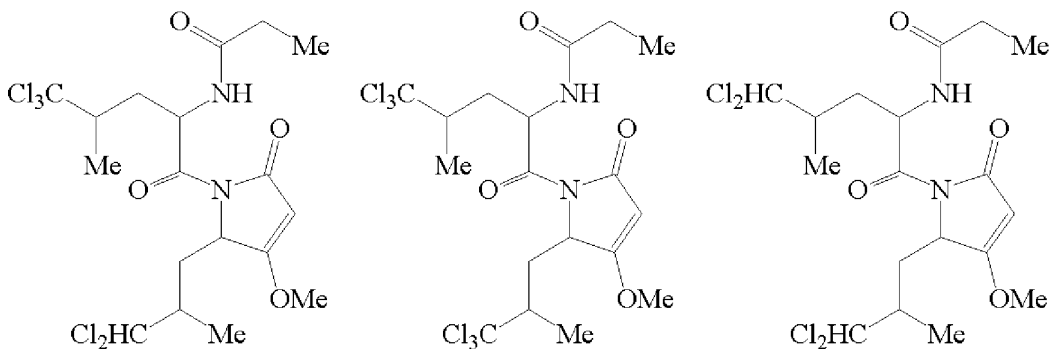


15 o una sal del mismo, en la que:

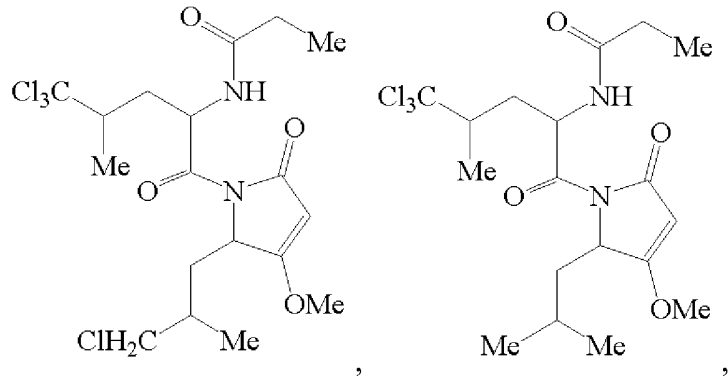
R<sup>8</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Et o Me; y

R<sup>9</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Et o Me.

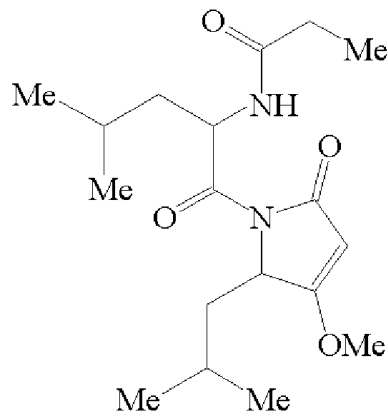
11'. El compuesto de la declaración 1, o una sal del mismo, seleccionado de uno o más de los siguientes:



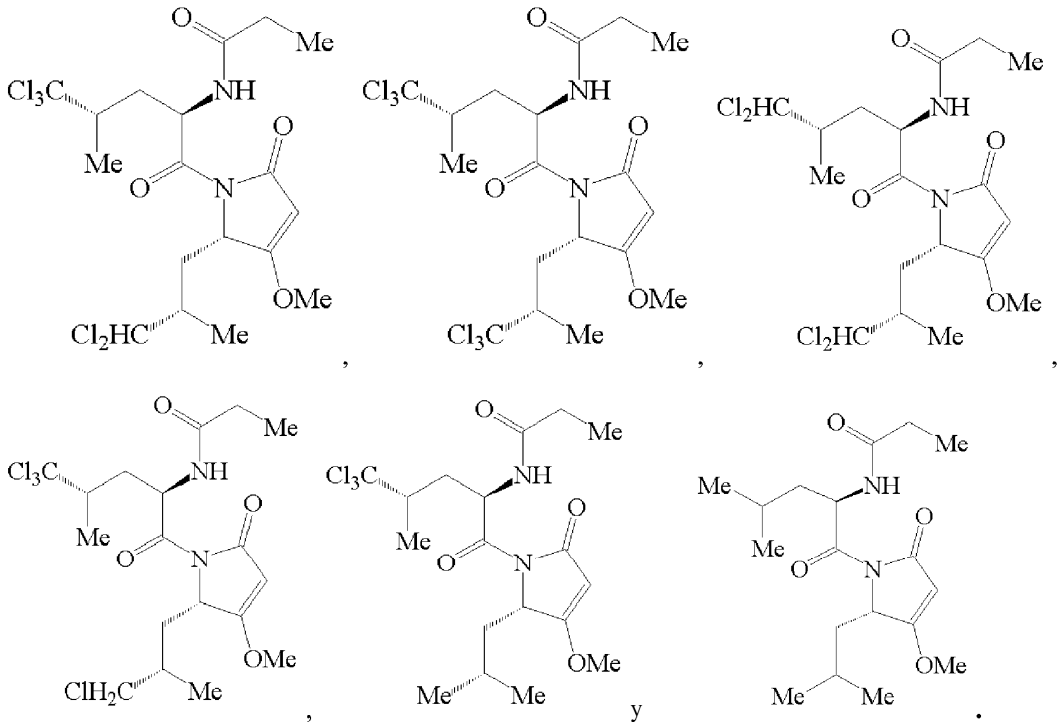
20



y

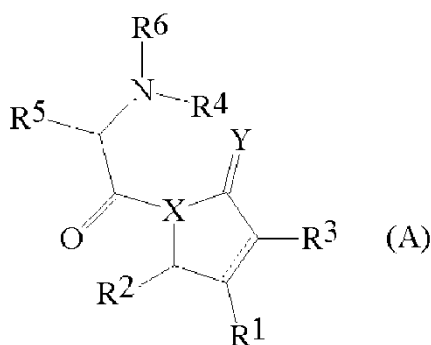


12'. El compuesto de la declaración 1, o una sal del mismo, seleccionado de uno o más de los siguientes:



5

13'. Un procedimiento de modulación de la actividad de AR *in vitro*, comprendiendo el procedimiento administrar a una célula de mamífero un compuesto que tiene una estructura de fórmula A:



o una sal del mismo, en la que:

X es C o N;

Y es O o S;

5 R<sup>1</sup> es H, OH, J, OJ, SJ o NJJ', en el que J o J' es un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

10 R<sup>2</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

15 R<sup>3</sup> es H, OH, OG, SG, NGG' o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que G y G' son un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido y en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; y

20 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico aromático, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en los que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, OR, R, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

25 R<sup>5</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

----- es un enlace sencillo o un doble enlace.

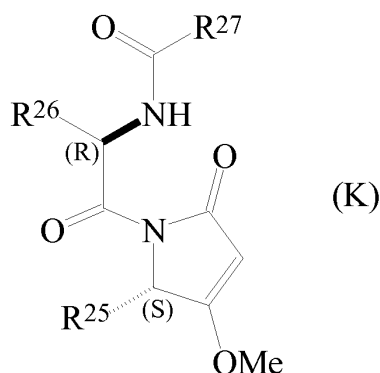
14'. Un compuesto de una cualquiera de las declaraciones 1-13, para su uso en modular la actividad del receptor de andrógenos (AR).

30 15'. Uso de un compuesto de una cualquiera de las declaraciones 1-13, para la preparación de un medicamento para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR).

16'. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las declaraciones 1-13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17'. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (K):





en la que:

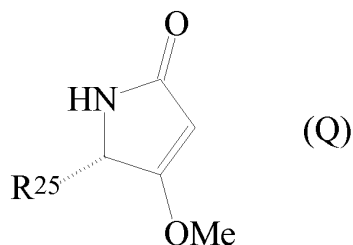
5  $R^{25}$  es H, una cadena lateral de aminoácido o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, COOR', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'<sub>2</sub>, R', OH, OR', F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR', NR'<sub>2</sub>, CN, SH, SR', SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R', SO<sub>2</sub>R', OSO<sub>3</sub>R' y NO<sub>2</sub> y en los que R' es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir, a condición de que R<sup>25</sup> no sea prolina o fenilalanina;

10  $R^{26}$  es H, una cadena lateral de aminoácido o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>, a condición de que R<sup>26</sup> no sea prolina o fenilalanina; y

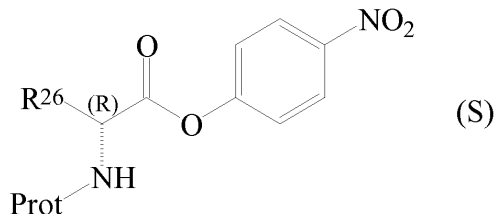
15  $R^{27}$  es un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>,

comprendiendo el procedimiento:

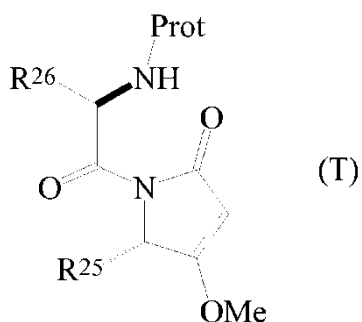
mezclar un compuesto de fórmula (Q):



en la que R<sup>25</sup> es según se definió anteriormente, con *n*-BuLi para formar una mezcla y hacer reaccionar la mezcla con un compuesto de fórmula (S):

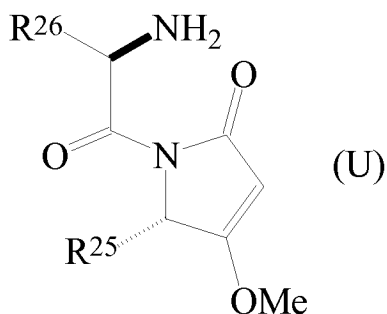


20 en la que R<sup>26</sup> es según se definió anteriormente y Prot es un grupo protector, para formar un compuesto de fórmula (T):



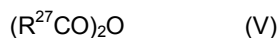
en la que R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup> y Prot son según se definieron anteriormente;

desproteger el compuesto de fórmula (T) para formar un compuesto de fórmula (U):



5 en la que R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son según se definieron anteriormente; y

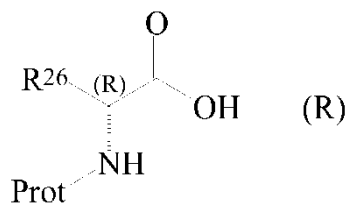
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (U) con un compuesto de fórmula (V):



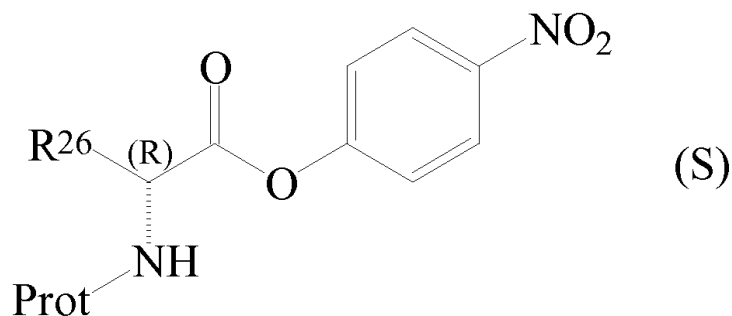
en la que R<sup>27</sup> es según se definió anteriormente, en piridina para formar el compuesto de fórmula (K).

10 18'. El procedimiento según la declaración 17 que comprende además:

mezclar, en cualquier orden, un compuesto de fórmula (R):

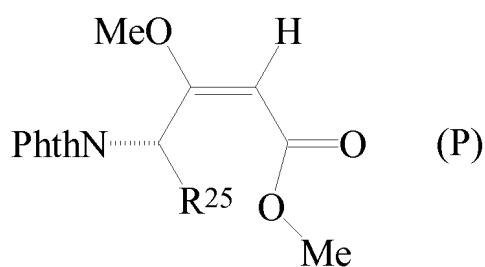


en la que R<sup>26</sup> y Prot son según se definen en la declaración 21, con *p*-nitrofenol y con un compuesto que contiene carbodiimida para formar el compuesto de fórmula (S):

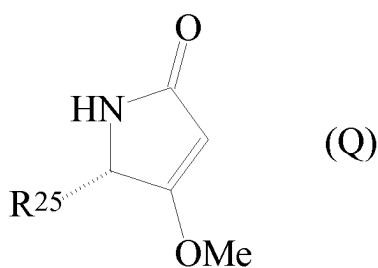


15 en la que R<sup>26</sup> y Prot son según se definen en la declaración 21.

19'. El procedimiento según la declaración 17 o 18 que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (P):

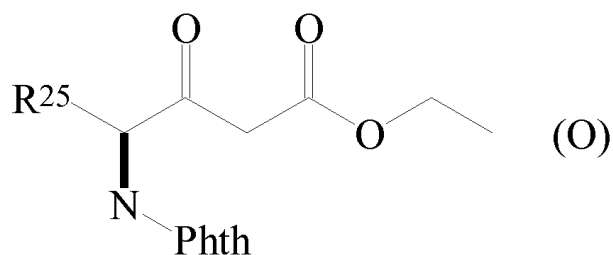


en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la declaración 17, con hidracina monohidratada en MeOH para formar el compuesto de fórmula (Q):

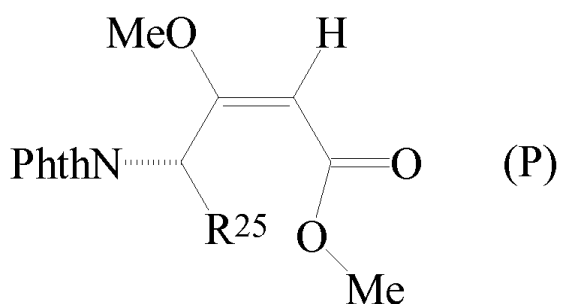


5 en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la declaración 17.

20'. El procedimiento según la declaración 19 que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (O):

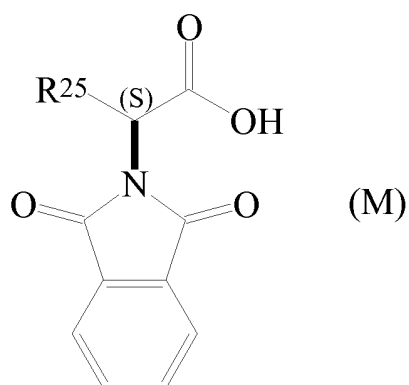


10 en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la declaración 17, con ortoformiato de trimetilo en presencia de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado como catalizador y en MeOH para formar el compuesto de fórmula (P):

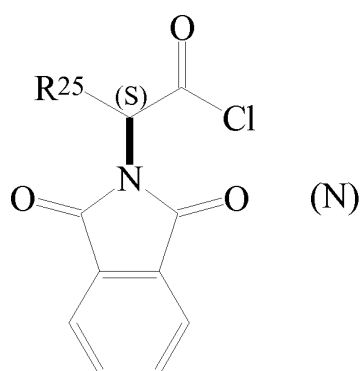


en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la declaración 17.

21'. El procedimiento según la declaración 20 que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (M):

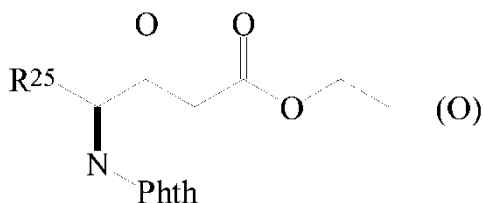


en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la declaración 17, con un agente de cloración para formar un compuesto de fórmula (N):



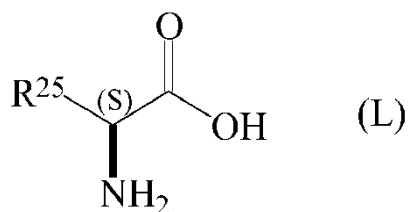
5 en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la declaración 17; y

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (N) con una suspensión, la suspensión formada mezclando malonato de monoetilo con un compuesto de alquil-litio, para formar el compuesto de fórmula (O):

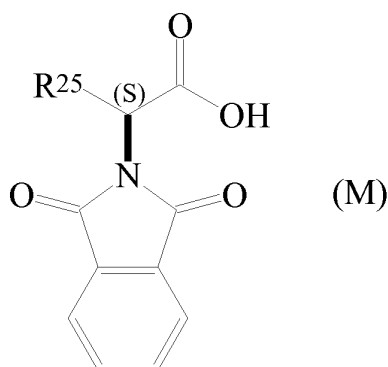


en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la declaración 17.

10 22'. El procedimiento según la declaración 21 que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (L):



en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la declaración 17, con *N*-carboxiftalimida en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (M):



en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la declaración 17.

23'. El compuesto de la declaración 1, en el que R<sup>2</sup> es H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional es uno o más halógenos.

24'. El compuesto de la declaración 1, en el que R<sup>5</sup> es H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional es uno o más halógenos.

25'. El compuesto de una cualquiera de las declaraciones 23 o 24, en la que the halógeno es cloro.

26'. El compuesto de la declaración 1, en el que R<sup>2</sup> es la cadena lateral de cualquier aminoácido que existe de forma natural o una variante sustituida del mismo, en el que la cadena lateral de aminoácido está seleccionada de las cadenas laterales alifáticas valina, leucina, isoleucina, o una versión de mono-, di-, o tri-halógeno-metilo de las cadenas laterales de valina, leucina o isoleucina.

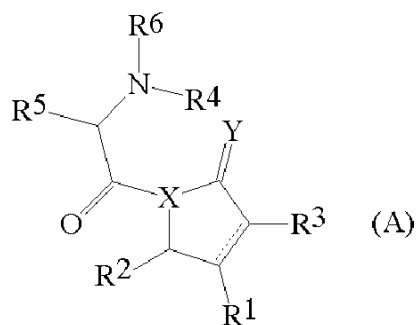
27'. El compuesto de la declaración 1, en el que R<sup>5</sup> es la cadena lateral de cualquier aminoácido que existe de forma natural o una variante sustituida del mismo, en el que la cadena lateral de aminoácido está seleccionada de las cadenas laterales alifáticas valina, leucina, isoleucina, o una versión de mono-, di-, o tri-halógeno-metilo de las cadenas laterales de valina, leucina o isoleucina.

28'. El compuesto según la declaración 14, en el que la modulación de la actividad de AR es para la prevención o el tratamiento de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz o degeneración macular senil.

29'. El compuesto según la declaración 28, en el que la modulación de la actividad de AR es para la prevención o el tratamiento de cáncer de próstata.

30'. El compuesto según la declaración 29, en el que el cáncer de próstata es cáncer de próstata independiente de andrógenos; o en el que el cáncer de próstata es cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

La memoria descriptiva describe un compuesto que tiene una estructura de fórmula A:



o una sal del mismo, en la que: X puede ser C o N; Y puede ser O o S;

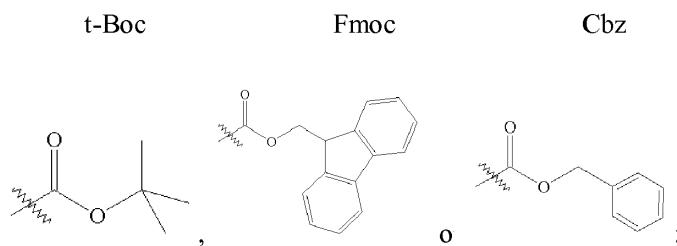
R<sup>1</sup> puede ser H, OH, J, OJ, SJ o NJJ', en el que J o J' pueden ser un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático o parcialmente aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH,

COOR, CONH<sub>2</sub>, CONHR, CONR<sub>2</sub>, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

5 R<sup>2</sup> puede ser H o una cadena lateral de aminoácido, salvo prolina y fenilalanina, o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, COOR, CONH<sub>2</sub>, CONHR, CONR<sub>2</sub>, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

10 R<sup>3</sup> puede ser H, OH, OG, SG, NGG' o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, o cíclico aromático o parcialmente aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que G y G' pueden ser un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático o parcialmente aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido y en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, COOR, CONH<sub>2</sub>, CONHR, CONR<sub>2</sub>, R, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>, en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sin sustituir; y

15 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: H o una cadena lateral de aminoácido, salvo prolina y fenilalanina, o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico aromático o parcialmente aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, OR, R, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sin sustituir, a condición de que ambos de R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> no sean H y a condición de que ninguno de R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> sea:



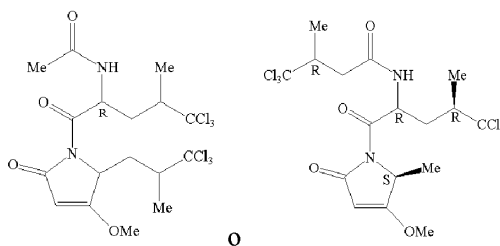
20

y

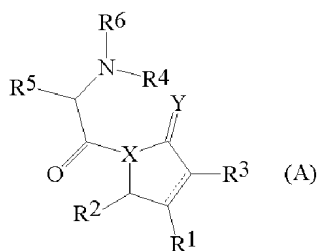
25 R<sup>5</sup> puede ser H o una cadena lateral de aminoácido, salvo prolina y fenilalanina, o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

----- puede ser un enlace sencillo o un doble enlace;

y a condición de que el compuesto no sea:



La memoria descriptiva describe adicionalmente un compuesto que tiene una estructura de fórmula A:



30

o una sal del mismo, en la que: X puede ser C o N; Y puede ser O o S;

R<sup>1</sup> puede ser H, OH, J o OJ, en el que J puede ser un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

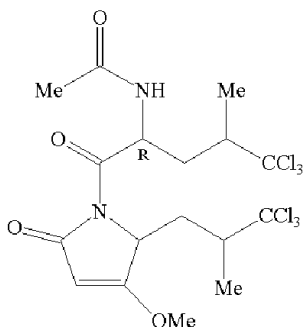
R<sup>2</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

R<sup>3</sup> puede ser H, OH o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; y

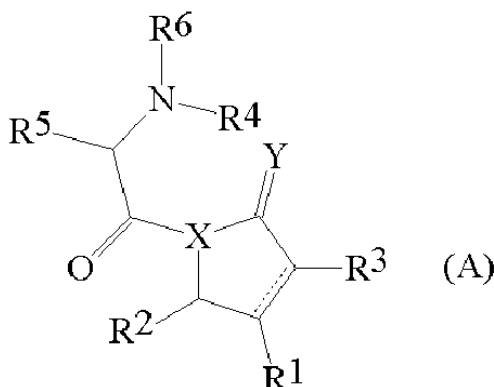
R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en los que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub> y en los que un carbono del alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un O, a condición de que ambos de R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> no sean H y a condición de que ninguno de R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> sea: t-Boc; Fmoc; y Cbz (como se describe en el presente documento); y

R<sup>5</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

----- puede ser un enlace sencillo o un doble enlace; y a condición de que el compuesto no sea:



La memoria descriptiva describe adicionalmente un compuesto que tiene una estructura de fórmula A:



25

o una sal del mismo, en la que: X puede ser C o N; Y puede ser O o S;

R<sup>1</sup> puede ser H, OH, J o OJ, en el que J puede ser un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR,

NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

5 R<sup>2</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

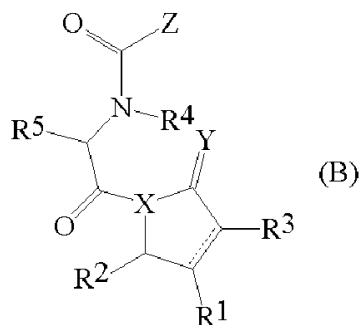
R<sup>3</sup> puede ser H, OH o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; y

10 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H o COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, a condición de que ambos de R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> no sean H;

R<sup>5</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; y

15 ----- puede ser un enlace sencillo o un doble enlace.

Según la invención, se proporciona un compuesto que tiene una estructura de fórmula B:



o una sal del mismo, en la que: X puede ser N; Y puede ser O;

20 R<sup>1</sup> puede ser H, OH, J, OJ, SJ o NJJ', en el que J o J' puede ser un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

25 R<sup>2</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

30 R<sup>3</sup> puede ser H, OH, OG, SG, NGG' o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que G y G' son un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido y en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

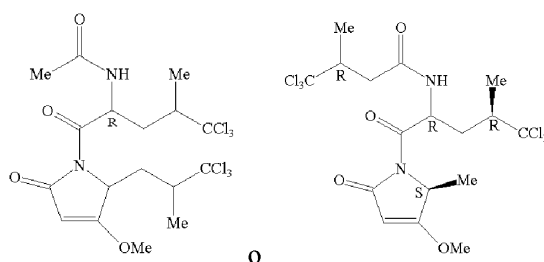
R<sup>4</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y NH<sub>2</sub>;

35 R<sup>5</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

Z puede ser un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

----- puede ser un enlace sencillo o un doble enlace; y a condición de que el compuesto no sea:





5  $R^3$  puede ser H, OH, OG, o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que G puede ser un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado y en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I,  $NH_2$ , CN, SH,  $SO_3H$  y  $NO_2$ . Alternativamente,  $R^3$  puede ser H, OH, OBU, OPr, OEt o OMe. Alternativamente,  $R^3$  puede ser H.

10  $R^1$  puede ser H, OH, J o OJ, en el que J puede ser un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I,  $NH_2$  y  $NO_2$ . Alternativamente,  $R^1$  puede ser H, OH, J o OJ, en el que J puede ser un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I y  $NH_2$ .  $R^1$  también puede ser H, OH, OBU, OPr, OEt, OMe, Bu, Pr, Et o Me. Alternativamente,  $R^1$  puede ser H, OH, J o OJ, en el que J puede ser un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y  $NH_2$ .  $R^1$  también puede ser H, OH, OBU, OPr, OEt o OMe.  $R^1$  puede ser OMe.

----- puede ser un doble enlace.

20  $R^2$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I,  $NH_2$  y  $NO_2$ . Alternativamente,  $R^2$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y  $NH_2$ . Alternativamente,  $R^2$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede ser uno o más halógenos. Alternativamente,  $R^2$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede ser uno o más restos Cl.

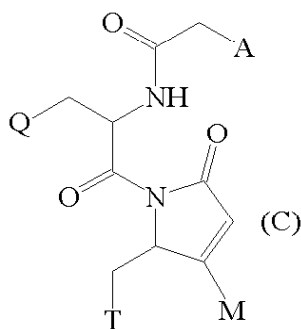
30  $R^4$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y  $NH_2$ . Alternativamente,  $R^4$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más halógenos. Alternativamente,  $R^4$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede ser uno o más halógenos. Alternativamente,  $R^4$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede ser uno o más restos Cl.

35  $R^5$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I,  $NH_2$ ,  $SO_3H$  y  $NO_2$ . Alternativamente,  $R^5$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y  $NH_2$ . Alternativamente,  $R^5$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede ser uno o más halógenos. Alternativamente,  $R^5$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede ser uno o más restos Cl.

X puede ser N. Y puede ser O.

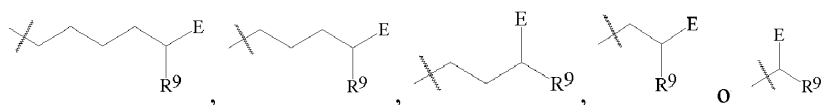
45 Z puede ser un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br e I. Alternativamente, Z puede ser un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: F, Cl, Br e I.

Según otra realización, se proporciona un compuesto que tiene una estructura de fórmula C:



o una sal del mismo, en la que; A puede ser Bu, Pr, Et o Me; M puede ser H, OH, OBU, OPr, OEt, OMe, Bu, Pr, Et o Me;

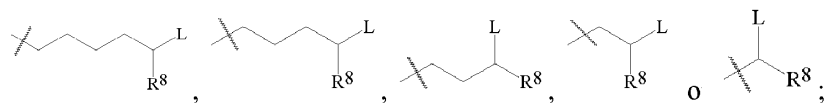
T puede ser



5

E puede ser Bu, Pr, Et o Me;

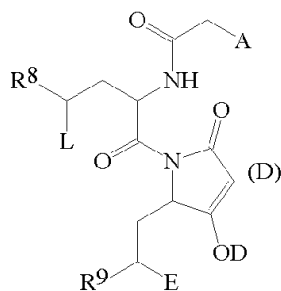
Q puede ser



10

L puede ser Bu, Pr, Et o Me; R<sup>8</sup> puede ser Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me; y R<sup>9</sup> puede ser Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me; y en el que; A, T, E, Q y L están opcionalmente sustituidos, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>.

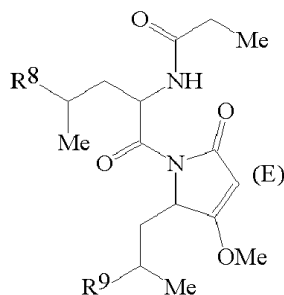
Según otra realización, se proporciona un compuesto que tiene una estructura de fórmula D:



15

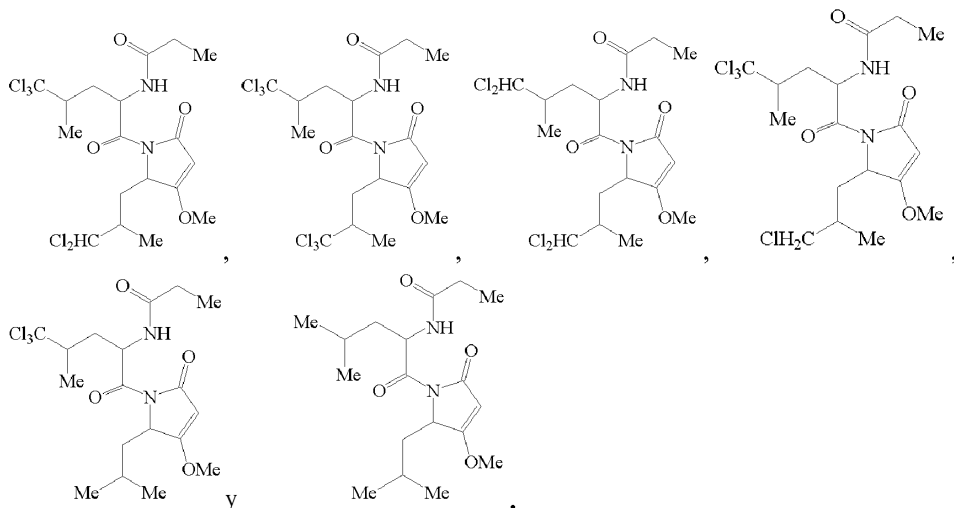
o una sal del mismo, en la que A puede ser Bu, Pr, Et o Me; D puede ser Bu, Pr, Et o Me; E puede ser Bu, Pr, Et o Me; L puede ser Bu, Pr, Et o Me; R<sup>8</sup> puede ser Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me; y R<sup>9</sup> puede ser Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me.

Según otra realización, se proporciona un compuesto que tiene una estructura de fórmula E:



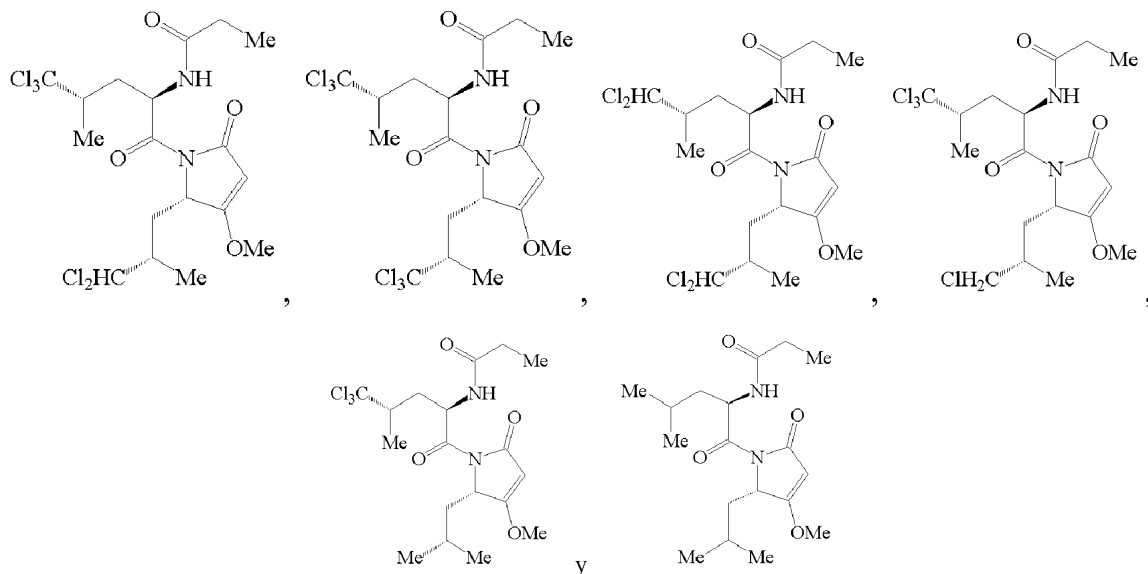
o una sal del mismo, en la que R<sup>8</sup> puede ser Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Et o Me; y R<sup>9</sup> puede ser Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Et o Me.

Según otra realización, se proporciona un compuesto o una sal del mismo, seleccionado de uno o más de los siguientes:

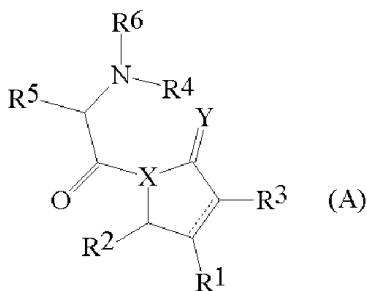


5

Según otra realización, se proporciona un compuesto o una sal del mismo, seleccionado de uno o más de los siguientes:



10 La memoria descriptiva describe adicionalmente un procedimiento de modulación de la actividad de AR, incluyendo el procedimiento administrar a una célula de mamífero un compuesto que tiene una estructura de fórmula A:



o una sal del mismo, en la que: X puede ser C o N; Y puede ser O o S;

- 5 R<sup>1</sup> puede ser H, OH, J, OJ, SJ o NJJ', en el que J o J' puede ser un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;
- 10 R<sup>2</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;
- 15 R<sup>3</sup> puede ser H, OH, OG, SG, NGG' o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que G y G' son un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido y en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;
- 15 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico aromático, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, OR, R, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;
- 20 R<sup>5</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; y

----- puede ser un enlace sencillo o un doble enlace.

- 25 Alternativamente, el compuesto para su uso en los procedimientos/ usos descritos en el presente documento puede tener la estructura de una cualquiera de las fórmulas B-E como se describen en el presente documento.

30 Según otra realización, se proporciona un uso de un compuesto como se expone en el presente documento para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR). Alternativamente, el uso puede ser para la preparación de un medicamento para modular el receptor de andrógenos (AR). Alternativamente, el uso puede ser para el tratamiento de o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular senil. La indicación puede ser cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata independiente de andrógenos. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

35 Según otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de una cualquiera de las fórmulas B, C, D, E como se exponen anteriormente o cualquiera de los compuestos expuestos anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de los compuestos anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Según otra realización, se proporciona un procedimiento de cribado para compuestos moduladores del receptor de andrógenos, en el que los compuestos cribados se seleccionan de los compuestos descritos en el presente documento.

Según otra realización, se proporciona uno o más de los compuestos descritos en el presente documento para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR).

45 Los compuestos descritos en el presente documento pretenden incluir todas las mezclas racémicas y todos los enantiómeros individuales o combinaciones de los mismos, tanto si están como si no representados en el presente documento. Un sustituyente opcional puede ser halógeno. R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> puede ser la cadena lateral de cualquier aminoácido que existe de forma natural o una variante sustituida del mismo. Alternativamente, R<sub>2</sub> no es prolina o fenilalanina. Alternativamente, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> no son prolina o fenilalanina. Alternativamente, R<sub>5</sub> no es prolina. La cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales alifáticas valina, leucina, isoleucina o una versión de mono-, di-, o tri-halógeno-metilo de las cadenas laterales de valina, leucina o isoleucina. La cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales hidrófobas alanina, valina, leucina, isoleucina, triptófano, metionina, cisteína y glicina. Alternativamente, la cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales hidrófilas asparagina, glutamina, serina, treonina y tirosina. Alternativamente, la cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales básicas lisina, arginina e histidina. Alternativamente, la cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales básicas aspartato y glutamato. Alternativamente, la cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de cualquiera de las cadenas laterales

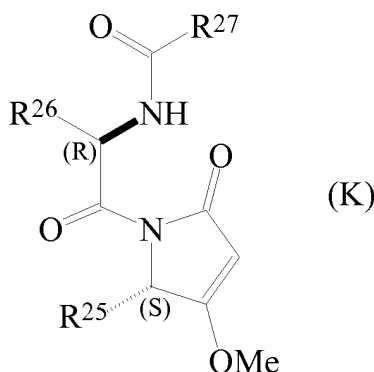
50

55

enumeradas en el presente documento o versiones mono-, di-, o trihalogenadas de las mismas. El halógeno puede ser F, Cl, Br o I. Alternativamente, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> puede ser un acilo de uno a diez carbonos sustituido o sin sustituir tal como acetilo, propionilo, butanoilo o pentanoilo.

- 5 La célula de mamífero puede ser una célula humana. La actividad de AR moduladora puede ser para inhibir la actividad del dominio del extremo N de AR. La actividad de AR moduladora puede ser para inhibir la actividad del dominio del extremo N de AR (NTD). La modulación puede ser *in vivo*. La actividad de AR moduladora puede ser para el tratamiento de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular senil. La indicación puede ser cáncer de próstata. El
- 10 El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata independiente de andrógenos. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

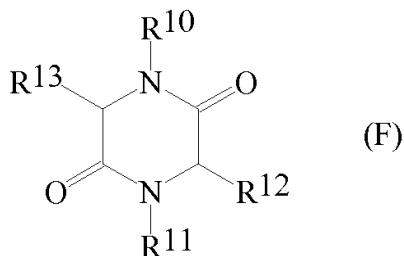
Según otra realización, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (K):



en la que:

- 15 R<sup>25</sup> puede ser H o una cadena lateral de aminoácido, salvo prolina y fenilalanina, o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, COOR', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'<sub>2</sub>, R', OH, OR', F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR', NR'<sub>2</sub>, CN, SH, SR', SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R', SO<sub>2</sub>R', OSO<sub>3</sub>R' y NO<sub>2</sub> y en los que R' puede ser a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;
- 20 R<sup>26</sup> puede ser H o una cadena lateral de aminoácido, salvo prolina y fenilalanina, o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; y
- 25 R<sup>27</sup> puede ser un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>.

Según otra realización, se proporciona un uso de un compuesto de fórmula (F):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR), en la que:

- 30 R<sup>10</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, R<sup>14</sup>, OH, OR<sup>14</sup>, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>14</sup>, NR<sup>14</sup><sub>2</sub>, CN, SH, SR<sup>14</sup>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>14</sup> y NO<sub>2</sub> y en los que R<sup>14</sup> puede ser un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal sin sustituir, ramificado, o cíclico, saturado o insaturado;
- 35 R<sup>11</sup> puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH,



que son independientemente N, S u O, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente N, S u O, o alcoxi C<sub>1-10</sub>, en el que cada uno de alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>3-10</sub>, cicloalquino C<sub>3-10</sub>, acilo C<sub>1-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-9</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, aril C<sub>6-8</sub>-alqueno C<sub>2-4</sub>, aril C<sub>6-8</sub>-alquino C<sub>2-4</sub>, un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente N, S u O, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente N, S u O, o alcoxi C<sub>1-10</sub> está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de los cuales puede ser independientemente oxo, COOH, R<sup>17</sup>, OH, OR<sup>17</sup>, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>17</sup>, NR<sup>17</sup><sub>2</sub>, CN, SH, SR<sup>17</sup>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>17</sup> o NO<sub>2</sub>, en los que R<sup>17</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>3-10</sub>, cicloalquino C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-9</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, aril C<sub>6-8</sub>-alqueno C<sub>2-4</sub>, aril C<sub>6-8</sub>-alquino C<sub>2-4</sub>, un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente N, S u O, o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente N, S u O.

En una realización, R<sup>10</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, H o alquilo C<sub>1-10</sub> sin sustituir. En otra realización, R<sup>10</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, Me.

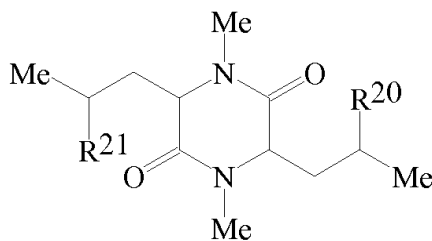
En una realización, R<sup>11</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, H o alquilo C<sub>1-10</sub> sin sustituir. En otra realización, R<sup>11</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, Me.

En otra realización, R<sup>12</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, H, alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub>, en el que cada uno de alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub> está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de los cuales puede ser independientemente oxo, COOH, R<sup>16</sup>, OH, OR<sup>16</sup>, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>16</sup>, NR<sup>16</sup><sub>2</sub>, CN, SH, SR<sup>16</sup>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R<sup>16</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>16</sup> o NO<sub>2</sub>, en los que R<sup>16</sup> puede ser alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>3-10</sub>, cicloalquino C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-9</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, aril C<sub>6-8</sub>-alqueno C<sub>2-4</sub>, aril C<sub>6-8</sub>-alquino C<sub>2-4</sub>, un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente N, S u O, o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente N, S u O. En otra realización, R<sup>12</sup> puede ser la cadena lateral de cualquier aminoácido que existe de forma natural o una variante sustituida del mismo. La cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales alifáticas valina, leucina, isoleucina o una versión de mono-, di-, o tri-halógeno-metilo de las cadenas laterales de valina, leucina o isoleucina. La cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales hidrófobas alanina, valina, leucina, isoleucina, triptófano, metionina, cisteína y glicina. La cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales hidrófilas asparagina, glutamina, serina, treonina y tirosina. Alternativamente, la cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales básicas lisina, arginina e histidina. Alternativamente, la cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales básicas aspartato y glutamato. Alternativamente, la cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de cualquiera de las cadenas laterales enumeradas en el presente documento o versiones mono-, di-, o tri- halogenadas de las mismas. El halógeno puede ser F, Cl, Br o I. En otra realización, R<sup>12</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, una cadena lateral de valina, leucina, isoleucina o una variante sustituida de la misma. En otra realización, R<sup>12</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, una variante de mono-, di- o halógeno-metilo de la cadena lateral de valina, leucina o isoleucina. En otra realización más, R<sup>12</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CR<sup>18</sup><sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHR<sup>18</sup>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CR<sup>18</sup><sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>)CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; -CH<sub>2</sub>-CH(CR<sup>18</sup><sub>3</sub>)CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>)CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>)CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CR<sup>18</sup><sub>3</sub>)CR<sup>18</sup><sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>)CR<sup>18</sup><sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>)CR<sup>18</sup><sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CR<sup>18</sup><sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>)CH<sub>3</sub>; -CH(CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; -CH(CHR<sup>18</sup><sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; -CH(CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; -CH(CH<sup>18</sup><sub>2</sub>)CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>; -CH(CH<sup>18</sup><sub>3</sub>)CR<sup>18</sup><sub>3</sub>; -CH(CH<sup>18</sup><sub>3</sub>)CR<sup>18</sup><sub>3</sub>; -CH(CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>)CR<sup>18</sup><sub>3</sub>; -CH(CH<sup>18</sup><sub>2</sub>)CR<sup>18</sup><sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sup>18</sup><sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CR<sup>18</sup><sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>)CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CR<sup>18</sup><sub>3</sub>)CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>)CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>)CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CR<sup>18</sup><sub>3</sub>)CR<sup>18</sup><sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHR<sup>18</sup><sub>2</sub>)CR<sup>18</sup><sub>3</sub>; o -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>18</sup>)CR<sup>18</sup><sub>3</sub>, en los que R<sup>18</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, F, Cl, Br o I. En una realización, R<sup>18</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, Cl. En otra realización más, R<sup>12</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, -CH<sub>2</sub>-CH(CCl<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>-CH(CHCl<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>. Alternativamente, R<sup>12</sup> puede ser un acilo de uno a diez carbonos sustituido o sin sustituir tal como acetilo, propionilo, butanoilo o pentanoilo.

En otra realización, R<sup>13</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, H, alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub>, en el que cada uno de alquilo C<sub>1-10</sub> o alqueno C<sub>2-10</sub> está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de los cuales puede ser independientemente oxo, COOH, R<sup>17</sup>, OH, OR<sup>17</sup>, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>17</sup>, NR<sup>17</sup><sub>2</sub>, CN, SH, SR<sup>17</sup>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R<sup>17</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>17</sup> o NO<sub>2</sub>, en los que R<sup>17</sup> puede ser alquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>3-10</sub>, cicloalquino C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, aril C<sub>6-9</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, aril C<sub>6-8</sub>-alqueno C<sub>2-4</sub>, aril C<sub>6-8</sub>-alquino C<sub>2-4</sub>, un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente N, S u O, o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente N, S u O. En otra realización, R<sup>13</sup> puede ser la cadena lateral de cualquier aminoácido que existe de forma natural o una variante sustituida del mismo. La cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales alifáticas valina, leucina, isoleucina o una versión de mono-, di-, o tri-halógeno-metilo de las cadenas laterales de valina, leucina o isoleucina. La cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales hidrófobas alanina, valina, leucina, isoleucina, triptófano,

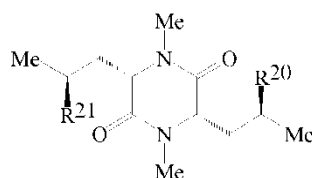
metionina, cisteína y glicina. La cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales hidrófilas asparagina, glutamina, serina, treonina y tirosina. Alternativamente, la cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales básicas lisina, arginina e histidina. Alternativamente, la cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de las cadenas laterales básicas aspartato y glutamato. Alternativamente, la cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de cualquiera de las cadenas laterales enumeradas en el presente documento o versiones mono-, di-, o tri- halogenadas de las mismas. El halógeno puede ser F, Cl, Br o I. En otra realización más, R<sup>13</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, una variante de mono-, di- o halógeno-metilo de la cadena lateral de valina, leucina o isoleucina. En una realización, R<sup>13</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>; -CH<sub>2</sub>-CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CR<sup>19</sup><sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CR<sup>19</sup><sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CR<sup>19</sup><sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CH<sub>3</sub>; -CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>; -CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>; -CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>; -CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>; -CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>; -CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>; -CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CR<sup>19</sup><sub>3</sub>; -CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CR<sup>19</sup><sub>3</sub>; -CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CR<sup>19</sup><sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CR<sup>19</sup><sub>3</sub>)CR<sup>19</sup><sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHR<sup>19</sup><sub>2</sub>)CR<sup>19</sup><sub>3</sub>; o -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>R<sup>19</sup>)CR<sup>19</sup><sub>3</sub>, en los que R<sup>19</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, F, Cl, Br o I. En una realización, R<sup>19</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, Cl. En otra realización, R<sup>13</sup> puede ser, por ejemplo y sin limitación, -CH<sub>2</sub>-CH(CCl<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>-CH(CHCl<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>. Alternativamente, R<sup>13</sup> puede ser un acilo de uno a diez carbonos sustituido o sin sustituir tal como acetilo, propionilo, butanoilo o pentanoilo.

La memoria descriptiva también describe un uso del compuesto de fórmula:



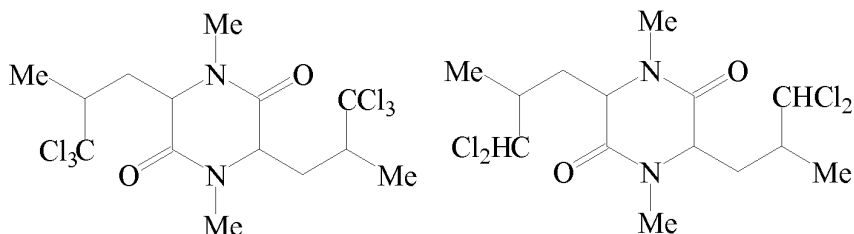
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR), en el que cada uno de R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> puede ser independientemente, por ejemplo y sin limitación, CCl<sub>3</sub> o CHCl<sub>2</sub>.

25 La memoria descriptiva también describe un uso del compuesto de fórmula:



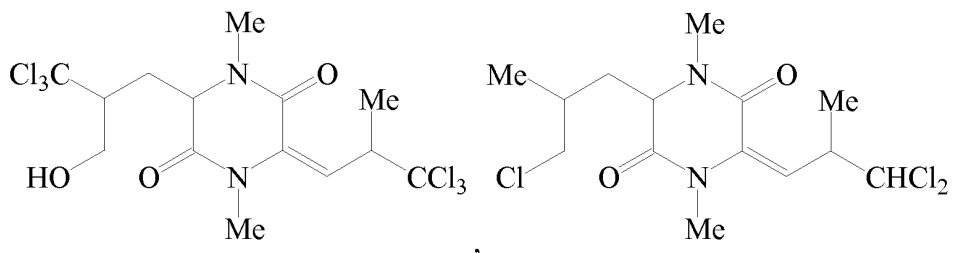
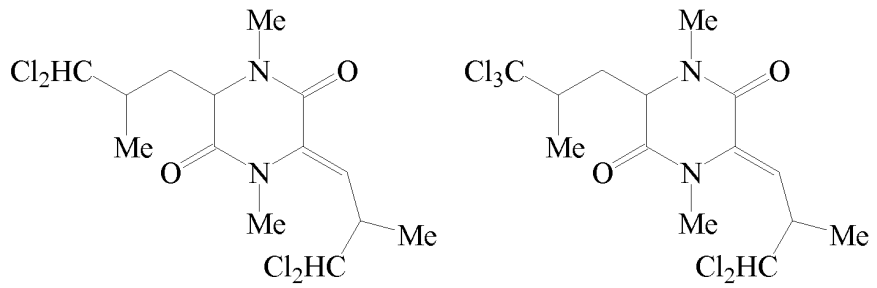
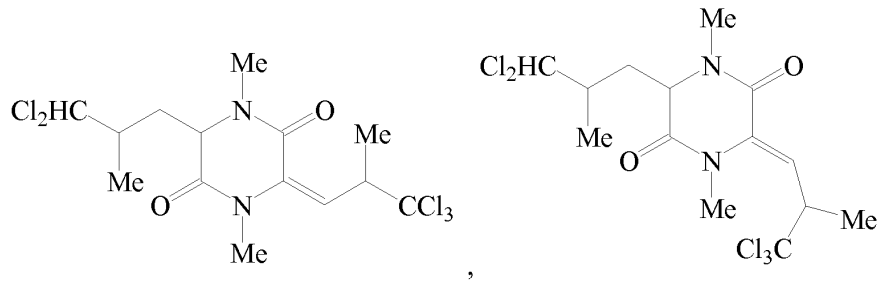
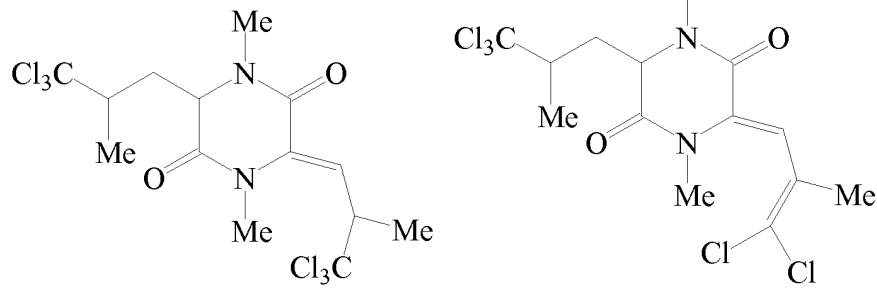
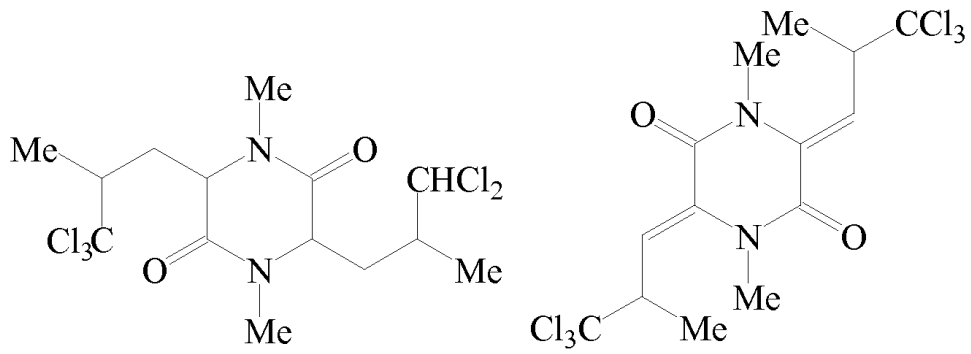
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR), en el que cada uno de R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> puede ser independientemente, por ejemplo y sin limitación, CCl<sub>3</sub> o CHCl<sub>2</sub>.

La memoria descriptiva describe adicionalmente un uso del compuesto de fórmula:

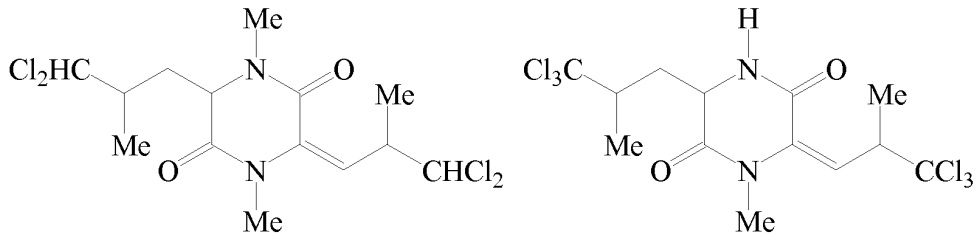


30

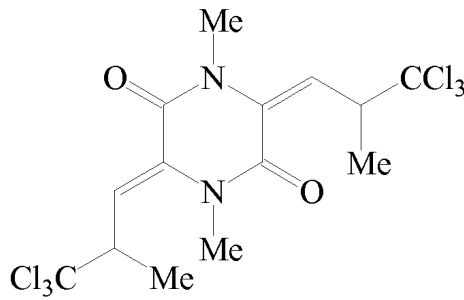




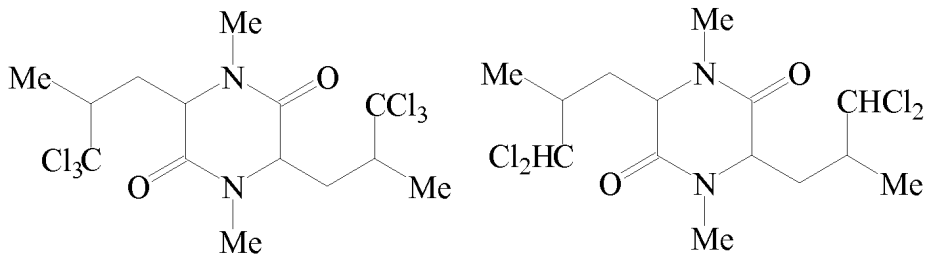
5



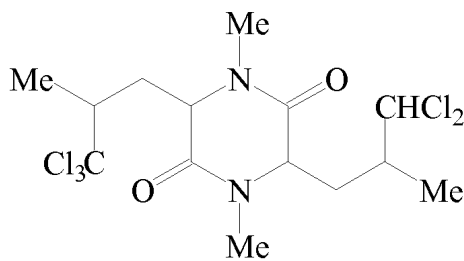
o



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR). La memoria descriptiva describe adicionalmente un uso del compuesto de fórmula:

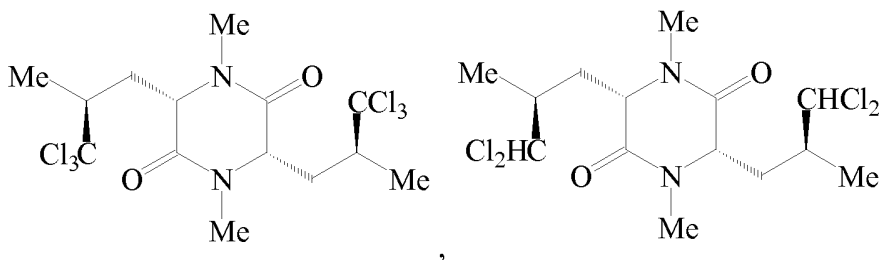


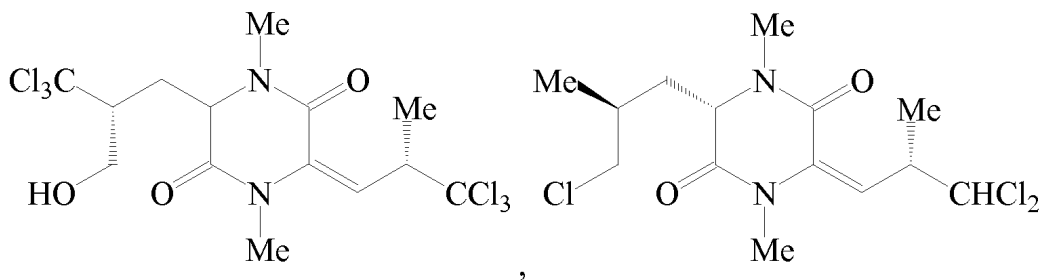
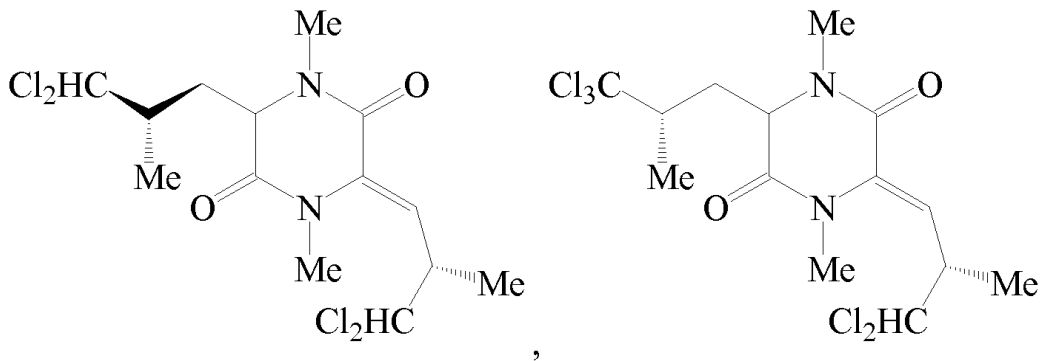
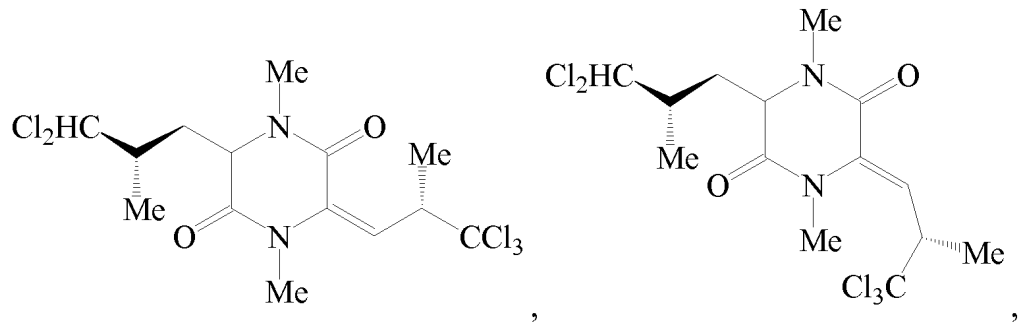
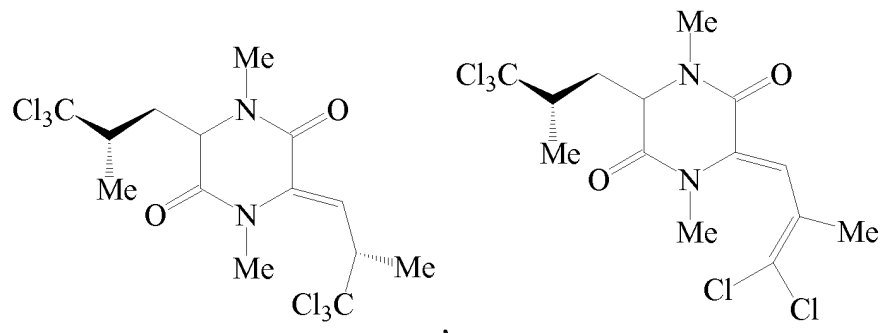
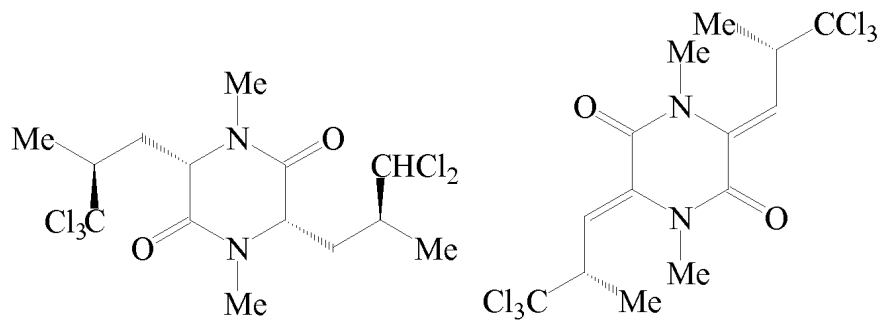
o

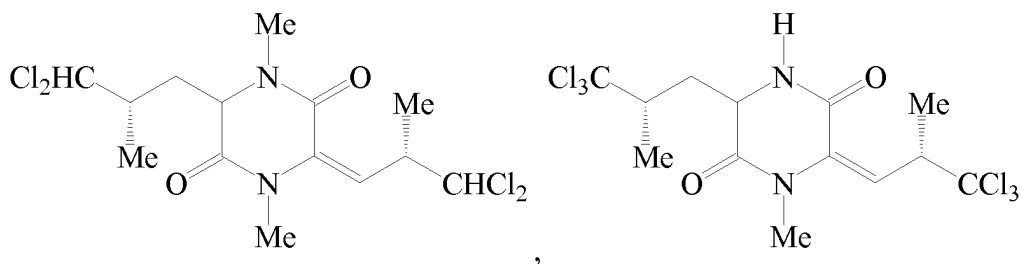


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR).

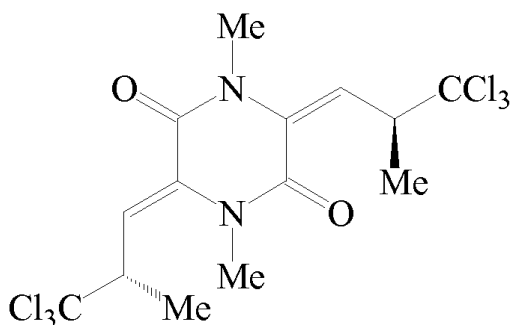
La memoria descriptiva describe adicionalmente un uso del compuesto de fórmula:



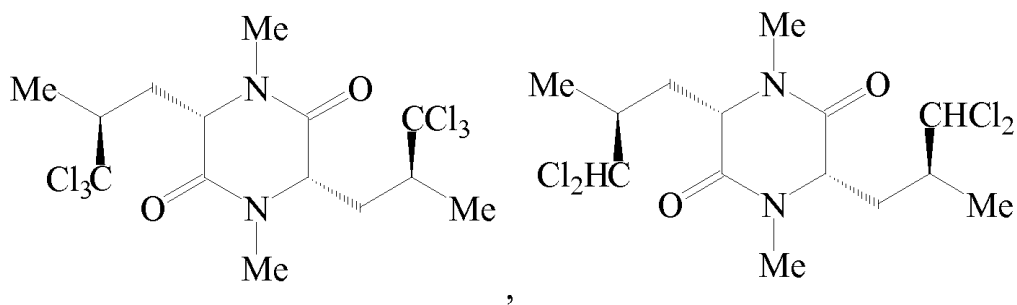




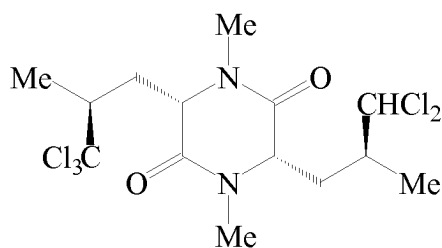
o



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR). La memoria descriptiva describe adicionalmente un uso del compuesto de fórmula:



o



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR).

- 15 Según otra realización, se proporciona un uso de un compuesto como se expone anteriormente para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR). Alternativamente, el uso puede ser para la preparación de un medicamento para modular el receptor de andrógenos (AR). Alternativamente, el uso puede ser para el tratamiento de o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular senil. La indicación puede ser cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata independiente de andrógenos. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

La memoria descriptiva también describe un procedimiento de modulación de la actividad de AR, incluyendo el procedimiento administrar a una célula de mamífero un compuesto como se expone anteriormente o una sal del mismo.

5 Según otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se expone anteriormente o cualquiera de los compuestos expuestos en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

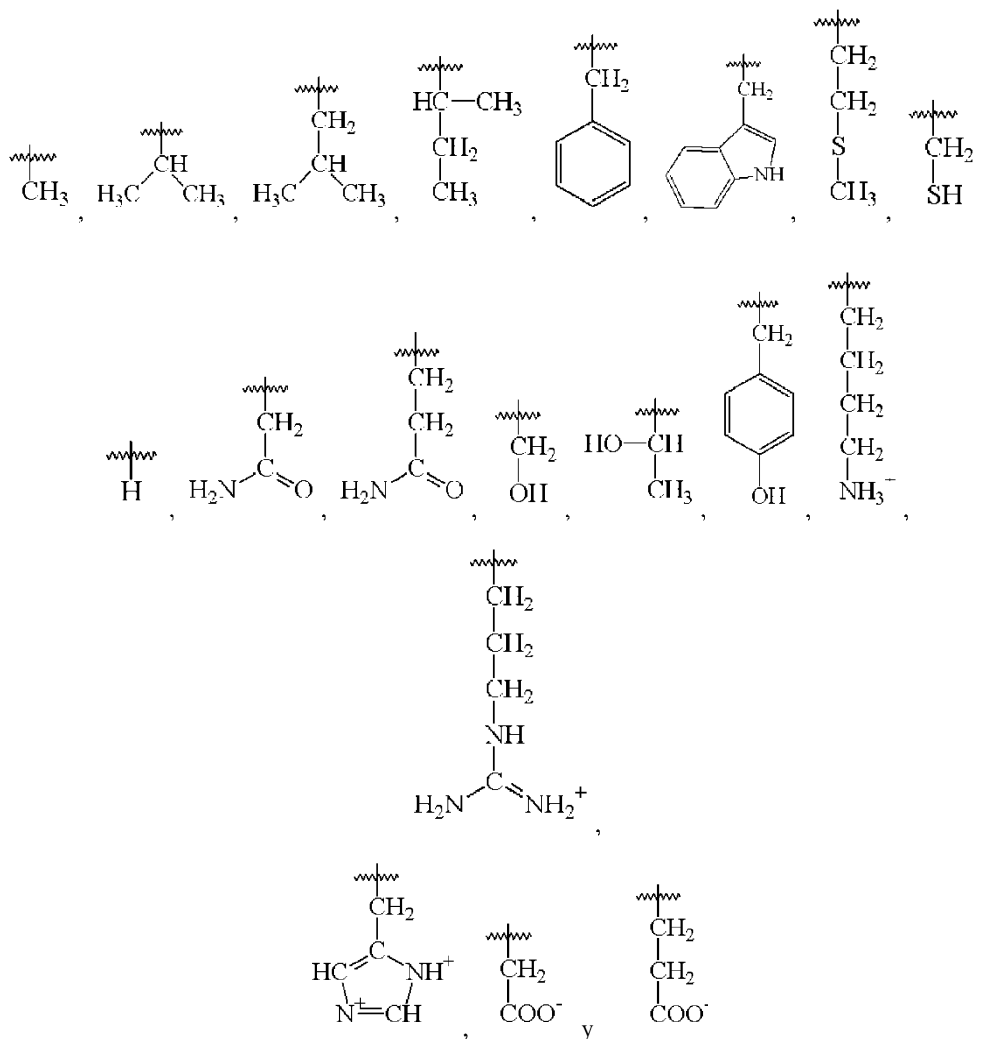
Según otra realización, se proporciona un procedimiento de cribado para compuestos moduladores del receptor de andrógenos, en el que los compuestos cribados se seleccionan de los compuestos descritos en el presente documento.

10 Según otra realización, se proporciona uno o más de los compuestos descritos en el presente documento para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR).

Los compuestos descritos en el presente documento pretenden incluir todas las mezclas racémicas y todos los enantiómeros individuales o combinaciones de los mismos, tanto si están como si no representados en el presente documento.

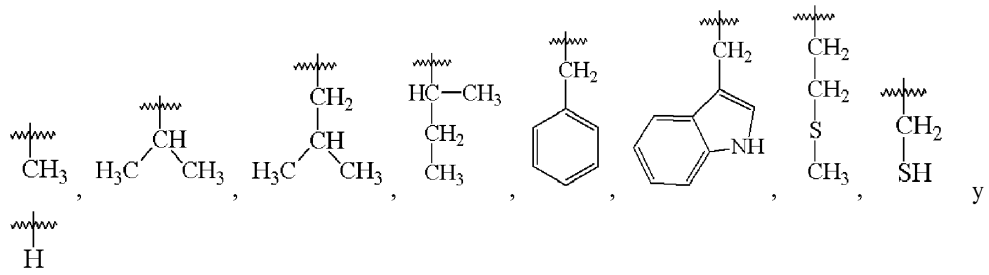
15 La cadena lateral de aminoácido puede seleccionarse de uno o más de los siguientes o una o más de las siguientes agrupaciones de cadenas laterales:

Cadenas laterales de aminoácido (excluyendo prolina)

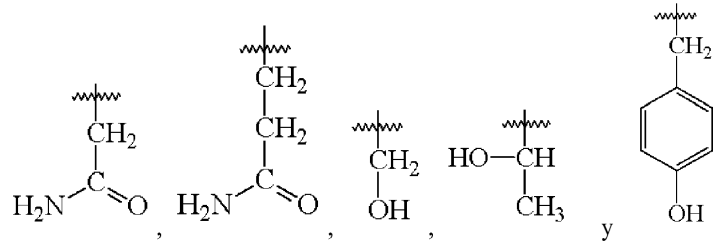


20

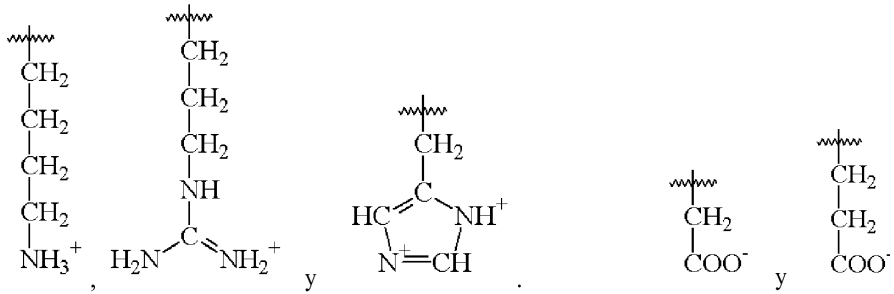
Cadenas laterales de aminoácido hidrófobas (no polares) excluyendo prolina



Cadenas laterales de aminoácido hidrófilas (polares)

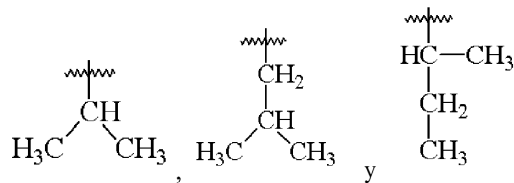


Cadenas laterales de aminoácido básicas Cadenas laterales de aminoácido ácidas

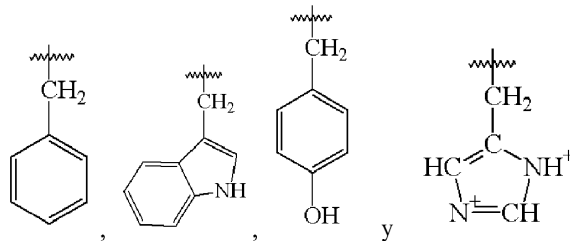


5

Cadenas laterales de aminoácido alifáticas

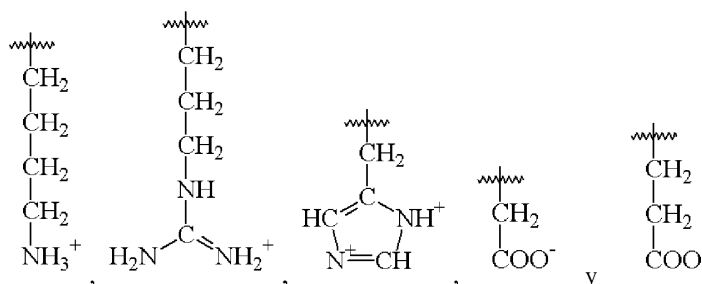


Cadenas laterales de aminoácido aromáticas



10

Cadenas laterales de aminoácido cargadas



## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- Figura 1A** muestra una imagen de CLIPR de la actividad de luciferasa en lisados de células LNCaP establemente transfectadas con ARR3-luc y tratadas con R1881 y extractos marinos (10 ug/ml) durante 48 h. Todos los pocillos se trataron con R1881 (1 nM) y los extractos se añadieron por triplicado a través de las filas (4 extractos por fila). Los pocillos recuadrados representan 06-80 (por triplicado) sobre esta placa y muestran más del 90 % de inhibición.
- Figura 1B** muestra micrografías de la morfología de células LNCaP tratadas con el compuesto aislado activo de 06-80 llamado CB3.1 (10 µg/ml) o R1881 (1 nM) y DMSO (vehículo para compuestos) durante 48 h y visualizadas con ayuda de un microscopio invertido.
- Figura 2A-C** muestra que CB3.1 (5 µg/ml) inhibió la actividad de ARE-luciferasa pero NO inhibió la actividad de GRE-luciferasa o la actividad de PRE-luciferasa en células LNCaP que se transfectaron con vectores de expresión para GR y PR y sus construcciones de gen indicador de relevancia (PSA-luc, GRE-luc o PRE-luc) y expuestas a su esteroide respectivo (10 nM, barras negras) durante 24 h. Las barras blancas representan sin esteroide (control de etanol), receptor de glucocorticoide (GR) y receptor de progesterona (PR).
- Figura 3A** muestra un gráfico de barras del bloqueo por sintokamida A de la transactivación inducida por FSK de NTD de AR. La sintokamida A (CB3.1) (5 µg/ml) se probó para su capacidad para inhibir el NTD de AR. Se co-transfectaron células LNCaP con el vector de expresión para Gal4DBD-AR<sub>1-558</sub> y el indicador de 5XGal4UAS-luciferasa complementario. La inducción de este indicador por FSK es una medida de la transactivación de la proteína de fusión Gal4DBD-AR<sub>1-558</sub> (Sadar 1999 J. Biol. Chem. 274, 7777-7783). R1881 no induce tales ensayos (se une al dominio de unión a ligando (LBD) de AR que no está presente en la quimera de Gal4DBD-AR<sub>1-558</sub>) y por lo tanto, no se usó.
- Figura 3B** muestra un gráfico de barras que ilustra el bloqueo por sintokamida A (CB3.1) de la proliferación dependiente de andrógenos de células LNCaP tratadas con bicalutamida (BIC, 10 µM) o CB3.1 (5 µg/ml) durante 1 h antes de la adición de R1881 (0,1 nM). Las células se recogieron y se midieron para la incorporación de BrdU después de 3 días de tratamiento con andrógeno. p=0,0001 entre CB3.1 más R1881 y solo tratadas con R1881.
- Figura 3C** muestra un gráfico de barras que ilustra el fallo de la sintokamida A (CB3.1) en bloquear la proliferación de células PC3. Se trataron células con vehículo (DMSO), CB3.1 (5 µg/ml) durante 1 día antes de la recogida y medición de la incorporación de BrdU. Las barras representan la media ± EEM (n=6).
- Figura 4** muestra un gráfico de barras que demuestra que las sintokamidas inhiben los niveles inducidos por andrógenos de ARNm de PSA en células LNCaP. Las células se pre-trataron durante 1 hora con bicalutamida (BIC, 10 µM) o 10 µM de cada uno de los compuestos (CB3.0 (disamida A), CB3.1 (sintokamida A) y CB4.0 (sintokamida B) en vehículo de DMSO) antes de la adición del andrógeno sintético R1881 (1 nM) y luego se incubaron durante 16 horas adicionales antes de recogerlas y aislar el ARN total. Niveles de ARNm de PSA se midieron por PCR cuantitativa en tiempo real (qRT) y se normalizaron a niveles de ARNm de GAPDH (gen de mantenimiento). Barra blanca: sin R1881. Barras negras: R1881 (1 nM). MNE: expresión normalizada media. Se estableció DMSO (sin R1881) arbitrariamente a 1,0 para cada experimento individual. Las barras representan la media ± EE de 3 experimentos separados usando muestras técnicas triplicadas de cada experimento.
- Figura 5** muestra un gráfico de barras que demuestra que la inhibición de la inducción por R1881 de PSA (6,1)-luciferasa por las sintokamidas A, B, C y E y disimida A. Se sembraron células LNCaP (8x10<sup>4</sup> células por pocillo) en placas de 12 pocillos en RPMI libre de rojo de fenol complementado con 5 % de FBS y al día siguiente las células se transfectaron con plásmido indicador de PSA (6,1 kb)-luciferasa (0,5 µg/pocillo), pLuc (1 µg/pocillo) usando lipofectina a 2,5 µl por pocillo en RPMI libre de rojo de fenol libre de suero. 24 horas después de la transfección, las células se pre-trataron

durante 1 hora con bicalutamida (BIC, 10  $\mu\text{M}$ ), sintokamida no clorada (10  $\mu\text{M}$ ), o 5  $\mu\text{g/ml}$  de extracto de CB-0 o sintokamidas y disamida A antes de la adición de vehículo (DMSO) o R1881 (1 nM). Las células se recogieron 24 horas después y se analizaron para la actividad de luciferasa. Los datos se normalizan a proteína que se midió usando el ensayo de Bradford.

- 5 **Figura 6** muestra una evolución de tiempo que muestra el volumen de xenoinjertos de LNCaP en respuesta a la sintokamida A (CB3.1). CB3.1 redujo el tamaño de los tumores mientras que los tumores tratados con DMSO continuaron creciendo. Los animales se castraron 7 días antes de la 1ª inyección y el volumen del tumor se estableció al 100 %. Las inyecciones se hicieron cada 3 días a una dosis de 30 mg/kg de peso corporal cada 3 días. B. La fotografía es de un xenoinjerto de LNCaP recogidas representativo tratado con CB3.1. La barra negra representa 10 mm.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 Novedosos compuestos descritos en el presente documento incluyen las sintokamidas A (1) a E (5) que todas parecen estar relacionadas con una pequeña familia de péptidos clorados que han sido aislados de esponjas marinas [a) Kazlauskas, R. Murphy, P.T.; Wells, R.J.; Schoenholzer, P. Tetrahedron Lett. 1978, 4951-, b) Kazlauskas, R. Murphy, P.T.; Wells, R.J. Tetrahedron Lett. 1978, 4949-, c) Hofheinz, W.; Oberhansli, W.E. Helv. Chim. Acta 1977, 60, 660-, d) Erickson, K.; Wells, R. Aust. J. Chem. 1982, 35, 31-38, e) Unson, M.D.; Rose, C.B.; Faulkner, D.J.; Brinen, L.S.; Steiner, J.R.; Clardy, J. J. Org. Chem. 1993, 58, 6336-6343], nudibranchios [Fahey, S.J.; Garson, M.J. J. Chem. Ecol. 2002, 28, 1773-1785] y cianobacterias [Orjala, J.; Gerwick, W.H. J. Nat. Prod. 1996, 59, 427-430]. Además, la síntesis y modificaciones se describen en, por ejemplo, Willard et al, J. Org. Chem., 1984, 49, 3489-3493 y Brantley et al, Organic Letters, 1999, vol 1, No. 13, 2165-2167.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión “alquilo  $\text{C}_{x-y}$ ” o “alquilo  $\text{C}_x\text{-C}_y$ ” se usa como normalmente es entendida por una persona experta en la materia y frecuentemente se refiere a una entidad química que tiene un esqueleto de carbono o cadena de carbono principal que comprende un número de x a y (con todos los números enteros individuales dentro del intervalo incluidos, que incluye los números enteros x y y) de átomos de carbono. Por ejemplo, un “alquilo  $\text{C}_{1-10}$ ” es una entidad química que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomo(s) de carbono en su esqueleto de carbono o cadena principal.

25 Como se usa en el presente documento, el término “alquilo  $\text{C}_{x-y}$  cíclico” o “alquilo  $\text{C}_x\text{-C}_y$  cíclico” se usa como normalmente es entendido por una persona experta en la materia y frecuentemente se refiere a un compuesto o una entidad química en la que al menos una porción del esqueleto de carbono o cadena principal de la entidad química está unida de tal forma que forme un 'bucle', círculo o anillo de átomos que están unidos juntos. Los átomos no tienen que estar todos directamente unidos entre sí, sino que pueden estar directamente unidos a tan solo otros dos átomos en el 'bucle'. Ejemplos no limitantes de alquilos cíclicos incluyen benceno, tolueno, ciclopentano, bisfenol y 1-cloro-3-etilciclohexano.

30 Como se usa en el presente documento, el término “ramificado” se usa como normalmente es entendido por una persona experta en la materia y frecuentemente se refiere a una entidad química que comprende un esqueleto o cadena principal que se separa en más de una cadena contigua. Las porciones del esqueleto o cadena principal que se separan en más de una dirección pueden ser lineales, cíclicas o cualquier combinación de las mismas. Ejemplos no limitantes de un alquilo ramificado son terc-butilo e isopropilo.

35 Como se usa en el presente documento, el término “sin ramificar” se usa como normalmente es entendido por una persona experta en la materia y frecuentemente se refiere a una entidad química que comprende un esqueleto o cadena principal que no se separa en más de una cadena contigua. Ejemplos no limitantes de alquilos sin ramificar son metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

40 Como se usa en el presente documento, el término “sustituido” se usa como normalmente es entendido por una persona experta en la materia y frecuentemente se refiere a una entidad química que tiene un grupo químico sustituido con un grupo químico diferente que contiene uno o más heteroátomos. A menos que se especifique de otro modo, un alquilo sustituido es un alquilo en el que uno o más átomo(s) de hidrógeno está/n sustituido(s) con uno o más átomo(s) que no es/son hidrógeno(s). Por ejemplo, clorometilo es un ejemplo no limitante de un alquilo sustituido, más particularmente un ejemplo de un metilo sustituido. Aminoetilo es otro ejemplo no limitante de un alquilo sustituido, más particularmente es un etilo sustituido. Los grupos funcionales descritos en el presente documento pueden estar sustituidos con, por ejemplo y sin limitación, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituyentes.

45 Como se usa en el presente documento, el término “sin sustituir” se usa como normalmente es entendido por una persona experta en la materia y frecuentemente se refiere a una entidad química que es un hidrocarburo y/o no contiene un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de alquilos sin sustituir incluyen metilo, etilo, terc-butilo y pentilo.

50 Como se usa en el presente documento, el término “saturado”, cuando se refiere a una entidad química, se usa como normalmente es entendido por una persona experta en la materia y frecuentemente se refiere a una entidad química que comprende solo enlaces sencillos. Ejemplos no limitantes de entidades químicas saturadas incluyen etano, terc-butilo y  $\text{N}^+\text{H}_3$ .



Como se usa en el presente documento, el término “halogenado” se usa como si fuera normalmente entendido por una persona experta en la materia y se refiere a un resto o entidad química en el que un átomo de hidrógeno se sustituye con un átomo de halógeno tal como cloro, flúor, yodo o bromo. Por ejemplo, una cadena lateral clorada de un aminoácido que existe de forma natural se refiere a una cadena lateral de un aminoácido que existe de forma natural en la que uno o más átomos de hidrógeno que se producen en la cadena lateral del aminoácido que existe de forma natural están sustituidos con uno o más átomos de cloro.

Ejemplos no limitantes de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> saturado pueden incluir metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, sec-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, sec-pentilo, t-pentilo, n-hexilo, i-hexilo, 1,2-dimetilpropilo, 2-etilpropilo, 1-metil-2-etilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trietilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, sec-hexilo, t-hexilo, n-heptilo, i-heptilo, sec-heptilo, t-heptilo, n-octilo, i-octilo, sec-octilo, t-octilo, n-nonilo, i-nonilo, sec-nonilo, t-nonilo, n-decilo, i-decilo, sec-decilo y t-decilo. Ejemplos no limitantes de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> pueden incluir vinilo, alilo, isopropenilo, 1-propen-2-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1-buten-3-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, octenilo y decenilo. Ejemplos no limitantes de alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> pueden incluir etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> saturado, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> o alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> pueden estar, por ejemplo y sin limitación, interrumpidos por uno o más heteroátomos que son independientemente nitrógeno, azufre u oxígeno.

Ejemplos no limitantes del grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> saturado pueden incluir ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, ciclónonanilo y ciclodecanilo. Ejemplos no limitantes del grupo cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> pueden incluir ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclónonanilo y ciclodecanilo. Ejemplos no limitantes de cicloalquino C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> pueden incluir ciclopropinilo, ciclobutinilo, ciclopentinilo, ciclohexinilo, cicloheptinilo y ciclooctinilo. Ejemplos no limitantes del grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> pueden incluir fenilo (Ph), pentalenilo, indenilo, naftilo y azuleno. El grupo aril C<sub>6-9</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> puede ser, por ejemplo y sin limitación, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> según se definió en cualquier parte anteriormente que tiene un grupo arilo C<sub>6-9</sub> según se definió en cualquier parte anteriormente como sustituyente. El grupo aril C<sub>6-8</sub>-alqueno C<sub>2-4</sub> puede ser, por ejemplo y sin limitación, un alqueno C<sub>2-4</sub> según se definió en cualquier parte anteriormente que tiene un grupo arilo C<sub>6-8</sub> según se definió en cualquier parte anteriormente como sustituyente. El grupo aril C<sub>6-8</sub>-alquino C<sub>2-4</sub> puede ser, por ejemplo y sin limitación, un grupo alquino C<sub>2-4</sub> según se definió en cualquier parte anteriormente que tiene un grupo arilo C<sub>6-8</sub> según se definió en cualquier parte anteriormente como sustituyente. Ejemplos no limitantes del grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente nitrógeno, azufre o oxígeno pueden incluir pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, azetidino, oxetanilo, oxatolanilo, ftalimida y succinimida. Ejemplos no limitantes del grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente nitrógeno, azufre u oxígeno pueden incluir pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, tiazolilo y oxazolilo.

Ejemplos no limitantes de acilo de uno a diez carbonos sustituido o sin sustituir incluyen acetilo, propionilo, butanoilo y pentanoilo. Ejemplos no limitantes de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

Las cadenas laterales de aminoácido de los aminoácidos que existen de forma natural (como frecuentemente se indican en el presente documento usando “(aa)”) son muy conocidas para una persona experta en la materia y pueden encontrarse en una variedad de libros de texto tales como “Molecular Cell Biology” por James Darnell et al. Tercera Edición, publicado por Scientific American Books en 1995. Frecuentemente, los aminoácidos que existen de forma natural se representan por la fórmula (NH<sub>2</sub>)C(COOH)(H)(R), en la que los grupos químicos entre paréntesis están cada uno unido al carbono no entre paréntesis. R representa la cadena lateral en esta fórmula particular.

Como se usa en el presente documento, el símbolo



indica el enlace en un punto de unión entre dos entidades químicas, una de las cuales se representa y la otra de las cuales normalmente no se representa. Por ejemplo,



indica que la entidad química “XY” está unida a otra entidad química mediante el punto de enlace de unión. Además, el punto específico de unión a la entidad química no representada puede especificarse por inferencia. Por ejemplo, el compuesto CH<sub>3</sub>-R<sup>3</sup>, en el que R<sup>3</sup> es H o “



" infiere que cuando R<sup>3</sup> es "XY", el punto del enlace de unión es el mismo enlace que el enlace por el que R<sup>3</sup> se representa como que está unido a CH<sub>3</sub>.

Ejemplos de cadenas laterales de aminoácidos que existen de forma natural o versiones cloradas de las mismas incluyen: -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CCl<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHCl<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>Cl)CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CCl<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Cl; -CH<sub>2</sub>-CH(CHCl<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>Cl; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>Cl)CH<sub>2</sub>Cl; -CH<sub>2</sub>-CH(CCl<sub>3</sub>)CHCl<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHCl<sub>2</sub>)CHCl<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>Cl)CHCl<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CCl<sub>3</sub>)CCl<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CHCl<sub>2</sub>)CCl<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>Cl)CCl<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CCl<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CHCl<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>2</sub>Cl)CH<sub>3</sub>; -CH(CCl<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Cl; -CH(CHCl<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>Cl; -CH(CH<sub>2</sub>Cl)CH<sub>2</sub>Cl; -CH(CCl<sub>3</sub>)CHCl<sub>2</sub>; -CH(CHCl<sub>2</sub>)CHCl<sub>2</sub>; -CH(CH<sub>2</sub>Cl)CHCl<sub>2</sub>; -CH(CCl<sub>2</sub>)CCl<sub>3</sub>; -CH(CHCl<sub>2</sub>)CCl<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>2</sub>Cl)CCl<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CCl<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHCl<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>Cl)CH<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CCl<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Cl; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHCl<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>Cl; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>Cl)CH<sub>2</sub>Cl; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CCl<sub>3</sub>)CHCl<sub>2</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHCl<sub>2</sub>)CHCl<sub>2</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>Cl)CHCl<sub>2</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CCl<sub>3</sub>)CCl<sub>3</sub>; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CHCl<sub>2</sub>)CCl<sub>3</sub>; y -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>2</sub>Cl)CCl<sub>3</sub>.

Las realizaciones que implican las fórmulas como se describen en el presente documento incluyen todas las posibles alternativas estereoquímicas, que incluyen aquellas ilustradas o descritas en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos como se describen en el presente documento o las sales aceptables de los mismos anteriores pueden usarse para el tratamiento sistémico de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular senil. En algunas realizaciones, los compuestos como se describen en el presente documento o las sales aceptables de los mismos anteriores pueden usarse en la preparación de un medicamento o una composición para el tratamiento sistémico de una indicación descrita en el presente documento. En algunas realizaciones también se proporcionan procedimientos para tratar sistémicamente cualquiera de las indicaciones descritas en el presente documento. Algunos aspectos de la presente invención hacen uso de composiciones que comprenden un compuesto descrito en el presente documento y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata independiente de andrógenos (también denominado resistente al tratamiento con hormonas, resistente a la castración, resistente a la privación de andrógenos, resistente a la ablación de andrógenos, independiente del agotamiento de andrógenos, recurrente frente a la castración, recurrente frente a anti-andrógenos). En algunas realizaciones el cáncer de próstata es dependiente de andrógenos o sensible a andrógenos. También se proporcionan procedimientos de tratamiento de cualquiera de las indicaciones descritas en el presente documento. Tales procedimientos pueden incluir administrar un compuesto como se describe en el presente documento o una composición de un compuesto como se describe en el presente documento, o una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento o composición de un compuesto como se describe en el presente documento a un sujeto en necesidad del mismo.

La memoria descriptiva también describe profármacos de los compuestos como se describen en el presente documento. Aquellos expertos habituales en la materia apreciarán que los profármacos son compuestos que se convierten en los compuestos como se describen en el presente documento o sales de los mismos bajo condiciones especificadas. Condiciones especificadas pueden incluir, por ejemplo y sin limitación, medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*. La conversión del profármaco puede producirse, por ejemplo y sin limitación, espontáneamente, o puede catalizarse, inducirse por otro agente, o un cambio en un parámetro físico o parámetro ambiental, por ejemplo, una enzima, luz, ácido, temperatura o pH. El profármaco puede tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismo y entonces cuando se convierte en los compuestos como se describen en el presente documento tiene la actividad deseada. Los profármacos pueden prepararse, por ejemplo y sin limitación, convirtiendo grupos funcionales apropiados (por ejemplo, un grupo funcional ácido carboxílico -COOH, un grupo funcional alcohol -OH, o grupo funcional amina primaria o secundaria) en los compuestos como se describen en el presente documento con restos adecuados. Restos adecuados serían entendidos por y pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. Por ejemplo y sin limitación, un profármaco puede formarse convirtiendo una funcionalidad amino primaria o secundaria en una funcionalidad amida. Por ejemplo y sin limitación, un profármaco puede formarse convirtiendo una funcionalidad ácido carboxílico en una funcionalidad éster, o convirtiendo una funcionalidad alcohol en una funcionalidad éter. Un resto de profármaco puede ser, por ejemplo y sin limitación, un grupo protector que actúa enmascarando un grupo funcional, un grupo que actúa de sustrato para uno o más mecanismos de transporte activo o pasivo, o un grupo que actúan confiriendo o potenciando una propiedad del compuesto, por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad o localización. Los compuestos como se describen en el presente documento o sales de los mismos pueden por sí mismos ser profármacos de otros compuestos como se describen en el presente documento.

Los compuestos como se describen en el presente documento pueden estar en la forma libre o en forma de una sal de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos como se describen en el presente documento pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, que se conoce en la técnica (Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1). Sal farmacéuticamente aceptable como se usa en el presente documento incluye, por ejemplo, sales que tienen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental (sales que retienen la eficacia biológica y/o propiedades del compuesto parental y que no son biológicamente y/o de otra manera no deseables). Los compuestos como se describen en el presente documento que tienen uno o más grupos funcionales capaces de formar una sal pueden formarse, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos que contienen uno o más grupos funcionales básicos pueden ser capaces de formar una sal farmacéuticamente

aceptable con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Sales farmacéuticamente aceptables pueden derivarse de, por ejemplo y sin limitación, ácido acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido butírico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido dietilacético, ácido diglucónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucoheptanoico, ácido glucónico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectinoico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido fosfórico, ácido pícrico, ácido pimélico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido tartárico, ácido tiocianico o ácido undecanoico. Compuestos que contienen uno o más ácido grupos funcionales pueden ser capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con una base farmacéuticamente aceptable, por ejemplo y sin limitación, bases orgánicas basadas en metales alcalinos o metales alcalinotérreos o bases orgánicas tales como compuestos de amina primaria, compuestos de amina secundaria, compuestos de amina terciaria, compuestos de amina cuaternaria, aminas sustituidas, aminas sustituidas que existen de forma natural, aminas cíclicas o resinas de intercambio iónico básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivarse de, por ejemplo y sin limitación, un hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como amonio, sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso o aluminio, amoniaco, benzatina, meglumina, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, glucamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, procaína, N-etilpiperidina, teobromo, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, morfolina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, dicitclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina o resinas de poliamina. En algunas realizaciones, los compuestos como se describen en el presente documento pueden contener tanto grupos ácidos como básicos y pueden estar en forma de sales internas o iones bipolares, por ejemplo y sin limitación, betaínas. Las sales como se describen en el presente documento pueden prepararse por procesos convencionales conocidos para un experto en la materia, por ejemplo y sin limitación, haciendo reaccionar la forma libre con un ácido orgánico, un ácido inorgánico, una base orgánica o una base inorgánica, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico de otras sales. Aquellos expertos en la materia apreciarán que la preparación de sales puede producirse *in situ* durante el aislamiento y/o purificación de los compuestos o la preparación de sales puede producirse haciendo reaccionar por separado un compuesto aislado y/o purificado.

En algunas realizaciones, los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos (por ejemplo, formas libres, sales, polimorfos, formas isoméricas) como se describen en el presente documento pueden estar en la forma de adición de disolvente, por ejemplo, solvatos. Los solvatos contienen cantidades tanto estequiométricas como no estequiométricas de un disolvente en asociación física con el compuesto o sal del mismo. El disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, un disolvente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se forman hidratos cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es un alcohol.

En algunas realizaciones, los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos (por ejemplo, formas libres, sales, solvatos, formas isoméricas) como se describen en el presente documento pueden incluir formas cristalinas y/o amorfas, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, polimorfos conformacionales, formas amorfas, o una combinación de los mismos. Los polimorfos incluyen diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos normalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y/o solubilidad. Aquellos expertos en la materia apreciarán que diversos factores que incluyen disolvente de recristalización, velocidad de cristalización y temperatura de almacenamiento pueden hacer que domine una única forma cristalina.

En algunas realizaciones, los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos (por ejemplo, formas libres, sales, solvatos, polimorfos) como se describen en el presente documento incluyen isómeros tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros, enantiómeros individuales, diaestereómeros individuales, racematos, mezclas diaestereoméricas y combinaciones de los mismos y no están limitados por la descripción de la fórmula ilustrada a efectos de conveniencia.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden comprender una sal de un compuesto tal, preferentemente una sal farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable. Las preparaciones farmacéuticas normalmente comprenderán uno o más vehículos, excipientes o diluyentes aceptables para el modo de administración de la preparación, sea mediante inyección, inhalación, administración tópica, lavado, u otros modos adecuados para el tratamiento seleccionado. Vehículos, excipientes o diluyentes adecuados incluyen aquellos conocidos en la técnica para su uso en tales modos de administración.

Composiciones farmacéuticas adecuadas pueden formularse por medios conocidos en la técnica y determinarse su modo de administración y dosis por el médico habitual. Para administración parenteral, un compuesto puede disolverse en agua estéril o solución salina o un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para la administración

de compuestos no solubles en agua tales como aquellos usados para la vitamina K. Para administración enteral, el compuesto puede administrarse en un comprimido, cápsula o disuelto en forma líquida. El comprimido o cápsula puede ser estar recubierto entéricamente, o en una formulación para la liberación sostenida. Se conocen muchas formulaciones adecuadas, que incluyen, micropartículas poliméricas o de proteína que encapsulan un compuesto que va a ser liberado, pomadas, pastas, geles, hidrogeles, o disoluciones que pueden usarse tópicamente o localmente para administrar un compuesto. Puede emplearse un parche de liberación sostenida o implante para proporcionar liberación durante un periodo de tiempo prolongado. Muchas técnicas conocidas para un experto en la materia se describen en Remington: the Science & Practice of Pharmacy por Alfonso Gennaro, 20th ed., Lippencott Williams & Wilkins, (2000). Las formulaciones para administración parenteral pueden contener, por ejemplo, excipientes, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados. Pueden usarse polímero de lactida biodegradable biocompatible, copolímero de lactida/glicolida, o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para compuestos moduladores incluyen partículas de copolímeros de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para inhalación pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser disoluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilene-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o pueden ser disoluciones aceitosas para administración en forma de gotas nasales, o como un gel.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas según la presente invención o para su uso en la presente invención pueden administrarse por medio de un dispositivo médico o aparato tal como un implante, injerto, prótesis, prótesis endovascular, etc. Por tanto, pueden concebirse implantes que están previstos para contener y liberar tales compuestos o composiciones. Un ejemplo sería un implante hecho de un material polimérico adaptado para liberar el compuesto durante un periodo de tiempo.

Una "cantidad eficaz" de una composición farmacéutica según la invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado, tal como tamaño reducido del tumor, aumento de la duración o aumento de la esperanza de vida. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede variar según factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del sujeto y la capacidad del compuesto para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Las pautas de dosificación pueden ajustarse proporcionando la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del compuesto es sobrepasado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado, tal como tumores más pequeños, aumento de la duración, aumento de la esperanza de vida o prevención de la progresión del cáncer de próstata a una forma independiente de andrógenos. Normalmente, una dosis profiláctica se usa en sujetos antes de o en una fase más temprana de la enfermedad, de manera que una cantidad profilácticamente eficaz puede ser inferior a una cantidad terapéuticamente eficaz.

Debe observarse que los valores de dosificación pueden variar con la gravedad de la afección que va a aliviarse. Para cualquier sujeto particular, las pautas de dosificación específicas pueden ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o que supervisa la administración de las composiciones. Los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son a modo de ejemplo solo y no limitan los intervalos de dosificación que pueden ser seleccionados por profesionales médicos. La cantidad de compuesto(s) activo(s) en la composición puede variar según factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del sujeto. Las pautas de dosificación pueden ajustarse proporcionando la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas con el tiempo o la dosis puede ser reducirse o aumentarse proporcionalmente como se indique por las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación.

En algunas realizaciones, los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos como se describen en el presente documento pueden usarse, por ejemplo y sin limitación, en combinación con otros procedimientos de tratamiento para al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular senil. Por ejemplo, los compuestos y todas sus formas diferentes como se describen en el presente documento pueden usarse como terapia neoadyuvante (antes), complementaria (durante) y/o adyuvante (después) con cirugía, radiación (braquiterapia o haz externo), u otras terapias (por ejemplo, HIFU).

En general, los compuestos de la invención deben usarse sin causar toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la invención puede determinarse usando técnicas convencionales, por ejemplo, probando en cultivos celulares o animales experimentales y determinando el índice terapéutico, es decir, la relación entre la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DL100 (la dosis letal para el 100 % de la población). En algunas circunstancias, sin embargo, tal como en patologías graves, puede ser necesario administrar excesos sustanciales de las composiciones. Algunos compuestos de la presente invención pueden ser tóxicos a algunas concentraciones. Pueden usarse estudios de valoración para determinar concentraciones tóxicas y no tóxicas. La toxicidad puede

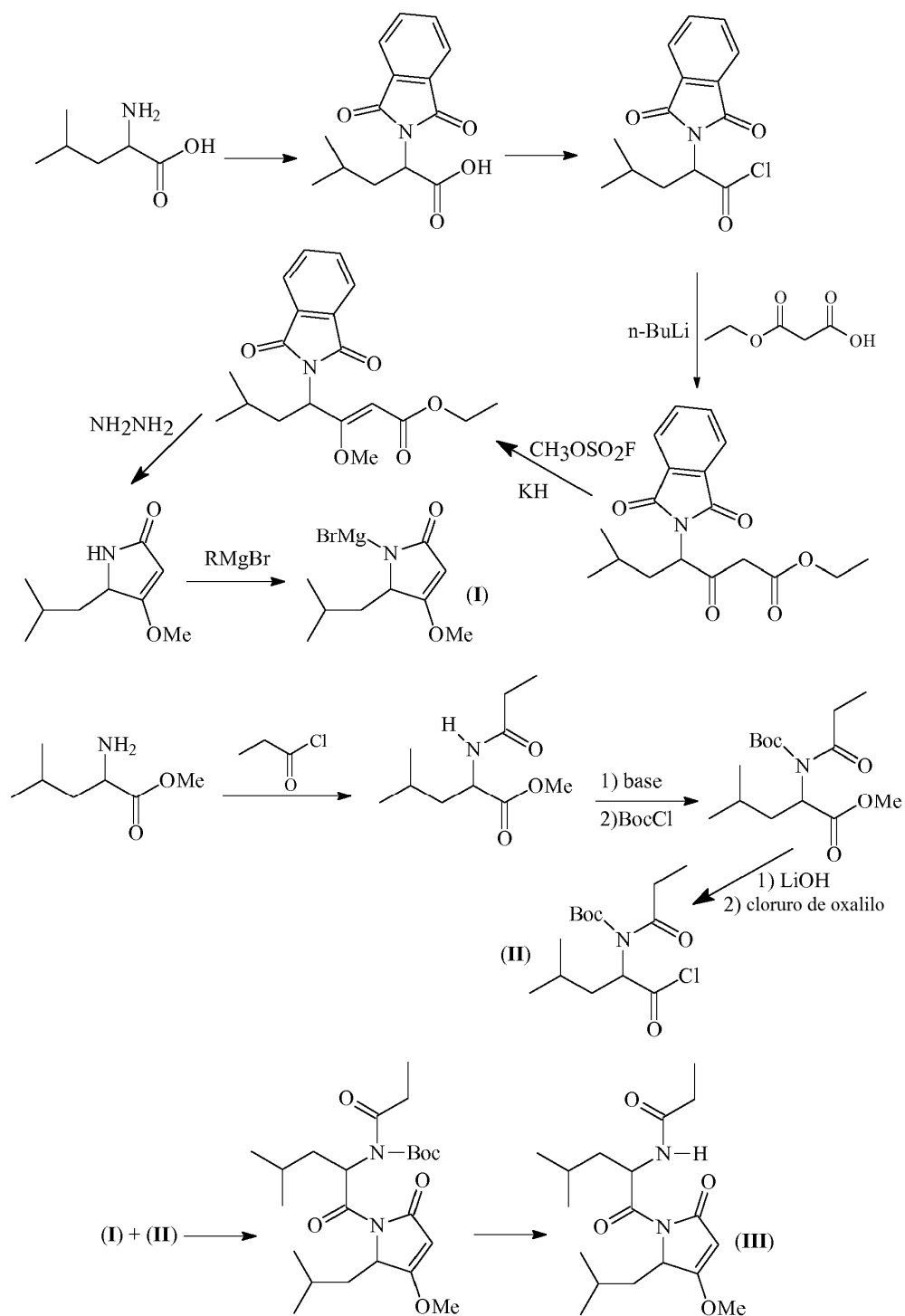
5 evaluarse examinando la especificidad de un compuesto o composición particular a través de líneas celulares usando células PC3 como control negativo que no expresan AR. Pueden usarse estudios en animales que proporcionan una indicación de si el compuesto tiene algún efecto sobre otros tejidos. La terapia sistémica que se dirige al AR probablemente no producirá problemas importantes a otros tejidos, ya que los antiandrógenos y el síndrome de insensibilidad a los andrógenos no son letales.

10 Los compuestos como se describen en el presente documento pueden administrarse a un sujeto. Como se usa en el presente documento, un "sujeto" puede ser un ser humano, primate no humano, rata, ratón, vaca, caballo, cerdo, ovejas, cabra, perro, gato, etc. Puede sospecharse que el sujeto tiene o está en riesgo de tener un cáncer, tal como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario o cáncer endometrial, o se sospecha que tiene o está en riesgo de tener acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz o degeneración macular senil. Aquellos expertos habituales en la materia conocen procedimientos de diagnóstico para diversos cánceres, tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario o cáncer endometrial y procedimientos de diagnóstico para acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz o degeneración macular senil y la delimitación clínica del cáncer tal como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario o cáncer endometrial, diagnóstico y la delimitación clínica del acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz, o degeneración macular senil.

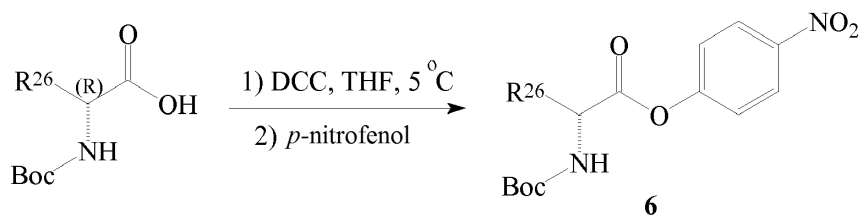
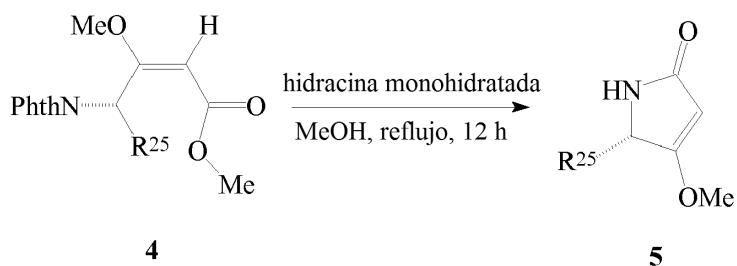
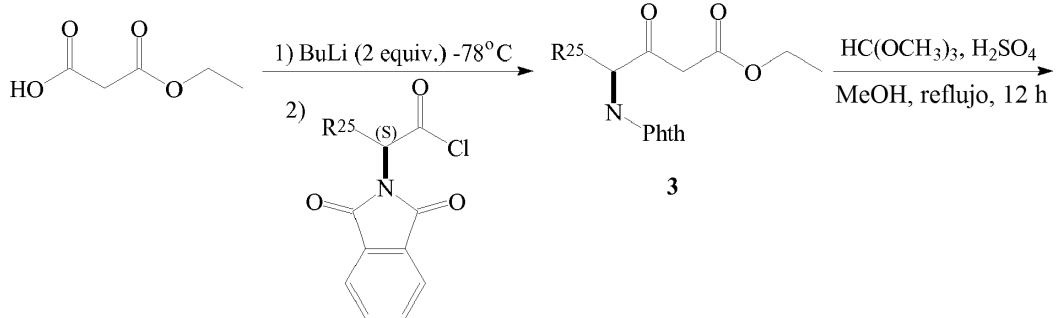
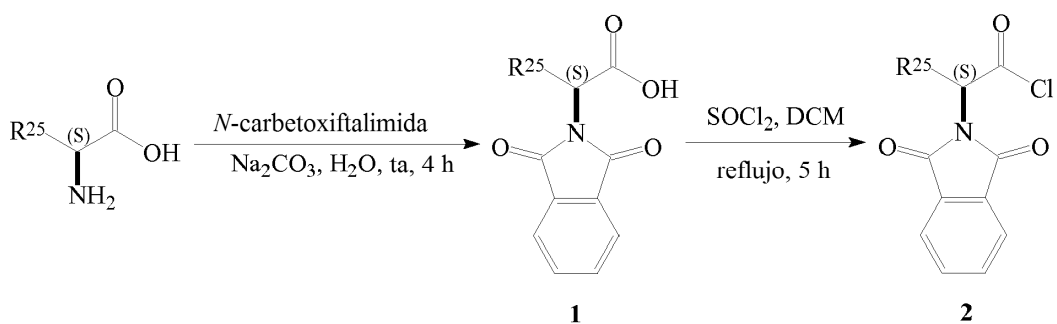
20 Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular senil. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de cáncer de próstata. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de cáncer de próstata independiente de andrógenos. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de cáncer de próstata dependiente de andrógenos. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular senil. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de próstata. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de próstata independiente de andrógenos. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de próstata dependiente de andrógenos. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular senil. El procedimiento puede comprender administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en un procedimiento de tratamiento de cáncer de próstata, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en un procedimiento de tratamiento de cáncer de próstata independiente de andrógenos, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en un procedimiento de tratamiento de cáncer de próstata dependiente de andrógenos, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

50 Los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en ensayos y para fines de investigación. La activación independiente de ligando del AR se refiere a la transactivación del AR en ausencia de andrógeno (ligando) por, por ejemplo, estimulación de la vía de proteína cinasa dependiente de cAMP (PKA) con forskolina (FSK). Algunos compuestos y composiciones de la presente invención pueden inhibir tanto la inducción de FSK como de andrógeno (por ejemplo, R1881) de la ARE-luciferasa (ARE-luc). Tales compuestos pueden bloquear un mecanismo que es común a tanto la activación dependiente de ligando como independiente de ligando del AR. Esto podría implicar a cualquier etapa en la activación del AR que incluye disociación de las proteínas de choque térmico, modificaciones postraduccionales esenciales (por ejemplo, acetilación, fosforilación), translocalización nuclear, interacciones proteína-proteína, formación del complejo transcripcional, liberación de co-represores y/o aumento de la degradación. Algunos compuestos y composiciones de la presente invención pueden inhibir R1881 solo y puede interferir con un mecanismo específico para la activación dependiente de ligando (por ejemplo, accesibilidad del dominio de unión a ligando (LBD) al andrógeno). Numerosos trastornos, además del cáncer de próstata, implican al eje de andrógenos (por ejemplo, acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna) y los compuestos que interfieren con este mecanismo pueden usarse para tratar tales afecciones. Algunos compuestos y composiciones de la presente invención pueden solo inhibir la inducción de FSK y puede ser inhibidores específicos para la activación independiente de ligando del AR. Estos compuestos y composiciones pueden interferir con la cascada de eventos que normalmente se produce con actividad de FSK y/o PKA o cualquier efecto aguas abajo que pueda desempeñar una función sobre el AR (por ejemplo, FSK aumenta la actividad de MAPK que tiene un potente

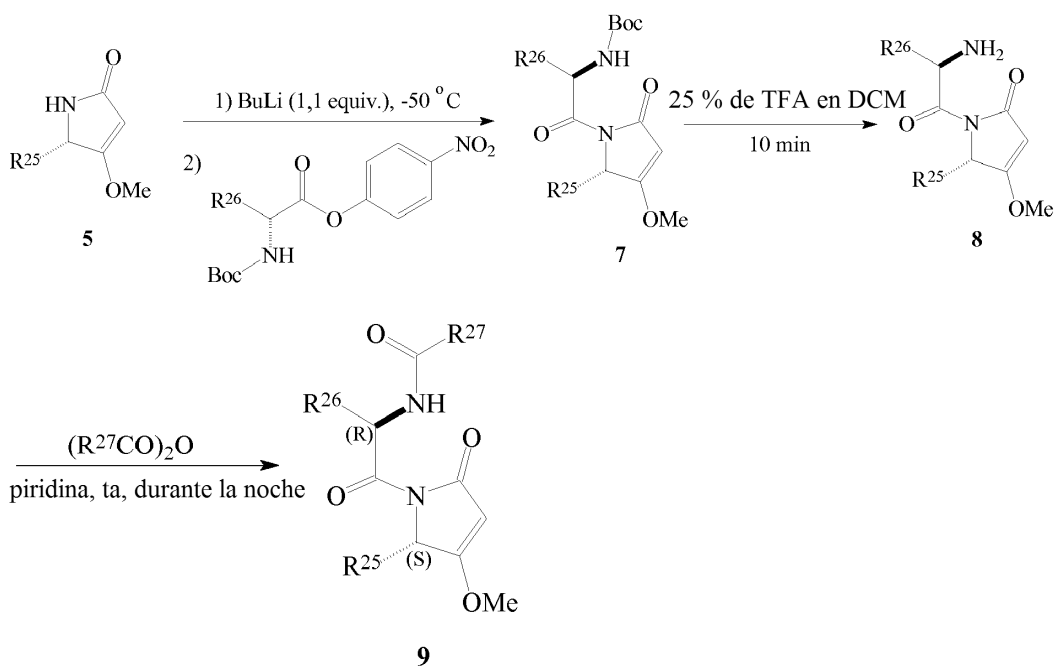
- efecto sobre la actividad de AR). Ejemplos pueden incluir un inhibidor de cAMP y o PKA u otras cinasas. Algunos compuestos y composiciones de la presente invención pueden inducir niveles basales de actividad del AR (sin andrógeno o estimulación de la vía de PKA). Algunos compuestos y composiciones de la presente invención pueden aumentar la inducción por R1881 o FSK. Tales compuestos y composiciones pueden estimular la transcripción o transactivación del AR. Algunos compuestos y composiciones de la presente invención pueden inhibir la actividad del dominio del extremo N del receptor de andrógenos (AR-NTD). La interleucina-6 (IL-6) también produce la activación independiente de ligando del AR en células LNCaP y puede usarse además de FSK. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden interactuar con AR-NTD o con otra proteína requerida para la transactivación del AR-NTD.
- 5
- 10 Los compuestos para su uso en la presente invención pueden obtenerse de fuentes médicas o modificarse usando metodologías conocidas de compuestos que existen de forma natural. Además, los procedimientos de preparación o síntesis de compuestos de la presente invención se entenderán por una persona experta en la materia que tiene referencia a los principios de química conocidos. Por ejemplo, Willard et al, J. Org. Chem., 1984, 49, 3489-3493 además de Brantley et al, Organic Letters, 1999, vol 1, No. 13, 2165-2167, describen procedimientos de síntesis adecuados que pueden considerarse y adaptarse adecuadamente para preparar los compuestos de fórmulas A-E.
- 15
- Metodologías generales para la preparación química de los compuestos de fórmulas A-E se describen en los siguientes esquemas a modo de ejemplo no limitantes.



Los compuestos de fórmulas A-E también pueden prepararse por las metodologías químicas descritas en el siguiente esquema a modo de ejemplo no limitante.



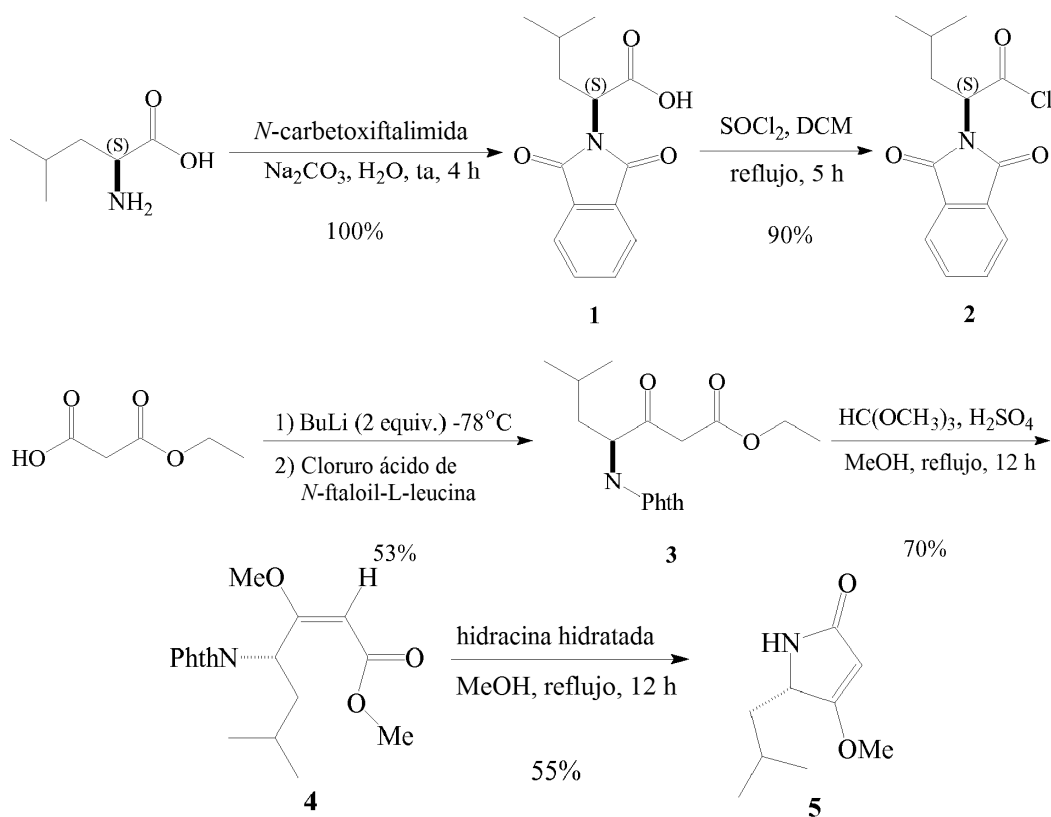


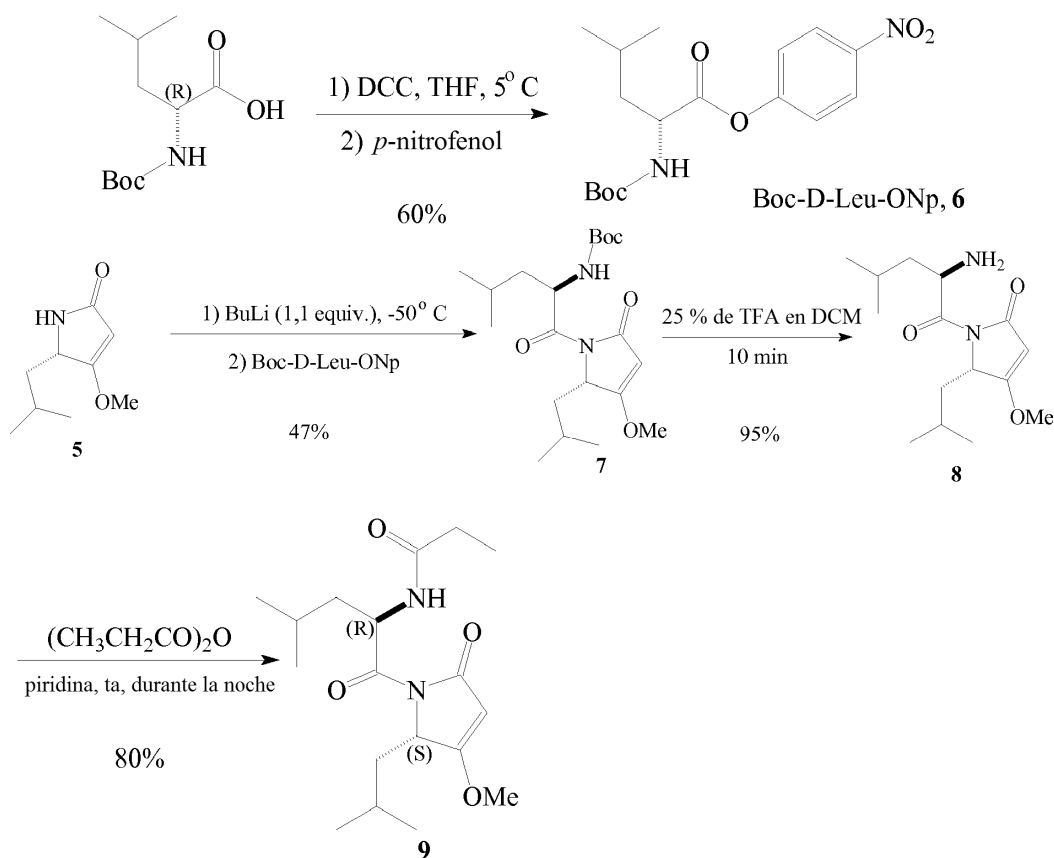


En el esquema anterior  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{R}^{26}$  y  $\text{R}^{27}$  son según se definieron en cualquier parte en el presente documento.

Una metodología general para la preparación química de compuestos de fórmulas A-E también se describe en el siguiente esquema no limitante a modo de ejemplo usando una cadena lateral de leucina no halogenada como ejemplo.

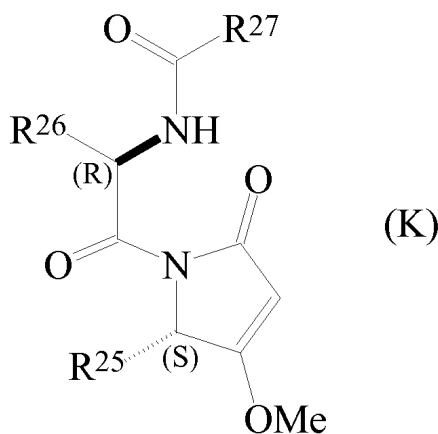
5





Los procedimientos para proporcionar una versión halogenada pueden adaptarse a partir de la materia, que incluye el procedimiento que proporciona un sustituyente de triclorometilo descrito en Brantley, S. et al., (1999) Organic Letters 1:2165-67.

Según otra realización, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (K):



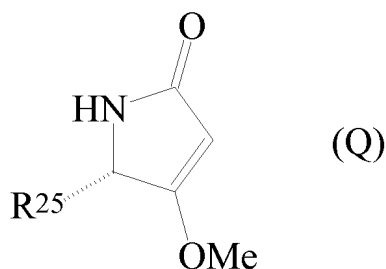
en la que: R<sup>25</sup> puede ser H o una cadena lateral de aminoácido, salvo prolina y fenilalanina, o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, COOR', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'<sub>2</sub>, R', OH, OR', F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR', NR'<sub>2</sub>, CN, SH, SR', SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R', SO<sub>2</sub>R', OSO<sub>3</sub>R' y NO<sub>2</sub> y en los que R' puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir; R<sup>26</sup> puede ser H o una cadena lateral de aminoácido, salvo prolina y fenilalanina, o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; y R<sup>27</sup> puede ser un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>.

En una realización,  $R^{25}$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, R', OH, OR', F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR', NR'<sub>2</sub>, CN, SH, SR', SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R', SO<sub>2</sub>R', OSO<sub>3</sub>R' y NO<sub>2</sub> y en los que R' puede ser un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir. En otra realización,  $R^{25}$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub>. Alternativamente,  $R^{25}$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y NH<sub>2</sub>. En una realización, por ejemplo y sin limitación,  $R^{25}$  puede tener las mismas definiciones que  $R^2$  descritas en cualquier parte en el presente documento.

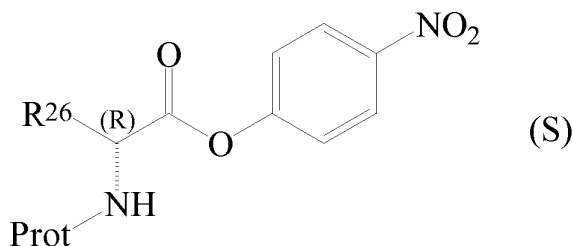
En una realización,  $R^{26}$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>. Alternativamente,  $R^{26}$  puede ser H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y NH<sub>2</sub>. En una realización, por ejemplo y sin limitación,  $R^{26}$  puede tener las mismas definiciones que  $R^2$  descritas en cualquier parte en el presente documento.

En una realización,  $R^{27}$  puede ser un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br e I. Alternativamente,  $R^{27}$  puede ser un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional puede seleccionarse de uno o más de: F, Cl, Br e I. En una realización, por ejemplo y sin limitación,  $R^{27}$  puede tener las mismas definiciones que Z descritas en cualquier parte en el presente documento.

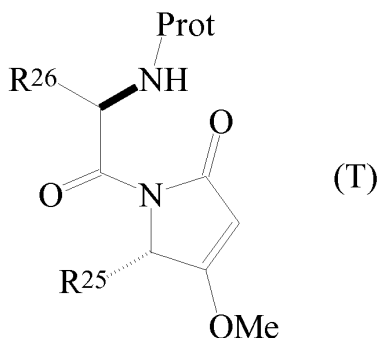
Según una realización, el procedimiento puede comprender, por ejemplo y sin limitación, mezclar un compuesto de fórmula (Q):



en la que  $R^{25}$  es según se definió en cualquier parte anteriormente, con *n*-BuLi para formar una mezcla y hacer reaccionar la mezcla con un compuesto de fórmula (S):

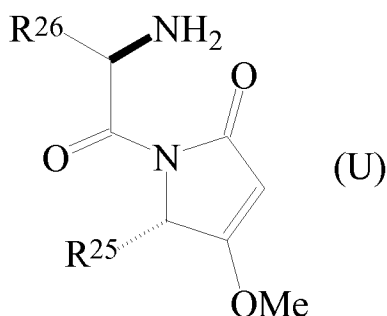


en la que  $R^{26}$  es según se definió en cualquier parte anteriormente y Prot es un grupo protector, para formar un compuesto de fórmula (T):



30

en la que R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son según se definieron en cualquier parte anteriormente y Prot es un grupo protector; desproteger el compuesto de fórmula (T) para formar un compuesto de fórmula (U):



en la que R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> son según se definen en cualquier parte anteriormente; y

- 5 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (U) con un compuesto de fórmula (V):



en la que R<sup>27</sup> es según se definió en cualquier parte anteriormente, en piridina para formar el compuesto de fórmula (K).

- 10 Según una realización, el compuesto de fórmula (Q) puede mezclarse con *n*-BuLi, por ejemplo y sin limitación, en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado y disolventes adecuados serían entendidos por y pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, un disolvente aprótico. En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, éter dietílico, dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF). En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, THF. Temperaturas adecuadas para mezclar el compuesto de fórmula (Q) con *n*-BuLi se entenderían por y pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. En una realización, el compuesto de fórmula (Q) puede mezclarse con *n*-BuLi, por ejemplo y sin limitación, a una temperatura de aproximadamente -50 °C o menos y que incluye cualquier valor específico dentro de este intervalo, tal como por ejemplo y sin limitación, -50 °C. En una realización, la temperatura de mezcla puede ser, por ejemplo, -50 °C.

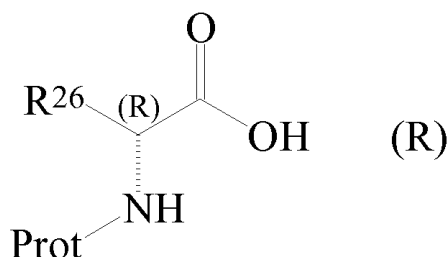
- 20 Según otra realización, la mezcla puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (S), por ejemplo y sin limitación, en un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado y disolventes adecuados serían entendidos por y pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, un disolvente aprótico. En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, éter dietílico, dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF). En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, THF.

- 25 El grupo protector, Prot, del compuesto de fórmula (S) y del compuesto de fórmula (T) no está particularmente limitado y grupos protectores de amina adecuados serían entendidos por y pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. En una realización, el grupo protector puede ser, por ejemplo y sin limitación, un grupo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) o grupo carbobenciloxi (Cbz). En una realización, el grupo protector puede ser, por ejemplo y sin limitación, Boc.

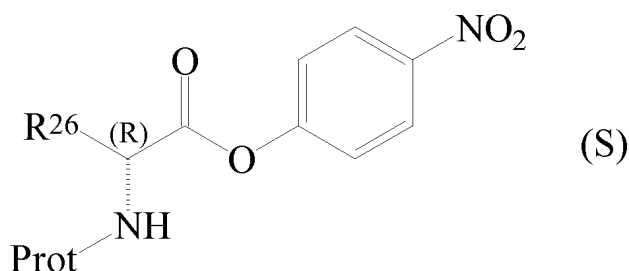
- 30 Procedimientos adecuados de desprotección o eliminación del grupo protector, Prot, del compuesto de fórmula (T) serían entendidos por y pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. En una realización, el compuesto de fórmula (T) puede desprotegerse con, por ejemplo y sin limitación, un ácido fuerte. En una realización, el compuesto de fórmula (T) puede desprotegerse con, por ejemplo y sin limitación, ácido trifluoroacético (TFA). En una realización, la desprotección del compuesto de fórmula (T) puede producirse, por ejemplo y sin limitación, en un disolvente. En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, diclorometano (DCM), DMF cloroformo o THF. En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, DCM.

- 40 Temperaturas de reacción adecuadas para el compuesto de fórmula (U) con el compuesto de fórmula (V) serían entendidas por y pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. En una realización, el compuesto de fórmula (U) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (V), por ejemplo y sin limitación, de aproximadamente -20 °C o mayor, a y que incluye, aproximadamente 100 °C y que incluye cualquier valor específico dentro de este intervalo. En una realización, el compuesto de fórmula (U) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (V), por ejemplo y sin limitación, a temperatura ambiente.

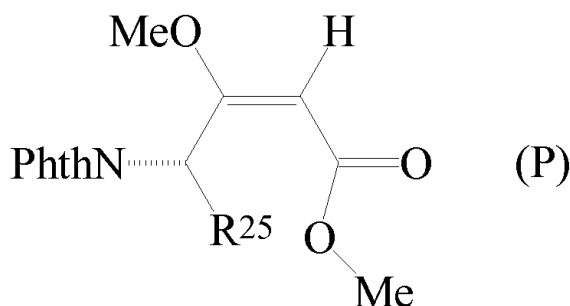
Según otra realización, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (K) puede comprender además, por ejemplo y sin limitación, mezclar, en cualquier orden, un compuesto de fórmula (R):



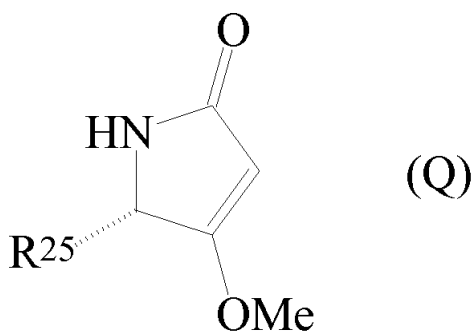
en la que R<sup>26</sup> y Prot son según se definieron en cualquier parte anteriormente, con p-nitrofenol y con un compuesto que contiene carbodiimida para formar el compuesto de fórmula (S):



- 5 en la que R<sup>26</sup> y Prot son según se definen en cualquier parte anteriormente. El compuesto de fórmula (R), p-nitrofenol y el compuesto que contiene carbodiimida pueden mezclarse, por ejemplo y sin limitación, en cualquier orden. En una realización, por ejemplo y sin limitación, el compuesto de fórmula (R) puede mezclarse con p-nitrofenol antes de mezclar con el compuesto que contiene carbodiimida. En una realización, por ejemplo y sin limitación, el compuesto de fórmula (R) puede mezclarse con el compuesto que contiene carbodiimida antes de mezclar el p-nitrofenol. En una realización, por ejemplo y sin limitación, el compuesto de fórmula (R), p-nitrofenol y el compuesto que contiene carbodiimida pueden mezclarse al mismo tiempo. En una realización, el compuesto de fórmula (S) puede formarse, por ejemplo y sin limitación, en un disolvente. Disolventes adecuados serían entendidos por y pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. En una realización, el compuesto de fórmula (S) puede formarse, por ejemplo y sin limitación, en DMF, THF, un disolvente de dialquil éter, o un disolvente halogenado. En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, DMF, DCM o THF. En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, THF. Temperaturas de reacción adecuadas para formar el compuesto de fórmula (S) serían entendidas por y pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. En una realización, la temperatura de reacción para formar el compuesto de fórmula (S) puede ser, por ejemplo y sin limitación, de aproximadamente -20 °C o mayor, a y que incluye, aproximadamente 50 °C y que incluye cualquier valor específico dentro de este intervalo. En una realización, la temperatura de reacción para formar el compuesto de fórmula (S) puede ser, por ejemplo y sin limitación, 5 °C. En una realización, el compuesto que contiene carbodiimida puede ser, por ejemplo y sin limitación, diciclohexilcarbodiimida (DCC) o diisopropilcarbodiimida (DIPC). En una realización, el compuesto que contiene carbodiimida puede ser, por ejemplo y sin limitación, DCC.
- 25 Según otra realización, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (K) puede comprender además, por ejemplo y sin limitación, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (P):

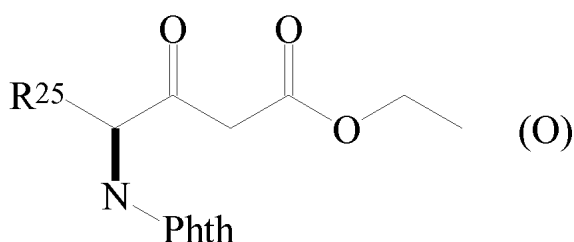


en la que R<sup>25</sup> es según se definió en cualquier parte anteriormente, con hidracina monohidratada en MeOH para formar el compuesto de fórmula (Q):



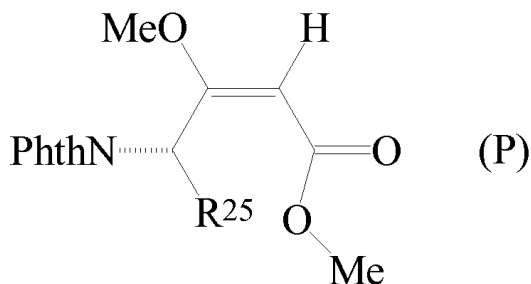
en la que R<sup>25</sup> es según se definió en cualquier parte anteriormente.

Según otra realización, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (K) puede comprender además, por ejemplo y sin limitación, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (O):



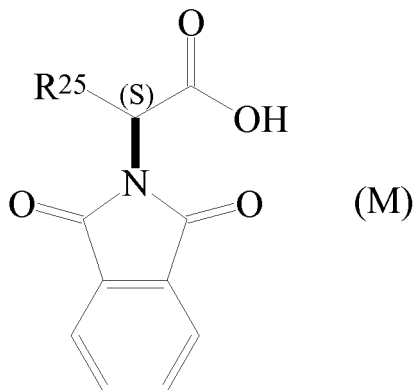
5

en la que R<sup>25</sup> es según se definió en cualquier parte anteriormente, con ortoformiato de trimetilo en presencia de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado como catalizador y en MeOH para formar el compuesto de fórmula (P):

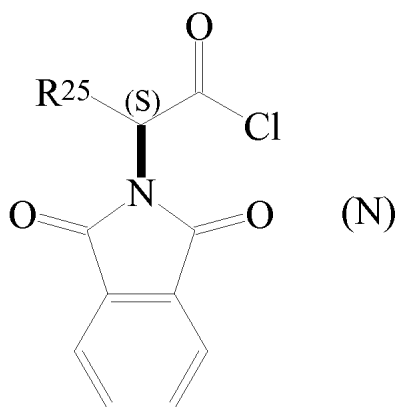


10 en la que R<sup>25</sup> es según se definió en cualquier parte anteriormente. En una realización, MeOH puede ser, por ejemplo y sin limitación, MeOH anhidro.

Según otra realización, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (K) puede comprender además, por ejemplo y sin limitación, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (M):

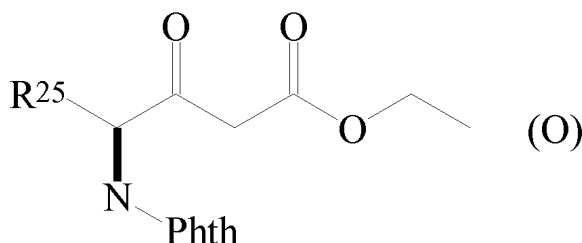


15 en la que R<sup>25</sup> es según se definió en cualquier parte anteriormente, con un agente de cloración para formar un compuesto de fórmula (N):



en la que R<sup>25</sup> es según se definió en cualquier parte anteriormente; y

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (N) con una suspensión, la suspensión formada mezclando malonato de monoetilo con un compuesto de alquil-litio, para formar el compuesto de fórmula (O):

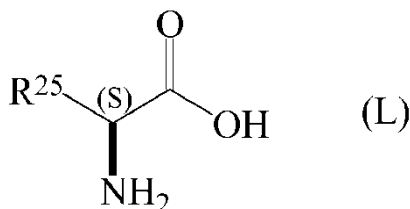


5

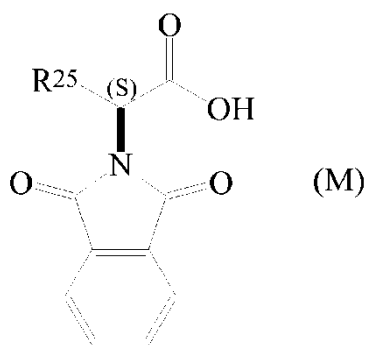
en la que R<sup>25</sup> es según se definió en cualquier parte anteriormente. En una realización, el agente de cloración puede ser, por ejemplo y sin limitación, SOCl<sub>2</sub>, cloruro de oxalilo o tricloruro de fósforo (PCl<sub>3</sub>). En una realización, el agente de cloración puede ser, por ejemplo y sin limitación, SOCl<sub>2</sub>. En una realización, el compuesto de fórmula (M) puede hacerse reaccionar, por ejemplo y sin limitación, con el agente de cloración en un disolvente. Disolventes adecuados serían entendidos por y pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, DCM, THF, DMF, cloroformo o éter dietílico. En una realización, el disolvente puede ser, por ejemplo y sin limitación, DCM. En una realización, la suspensión puede formarse mezclando, por ejemplo y sin limitación, malonato de monoetilo con el compuesto de alquil-litio en un disolvente. En una realización, el compuesto de alquil-litio puede ser, por ejemplo y sin limitación, etil-litio, propil-litio, pentil-litio, fenil-litio o butil-litio (*n*-BuLi). En una realización, el compuesto de alquil-litio puede ser, por ejemplo y sin limitación, *n*-BuLi. Temperaturas de reacción adecuadas para el compuesto de fórmula (N) con la suspensión serían entendidas por o pueden determinarse por aquellos expertos habituales en la materia. En una realización, el compuesto de fórmula (N) puede hacerse reaccionar, por ejemplo y sin limitación, con la suspensión a una temperatura de aproximadamente -50 °C o inferior y que incluye cualquier temperatura específica dentro de este intervalo. En una realización, el compuesto de fórmula (N) puede hacerse reaccionar, por ejemplo y sin limitación, con la suspensión a una temperatura de aproximadamente -78 °C.

10

Según otra realización, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (K) puede comprender además, por ejemplo y sin limitación, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (L):



25 en la que R<sup>25</sup> es según se definió en cualquier parte anteriormente, con *N*-carbetoxifalimida en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O a temperatura aproximadamente ambiente para formar el compuesto de fórmula (M):



en la que R<sup>25</sup> es según se definió en cualquier parte anteriormente.

En algunas realizaciones, adicionalmente se proporciona un compuesto de fórmula (L), (M), (N), (O), (P), (Q), (R), (S), (T) o (U), en la que R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> son según se definieron en cualquier parte anteriormente. En algunas realizaciones, por ejemplo y sin limitación, R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> pueden ser independientemente una cadena lateral de mono-, di- o tri-cloro-metilo de leucina.

## METODOLOGÍAS GENERALES

### Líneas celulares, andrógenos e indicadores

Se emplearon inicialmente células LNCaP para todos los experimentos debido a que son células de cáncer de próstata humanas bien diferenciadas en las que se ha caracterizado la activación independiente de ligando del AR por FSK (Nazareth et al 1996 J. Biol. Chem. 271, 19900-19907; y Sadar 1999 J. Biol. Chem. 274, 7777-7783). Las células LNCaP expresan AR endógeno y secretan antígeno prostático específico (PSA) (Horoszewicz et al 1983 Cancer Res. 43, 1809-1818). Las células LNCaP pueden cultivarse bien como monocapas en cultivo celular o bien como tumores en el modelo de xenoinjerto bien caracterizado que progresa a independencia de andrógenos en huéspedes castrados (Sato et al 1996 J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58, 139-146; Gleave et al 1991 Cancer Res. 51, 3753-3761; Sato et al 1997 Cancer Res. 57, 1584-1589; y Sadar et al 2002 Mol. Cancer Ther. 1(8), 629-637). Las células de cáncer de próstata humanas PC3 no expresan AR funcional (Kaighn et al 1978 Natl. Cancer Inst. Monogr. 49, 17-21) y se usaron para probar la especificidad del compuesto por el AR. Las moléculas pequeñas que se dirigen específicamente al AR-NTD no deberían tener efecto sobre las células PC3. Esto significa que no deben alterar la proliferación de células PC3 si bloquean específicamente el AR para mediar en sus efectos inhibidores. Se empleó R1881 ya que es estable y evita los problemas asociados al ligando fisiológico lábil dihidrotestosterona (DHT). La especificidad del indicador puede determinarse usando varias construcciones de gen indicador alternativas. Algunas construcciones de gen indicador conducidas por ARE bien caracterizadas que se han usado ampliamente son el potenciador/promotor de PSA (6,1 kb) que contiene varios ARE y es altamente inducible por andrógenos, además de por FSK (Ueda et al 2002 A J. Biol. Chem. 277, 7076-7085) y la luciferasa de ARR3-timidina cinasa (tk), que es una construcción de indicador artificial que contiene tres repeticiones en tándem de las regiones ARE1 y ARE2 de probasina de rata aguas arriba de un promotor de la luciferasa (Snoek et al 1996 J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 59, 243-250). Se empleó CMV-luc (sin ARE y es constitutivamente activo) para determinar que un compuesto no tiene un efecto inhibidor general sobre la transcripción.

### Modelos animales

Algunos experimentos implicaron el uso de ratones SCID. Se eligieron los ratones SCID debido a que las líneas celulares humanas y los tumores trasplantables sobreviven en animales inmunodeprimidos y los ratones SCID muestran las mejores tasas de captación. Todos los procedimientos han sido autorizados por el Comité para ética animal de la Universidad de Columbia Británica y se revisan anualmente. En el caso de una urgencia en la que no pueda proporcionar el cuidado animal apropiado, los animales se sacrifican a criterio de los veterinarios o el equipo de cuidado animal. Los veterinarios son responsables de las inspecciones y consulta. El certificado de cuidado animal firmado establece específicamente "El comité de cuidado animal ha examinado y autorizado el uso de animales para el proyecto experimental o curso de enseñanza anterior y se ha dado la garantía de que los animales implicados serán cuidados según los principios contenidos en Care of Experimental Animals - A Guide for Canada, publicado por the Canadian Council on Animal Care".

### Xenoinjertos subcutáneos

Se inocularon ratones SCID atímicos macho de seis a ocho semanas de edad por vía subcutánea en la región del costado mediante una aguja de calibre 27 con una suspensión de 150 µl de células de cáncer de próstata humanas LNCaP o PC3 (1 x 10<sup>6</sup> células). Las inoculaciones tuvieron lugar mientras que el animal estaba bajo anestesia con isoflurano. La tasa de captación del tumor es de aproximadamente el 75 %. Los ratones que llevan tumores de 100 mm<sup>3</sup> se asignaron al azar a grupos de tratamiento. La castración se realizó como se describe más adelante. El volumen del tumor (fórmula: L x W x H x 0,5236) se midió en ratones que llevan tumores subcutáneos LNCaP que



llegaron a ser palpables o visibles y de al menos 40 mm<sup>3</sup>. Los animales se monitorizaron diariamente y los tumores se midieron cada 5 días.

#### Duración de los experimentos

5 La evaluación del volumen del tumor (que no debe superar 1000 mm<sup>3</sup>) fue el criterio para determinar la terminación de los experimentos de xenoinjerto subcutáneo.

#### Histología e inmunohistoquímica

10 Para la histología rutinaria, se recogieron los órganos importantes y xenoinjertos tras completarse el experimento y se fijaron en 10 % de formalina tamponada neutra y luego se incorporaron en parafina. Las secciones fijadas se cortaron y se tiñeron con H&E. Para determinar los posibles efectos de compuestos sobre las tasas de proliferación y la apoptosis en xenoinjertos, se realizó inmunotinción con Ki-67 y el ensayo TUNEL. La inmunotinción con Ki-67 usó el anticuerpo monoclonal MIB-1 a una concentración de IgG de 0,5 µg/ml (1:50) en secciones de tejido procesadas. Los niveles de AR se determinaron por inmunohistoquímica o análisis de transferencia Western.

#### Retirada de andrógeno para inducir progresión

15 La retirada de andrógenos se completó por la castración. Bajo anestesia con isoflurano, se usó una incisión vertical de 5 mm para retirar suavemente la almohadilla grasa del epidídimo, al que estaban unidos los testículos y para extirpar los testículos del cuerpo. El cordón que conecta el testículo al riego sanguíneo se ligó con una sutura, entonces se cortó. Entonces, el cordón se devolvió a la cavidad abdominal. Se usó sutura quirúrgica para cerrar la incisión. Para aliviar el dolor se inyectó buprenorfina (0,05 mg/kg) antes de la cirugía.

#### Recuperación de xenoinjertos y órganos

20 Se recuperaron todos los xenoinjertos y órganos principales para los análisis. La recuperación se realizó después del sacrificio por paro cardíaco por gas CO<sub>2</sub> y los xenoinjertos u órganos se extrajeron para análisis inmunohistoquímico.

#### Eutanasia

25 Los animales se sacrificaron por paro cardíaco por gas CO<sub>2</sub>. Este procedimiento es la política establecida por el Comité de cuidado animal y es medioambientalmente sensible, eficaz, económico y está éticamente autorizado.

### EJEMPLOS

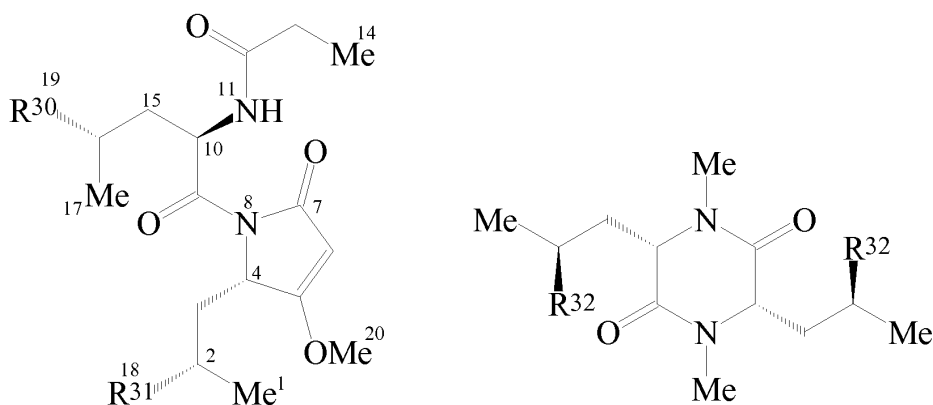
#### **EJEMPLO 1: Fraccionamiento guiado por ensayo y aislamiento de compuestos.**

30 Se recogieron especímenes de *Disidea* sp. a mano usando SCUBA a una profundidad de aproximadamente 15 m cerca de Palau Sintok, archipiélago de Karimunjawa, Indonesia, en junio de 2006 (N 55° 02,52, E 119° 19,48). La esponja se identificó por el Profesor Rob van Soest, Universidad de Ámsterdam y se ha depositado una muestra en el Museo Zoológico de Ámsterdam (ZMA POR. 20602).

35 La esponja gris recién cogida (140 g) se preservó inicialmente en MeOH y se transportó a Vancouver, Columbia Británica, Canadá, a temperatura ambiente durante un periodo de 5 días después del cual la muestra se congeló. La esponja se cortó en trozos pequeños, se sumergió en y posteriormente se extrajo repetidamente con MeOH (3 x 200 ml). Los extractos metanólicos combinados se concentraron al vacío y el aceite resultante se repartió entonces entre EtOAc (4 x 5 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml). El extracto de EtOAc combinado se evaporó a sequedad y el aceite púrpura resultante se purificó por cromatografía sobre Sephadex LH-20 usando 4:1 de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar una fracción que presentó actividad en el ensayo de ARR3-luciferasa. Este material se fraccionó adicionalmente usando cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, empleando un gradiente en etapa de 19:1 de hexanos/EtOAc a 40 EtOAc. Una fracción, que eluye con 1:1 de hexanos/EtOAc, se sometió a HPLC de fase inversa C<sub>18</sub> usando una columna CSC-Inertsil 150A/ODS2, 5 µm 25 x 0,94 cm, con 13:7 de MeCN/H<sub>2</sub>O como eluyente, dando 5 fracciones. La fracción menos polar contuvo sintokamida B pura (2) (4,4 mg) y la segunda fracción más polar contuvo disamida D (7) (0,2 mg) pura. La fracción más polar que eluyó primero consistió en una mezcla de sintokamida C (3) y sintokamida D (4). Una etapa de HPLC adicional que usa la misma columna, pero con 67:33 de MeOH/H<sub>2</sub>O como eluyente, dio sintokamida C limpia (3) (0,4 mg) y sintokamida D (4) (0,3 mg). De la tercera fracción que eluye, 45 después de otro fraccionamiento por HPLC con 70:30 de MeOH/H<sub>2</sub>O como eluyente, se obtuvo una muestra pura de sintokamida E (5) (0,5 mg) junto con una cantidad muy pequeña de sintokamida A (1). De la última fracción usando 3:1 de MeOH/H<sub>2</sub>O sintokamida A (1) (29,6 mg). También se aislaron las dicetopiperazinas conocidas, disamida A (6) y B (7).

50 Se midieron las rotaciones ópticas usando un polarímetro Jasco P-1010 con luz de sodio (589 nm). Se registraron los espectros de UV con un detector de absorbancia Waters 2487 Dual λ □. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C se registraron en un espectrómetro Bruker AV-600 con una criosonda CPTCI de 5 mm. Los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H se referencian a la señal de C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> residual (δ 7,15 ppm) y los desplazamientos químicos de <sup>13</sup>C se referencian al pico de disolvente C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (δ 128,0 ppm). Se registraron ESI-QIT-MS de baja resolución en un espectrómetro de

5 masas Bruker-Hewlett Packard 1100 Esquire-LC system. Se usaron placas de gel de sílice Merck tipo 5554 y placas Whatman MKC18F para la cromatografía analítica en capa fina. Las purificaciones por HPLC de fase inversa se realizaron en un cromatógrafo de líquidos Waters 600E System Controller unido a un detector de matriz de fotodiodos Waters 996. Todos los disolventes usados para HPLC fueron de calidad para HPLC de Fisher. Las estructuras de (6) y (7) se confirmaron comparando sus datos espectroscópicos con los valores bibliográficos (Su, J.-Y. et al. (1993) J. Nat. Prod. 56:637-642). La sintokamida A (1) dio cristales de MeOH que fueron adecuados para análisis por difracción de rayos X. Un diagrama de ORTEP confirmó la constitución del análisis de RMN y reveló la configuración absoluta 2*S*,4*S*,10*R*,16*S*. Las estructuras de las sintokamidas B (2) a E (5) se diferencian de la sintokamida A (1) en el grado de cloración en Me-18 o Me-19.



- 1 R<sup>30</sup> = CCl<sub>3</sub>, R<sup>31</sup> = CHCl<sub>2</sub>  
 2 R<sup>30</sup> = CCl<sub>3</sub>, R<sup>31</sup> = CCl<sub>3</sub>  
 3 R<sup>30</sup> = CHCl<sub>2</sub>, R<sup>31</sup> = CHCl<sub>2</sub>  
 4 R<sup>30</sup> = CCl<sub>3</sub>, R<sup>31</sup> = CH<sub>2</sub>Cl  
 5 R<sup>30</sup> = CCl<sub>3</sub>, R<sup>31</sup> = CH<sub>3</sub>

- 6 R<sup>32</sup> = CCl<sub>3</sub>  
 7 R<sup>32</sup> = CHCl<sub>2</sub>

- 10 **Sintokamida A (1):** Se aisló como un aceite transparente;  $[\alpha]_D^{25} +35,9^\circ$  (c 19,73, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{\text{máx}}$  224, 242 nm; <sup>1</sup>H, véase la Tabla 1; RMN de <sup>13</sup>C y de <sup>15</sup>N, véase la Tabla 2; HRESIMS de ion positivo [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* 531,0145 (calcd para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>5</sub>Na, 531,0154).
- 15 **Sintokamida B (2):** Se aisló como un aceite transparente;  $[\alpha]_D^{25} +35,0^\circ$  (c 2,93, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{\text{máx}}$  224,242 nm; <sup>1</sup>H, véase la Tabla 1; RMN de <sup>13</sup>C y de <sup>15</sup>N, véase la Tabla 2; HRESIMS de ion positivo [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* 564,9738 (calcd para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>6</sub>Na, 564,9765).
- Sintokamida C (3):** Se aisló como un aceite transparente;  $[\alpha]_D^{25} +58,7^\circ$  (c 0,26, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{\text{máx}}$  224,242 nm; <sup>1</sup>H, véase la Tabla 1; RMN de <sup>13</sup>C y de <sup>15</sup>N, véase la Tabla 2; HRESIMS de ion positivo [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* 497,0532 (calcd para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>Na, 497,0544).
- 20 **Sintokamida D (4):** Se aisló como un aceite transparente;  $[\alpha]_D^{25} +42,0^\circ$  (c 0,20, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{\text{máx}}$  224,242 nm; <sup>1</sup>H, véase la Tabla 1; RMN de <sup>13</sup>C y de <sup>15</sup>N, véase la Tabla 2; HRESIMS de ion positivo [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* 497,0532 (calcd para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>Na, 497,0544).
- 25 **Sintokamida E (5):** Se aisló como un aceite transparente;  $[\alpha]_D^{25} +47,6^\circ$  (c 0,33, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\lambda_{\text{máx}}$  224,242 nm; <sup>1</sup>H, véase la Tabla 1; RMN de <sup>13</sup>C y de <sup>15</sup>N, véase la Tabla 2; HRESIMS de ion positivo [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* 463,0931 (calcd para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>Na, 463,0934).

**Tabla 1.** Datos de RMN de <sup>1</sup>H para la sintokamida A (1), sintokamida B (2), sintokamida C (3), sintokamida D (4) y sintokamida E (5) registrados con un espectrómetro de 600 MHz con una criosonda CPTCl de 5 mm en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

Átomo N.º	1	2	3	4	5
	1,02 d J=6,7 Hz	1,32 d J=6,4 Hz	0,98 d J=6,7 Hz	0,86 d J=6,5 Hz	0,84 d J=6,2 Hz
	2,20 m	2,86 m	2,11 m	1,82	1,71

ES 2 593 859 T3

Átomo N.º	1	2	3	4	5
	1,97 1,78 ddd $J=13,9, 7,7, 5,3$ Hz	2,31 dd $J=14,0, 6,3$ Hz 2,00 ddd $J=14,0, 9,8, 3,7$ Hz	1,93 dt $J=14,0, 5,1$ Hz 1,76 ddd $J=14,0, 7,9, 5,1$ Hz	1,83 1,65	1,71
	4,16 t $J=5,3$ Hz	4,25 dd $J=6,3, 3,7$ Hz	4,05 t $J=5,1$ Hz	4,18 t $J=4,7$ Hz	4,33 t $J=4,9$ Hz
	4,47 s	4,37 s	4,32 s	4,37 s	4,41 s
	6,13 m	6,14 ddd $J=7,0, 7,0, 7,0$ Hz	6,15 ddd $J=10,1, 7,9, 3,5$ Hz	6,17 m	6,27 m
	6,06 a	5,65 sa	5,73 da $J=7,9$ Hz	5,78 sa	5,88 sa
	1,95 m	1,87 m	1,83 m	1,84 m	1,83 m
	1,08 t $J=7,6$ Hz	1,04 t $J=7,5$ Hz	1,02 t $J=7,6$ Hz	1,04 t $J=7,6$ Hz	1,04 t $J=7,5$ Hz
	2,84 dd, $J=13,8, 5,3$ Hz 1,65 ddd $J=13,8, 9,6, 6,7$ Hz	2,85 m 1,58 m	2,32 ddd, $J=14,2, 7,6, 3,5$ Hz 1,36 ddd $J=14,2, 10,1, 5,3$ Hz	2,86 dd, $J=13,4, 5,5$ Hz 1,64	2,90 bdd, $J=14,2, 5,5$ Hz 1,71
	3,09 m	3,11 m	2,49 m	3,10 m	3,13 m
	1,42 d $J=6,7$ Hz	1,39 d $J=6,5$ Hz	1,17 d $J=6,7$ Hz	1,42 d $J=6,4$ Hz	1,45 d $J=6,4$ Hz
	5,45 d $J=2,8$ Hz		5,37 d $J=2,8$ Hz	3,08 m 3,01 m	0,84 d $J=6,2$ Hz
			6,42 d $J=22$ Hz		
	2,79 s	2,68 s	2,69 s	2,70 s	2,72 s

**Tabla 2.** Datos de RMN de  $^{13}\text{C}$  y de  $^{15}\text{N}$  para la sintokamida A (1), sintokamida B (2), sintokamida C (3), sintokamida D (4) y sintokamida E (5) registrados con un espectrómetro de 600 MHz con una criosonda CPTCI de 5 mm en  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

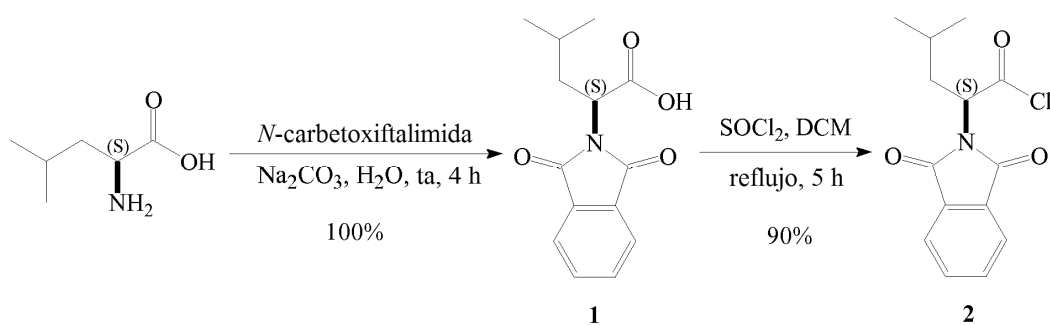
Átomo N.º	$^{13}\text{C}$					$^{15}\text{N}^a$				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	16,0	17,5	16,2	18,8	23,8					
2	40,8	52,0	40,7	32,2	24,6 <sup>1</sup>					
3	34,0	35,9	33,6	34,8	39,6 <sup>1</sup>					
4	57,5	57,7	57,3	57,9	58,3					
5	179,0	178,3	178,6	179,3	180,2					
6	93,7	93,8	93,7	93,5	93,4					
7	169,1	169,1	168,6	169,1	169,3					

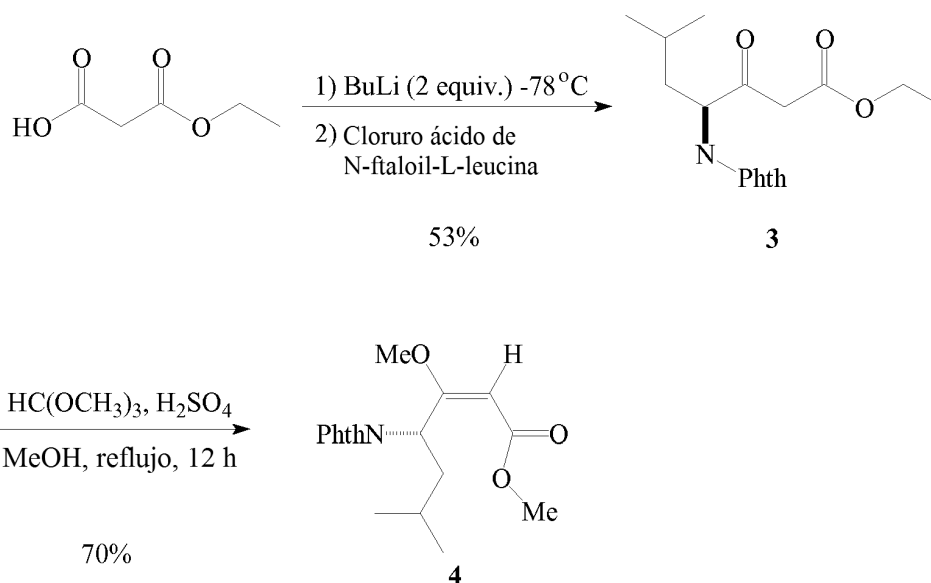
<sup>13</sup> C						<sup>15</sup> N <sup>a</sup>				
8						-	-	-	-	-
						212,0	211,5	213,6	211,1	213,0
9	172,4	172,8	172,3	172,1	172,0					
10	51,8	51,8	51,3	51,8	51,7					
11						-	-	-	-	-
						262,6	263,0	265,6	262,8	264,0
12	173,0	172,9	173,1	172,7	172,6					
13	29,4	29,4	29,4	29,4	29,5					
14	9,9	9,8	9,9	9,8	9,8					
15	37,0	37,0	37,3	37,2	37,4					
16	53,3	53,4	41,8	53,3	53,3					
17	17,1	17,0	15,3	17,1	17,1					
18	78,7	106,1	78,7	50,5	22,6					
19	106,5	106,5	78,5	106,6	106,6					
20	58,0	57,6	57,8	57,7	57,6					

<sup>a</sup>Las asignaciones de <sup>15</sup>N no se calibraron con un patrón externo. El valor de δ tiene una exactitud de aproximadamente 1 ppm en referencia a CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (0 ppm) y se asigna basándose en correlaciones de <sup>15</sup>NHSQC y <sup>15</sup>NlrHMQC.

<sup>1</sup>Las asignaciones dentro de una columna son intercambiables.

**EJEMPLO 2: Síntesis de *N*-ftalimida-*L*-leucina de *N*-((*R*)-1-((*S*)-2-isobutil-3-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)propionamida (1).**





Se disolvieron L-leucina (5,12 g, 39,1 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4,14 g, 39,1 mmoles) en 40 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada. La disolución se añadió a *N*-carboxi-ftalimida (8,55 g, 39,1 mmoles) y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución transparente resultante se acidificó usando  $\text{HCl}$  6 N a  $\text{pH}=0$  y entonces se extrajo con hexanos (3  $\times$  100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice se aplicó eluyendo con hexanos/acetona (3:1) para dar *N*-ftalimida-L-leucina (1) (10,2 g, 39,1 mmoles, cuantitativa) como un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (d,  $J=6,70$  Hz, 3 H), 0,94 (d,  $J=6,70$  Hz, 3 H), 1,37 - 1,60 (m, 1 H), 1,95 (ddd,  $J=14,31$ , 10,05, 4,26 Hz, 1 H), 2,36 (ddd,  $J=14,31$ , 10,05, 4,26 Hz, 1 H), 4,99 (dd,  $J=11,57$ , 4,26 Hz, 1 H), 7,73 (dd,  $J=5,48$ , 3,05 Hz, 2 H), 7,85 (dd,  $J=5,48$ , 3,05 Hz, 2 H), 11,32 (s a, 1 H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21,2, 23,3, 25,3, 37,2, 50,6, 123,8, 131,9, 134,4, 167,9, 176,0.

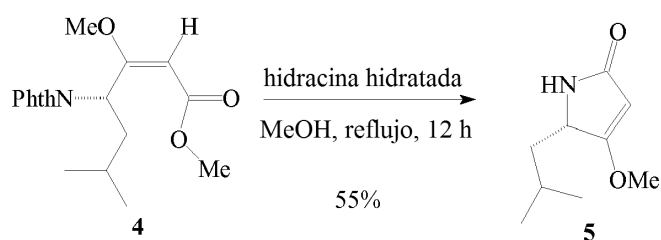
#### 6-Metil-4-ftalimido-3-oxoheptanoato de (S)-metilo (3).

Se sometió a reflujo *N*-ftalimida-L-leucina (1) (550 mg, 2,11 mmoles) en 4 ml de DCM seco con  $\text{SOCl}_2$  (1,5 ml, 20,5 mmoles) durante 5 h. Se evaporaron el exceso de  $\text{SOCl}_2$  y disolvente a presión reducida para producir cloruro de *N*-ftalimida-L-leucinilo (2) (535 mg, 1,91 mmoles, 90 %) como un aceite amarillo y el producto se usó sin más purificación. La adición de *n*-BuLi (3,7 ml, 2,0 M en hexanos, 7,4 mmoles) gota a gota a malonato de monoéster (450 mg, 3,41 mmoles) en 5 ml de THF seco a  $-70$  °C dio una suspensión blanca que se calentó suavemente hasta  $-5$  °C y luego se enfrió de nuevo a  $-78$  °C. Se añadió cloruro de ácido (2) (535 mg, 1,91 mmoles) disuelto en 2 ml de THF seco a esta suspensión todo de una vez y la disolución se agitó adicionalmente durante 20 min, entonces se vertió en una disolución de 7 ml de  $\text{HCl}$  1 N y 10 ml de éter y continuó agitándose durante 5 min. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con éter (2 $\times$ 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (3 $\times$ 10 ml). Después de secarse sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, la fase etérea se evaporó al vacío dando un aceite rojo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetona=93:7) dando el éster de 1,3-dicetona (3) homólogo (336 mg, 1,01 mmoles, 53 %) como un aceite amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (d,  $J=7,08$  Hz, 3 H), 0,95 (d,  $J=7,08$  Hz, 3 H), 1,23 (t,  $J=7,08$  Hz, 3 H), 1,37 - 1,57 (m, 1 H), 1,91 (ddd,  $J=14,16$ , 10,05, 4,11 Hz, 1 H), 2,24 (ddd,  $J=14,16$ , 10,05, 4,11 Hz, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 4,14 (q,  $J=7,08$  Hz, 2 H), 5,00 (dd,  $J=11,31$ , 4,23 Hz, 1 H), 7,76 (dd,  $J=5,60$ , 3,08 Hz, 2 H), 7,88 (dd,  $J=5,60$ , 3,08 Hz, 2 H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14,2, 21,3, 23,5, 25,3, 36,5, 46,5, 57,7, 61,9, 123,8, 131,9, 134,6, 166,6, 168,0, 198,3.

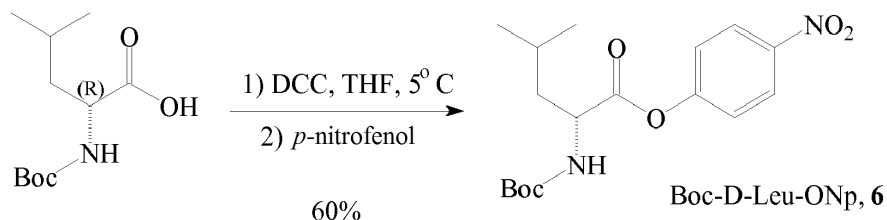
#### 3-Metoxi-6-metil-4-ftalimido-hept-2-enoato de (S,E)-metilo (4).

Se sometió a reflujo el éster etílico de 1,3-dicetona (3) (186 mg, 0,56 mmoles) en 5 ml de MeOH anhidro con ortoformiato de trimetilo (2,5 ml, 2,24 mmol) en presencia de una cantidad catalítica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. durante 12 h. Después de añadir el éter (80 ml), la fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (3 $\times$ 10 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y entonces se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida del producto en bruto sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetona (9:1) dio el producto de éter de *E*-enol intercambiado con éster (4) (130 mg, 0,39 mmoles) como un aceite amarillo con un rendimiento del 70 %. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (d,  $J=6,40$  Hz, 3 H), 1,00 (d,  $J=6,62$  Hz, 3 H), 1,49 - 1,60 (m, 1 H), 1,67 (ddd,  $J=13,19$ , 11,48, 3,88 Hz, 1 H), 2,66 (ddd,  $J=13,19$ , 11,48, 3,88 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 5,05 (s, 1 H), 6,33 (dd,  $J=11,42$ , 4,80 Hz, 1 H), 7,71 (dd,  $J=5,48$ , 2,97 Hz, 2 H), 7,83 (dd,  $J=5,48$ , 2,97 Hz, 2 H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21,2, 23,4, 25,6, 38,3, 50,2, 51,4, 56,3, 91,2, 123,4, 132,2, 134,0, 167,0, 168,7, 172,3.

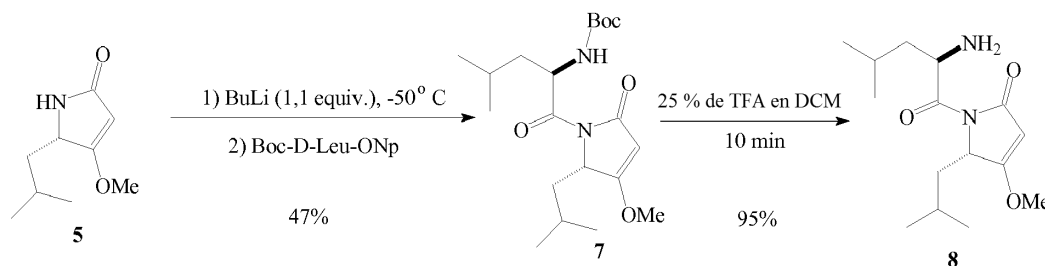
#### (S)-5-isobutil-4-metoxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (5).



Se sometió a reflujo el éter de enol (**4**) (53 mg, 0,16 mmoles) en MeOH con exceso de hidracina monohidratada (2 ml) durante la noche. Después de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en 50 ml de DCM y se añadieron 40 ml de agua destilada. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3×40 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y luego se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice se aplicó usando DCM/MeOH (200:1) como eluyente para obtener el ácido tetramico (**5**) (15 mg, 0,088 mmoles) como un sólido blanco con un rendimiento del 55 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (d, J=2,05 Hz, 3 H), 0,97 (d, J=2,05 Hz, 3 H), 1,38 (td, J=9,22, 4,78 Hz, 1 H), 1,64 (td, J=9,22, 4,78 Hz, 1 H), 1,70 - 1,83 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,06 (dd, J=9,56, 3,41 Hz, 1 H), 5,00 (d, J=1,02 Hz, 1 H), 6,24 (s a, 1 H); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22,0, 23,6, 25,6, 41,6, 56,2, 58,4, 93,3, 174,5, 179,2; ESIMS [M+H]<sup>+</sup> 170,2.

**2-(Terc-Butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoato de (R)-4-nitrofenilo (6).**

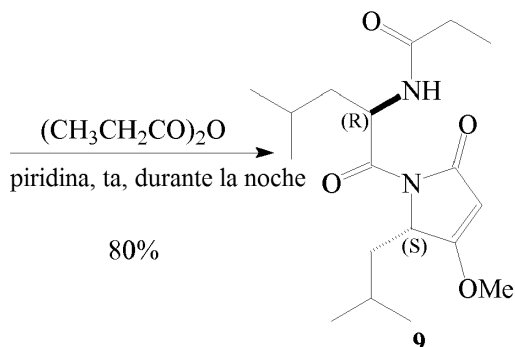
Se añadió Boc-D-Leucina (462 mg, 2,0 mmoles) en 5 ml de THF seco a *p*-nitrofenol (294 mg, 2,1 mmoles) y entonces la mezcla se trató con DCC (413 mg, 2,0 mmoles) a 5 °C y entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se filtró y entonces se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetona=3:2) dando Boc-D-Leu-ONp (**6**) (420 mg, 1,2 mmoles) como un aceite incoloro con un rendimiento del 60 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>2</sub>) δ: 1,02 (d, *J*=2,05 Hz, 3 H), 1,04 (d, *J*=2,05 Hz, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,61 - 1,71 (m, 1 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 4,52 (s a, 1 H), 4,94 (d, *J*=6,14 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J*=9,22 Hz, 2 H), 8,28 (d, *J*=9,22 Hz, 2 H); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21,9, 23,0, 25,1, 28,5, 41,3, 52,7, 80,6, 122,5, 125,4, 145,6, 155,5, 155,7, 171,6.

**(R)-1-((S)-2-Isobutil-3-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-4-metil-1-oxopentán-2-ilcarbamato de terc-butilo (7).**

Se trató el ácido tetrámico (5) (11,2 mg, 0,066 mmoles) en 2 ml de THF seco con *n*-BuLi (32 µl, 1,60 M, 0,066 mmoles) a -50 °C durante 10 min, después se añadió gota a gota Boc-D-Leu-ONp (6) (25,6 mg, 0,073 mmoles) en 2 ml de THF seco en 15 min. La mezcla se agitó adicionalmente durante 10 min y se extinguió con 0,1 ml de AcOH y se evaporó al vacío. Se obtuvo producto de acoplamiento puro (7) (12,0 mg, 0,031 mmoles) como polvo blanco después de una cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo=3:1), el rendimiento es 47 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,89 (d, *J*=5,87 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,60 Hz, 6 H), 1,04 (d, *J*=6,36 Hz, 3 H), 1,32 - 1,40 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,75 - 1,88 (m, 6 H), 4,58 (t, *J*=5,12 Hz, 1 H), 5,04 (s, 3 H), 5,10 (d a, *J*=8,07 Hz, 1 H), 5,45 (td, *J*=2,93, 1,96 Hz, 1 H).

**(S)-1-((R)-2-amino-4-metilpentanoil)-5-isobutil-4-metoxi-1H-pirrol-2(5H)-ona (8).**

Al producto de acoplamiento protegido con Boc (7) (5,0 mg, 0,013 mmoles) en 1 ml de DCM seco se añadió 1 ml de disolución al 33 % de DCM con TFA y se agitó durante 10 min. El disolvente se neutralizó con 10 ml de disolución al 25 % de amoníaco y se extrajo usando DCM (3×10 ml). La fase orgánica se combinó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (98:2) para obtener el producto desprotegido (**8**) (3,3 mg, 0,012 mmoles) como un polvo blanco con un rendimiento del 95 %. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (d, *J*=6,43 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=2,92 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=2,63 Hz, 3 H), 0,98 (d, *J*=6,72 Hz, 3 H), 1,32 (td, *J*=8,99, 4,82 Hz, 1 H), 1,54 (ddd, *J*=13,45, 9,06, 4,38 Hz, 1H), 1,76 (td, *J*=13,37, 6,58 Hz, 1 H), 1,83 - 1,92 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,55 (dd, *J*=9,50, 4,24 Hz, 1 H), 4,60 (t, *J*=5,12 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H); ESIMS [M+H]<sup>+</sup> 283,3.

***N*-((*R*)-1-((*S*)-2-isobutil-3-metoxi-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)propionamida (**9**).**

Agitar el compuesto libre de amino (**8**) (1,0 mg, 0,0035 mmoles) con anhídrido de propionilo (1,4  $\mu$ l, 0,011 mmoles) en 2 ml de piridina seca a temperatura ambiente durante 12 h. La disolución se acidificó con 10 ml de HCl 1 N y se extrajo en acetato de etilo (3 $\times$ 10 ml). La fase orgánica combinada se filtró sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó al vacío. El producto *N*-propionilado (**9**) (1,0 mg, 0,0029 mmoles) se obtuvo después de la cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo=3:1) como un sólido incoloro con un rendimiento del 80 %. RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,88 (d, *J*=6,24 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,60 Hz, 6 H), 1,05 (d, *J*=6,60 Hz, 3 H), 1,17 (t, *J*=7,52 Hz, 3 H), 1,40 (dt, *J*=6,97, 3,67 Hz, 1 H), 1,59 (dt, *J*=6,97, 3,67 Hz, 1 H), 1,75-1,79 (m, 1H), 1,80-1,83 (m, 3H), 2,25 (q, *J*=7,70 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,57 (dd, *J*=6,24, 4,03 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 5,75 (ddd, *J*=10,73, 9,08, 2,93 Hz, 1 H), 6,04 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H); RMN de <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCU)  $\delta$  10,0, 21,4, 22,7, 23,8, 23,9, 24,3, 25,2, 29,9, 39,3, 41,7, 51,6, 58,9, 58,9, 93,6, 169,6, 173,1, 173,3, 181,0.

En conjunto, hay 9 etapas en esta síntesis y se observó un rendimiento global del 3,9 %.

**EJEMPLO 3: Actividad biológica de la sintokamida A Selección para identificar CB3.1**

Se usó selección de alto rendimiento para identificar compuestos activos que inhibieron la actividad del receptor de andrógenos (AR). La selección inicial fue un ensayo basado en célula que comprende células LNCaP que expresan establemente el indicador de ARR3-luciferasa. El ensayo consistió en activar el AR endógeno usando un andrógeno sintético, R1881 y medir los niveles de actividad de luciferasa. Se añadieron extractos de esponja marina 1 h antes de la adición de R1881 a las células y se incubaron durante 48 h adicionales antes de recoger y medir la actividad de luciferasa en los lisados celulares. El extracto de esponja marina 06-80 inhibió fuertemente la actividad de luciferasa inducida por andrógenos (**Figura 1A**).

**Citotoxicidad**

A partir de este extracto, el compuesto activo puro, sintokamida A (CB3.1), se aisló y para garantizar que el efecto inhibidor de CB3.1 no era debido a generalmente citotoxicidad, se examinó la morfología celular de las células LNCaP. La **Figura 1B** muestra que las células LNCaP tratadas durante 48 h con CB3.1 (10  $\mu$ M) no tienen signos obvios de toxicidad que indicara que el efecto inhibidor sobre la activación de AR no fuera simplemente debido a citotoxicidad general. También se muestra que las células tratadas con R1881 proporcionan una indicación del número de células y para comparación. CB3.1 no disminuyó la actividad de luciferasa inducida por andrógenos por un mecanismo que no implica toxicidad específica.

**Transactivación del NTD de AR**

Para determinar si CB3.1 bloqueó la transactivación del NTD de AR, se transfectaron células LNCaP con los plásmidos para el NTD de la proteína quimérica AR-Gal4DBD y el indicador de luciferasa de Gal4 y se pretrataron durante 1 h con CB3.1 (5  $\mu$ g/ml) antes de la adición de forskolina (FSK 50  $\mu$ M) durante 24 h adicionales (véase: Sadar et al. (1999) J. Biol. Chem. 274:7777-83). CB3.1 redujo la transactivación inducida por FSK de NTD de AR a los niveles iniciales (véase la **Figura 3A**) e inhibió la transactivación del NTD de AR.

**Especificidad del receptor esteroideo**

Las similitudes de secuencia de aminoácidos en el AR con receptores esteroideos humanos relacionados (receptor de glucocorticoide (GR) y receptor de progesterona (PR)) son significativas en algunos dominios tales como el dominio de unión a ADN (DBD). Aunque el AR-NTD comparte menos del 15 % de homología con el PR y GR, estos receptores interaccionan con algunas de las mismas proteínas tales como SRC-1 (coactivador-1 del receptor esteroideo). Por lo tanto, se usaron ensayos de gen indicador para determinar si los compuestos candidatos que bloquean la actividad de AR tienen algún efecto sobre la actividad transcripcional de GR y PR. Se co-transfectaron células con plásmidos de expresión para hGR y PR $\beta$  de longitud completa y el indicador relativo (es decir, indicadores pGR-Luc o PRE-Elb-Luc). Entonces, las células se trataron con vehículo de etanol, dexametasona (*GR*), 4-pregнено-3,20-diona (progesterona) (*PR*) seguido de medición de la actividad de luciferasa. CB3.1 (5  $\mu$ g/ml)



inhibió fuertemente la actividad de AR como se mide usando el indicador de PSA(6,1)luciferasa (véase la **Figura 2A**), pero no inhibió las actividades de PRE-luciferasa o GRE-luciferasa en respuesta a ligando (véanse las **Figuras 2B-C**). Los datos muestran que CB3.1 no altera la transactivación de otros receptores esteroideos y no tiene efectos no específicos y generales sobre la transcripción o traducción, ya que no inhibió la inducción de los indicadores de luciferasa de GR y PR. Parece que CB3.1 es específico para AR y sugiere que cabría esperar menos efectos secundarios de la administración sistémica.

#### Ensayo de proliferación

CB3.1 redujo la proliferación de células LNCaP tratadas con andrógeno (R1881). Se pretrataron células LNCaP durante 1 h con bicalutamida (cdx, 10  $\mu$ M, control positivo) o CB3.1 (5  $\mu$ g/ml) antes de la adición de R1881 0,1 nM. La incorporación de BrdU se midió 3 días después para indicar cambios en la proliferación en respuesta a andrógeno (véase la **Figura 3B**). R1881 0,1 nM aumentó la proliferación con respecto al control (vehículo para R1881 y moléculas pequeñas). CB3.1 fue eficaz en bloquear la proliferación inducida por andrógenos. CB3.1 no bloqueó la proliferación de células humanas PC3 de cáncer de próstata (véase la **Figura 3C**) que no expresan AR (Kaighn et al 1978 Natl. Cancer Inst. Monogr. 49, 17-21) y así no se basan en el AR para el crecimiento y supervivencia.

#### EJEMPLO 4: Las sintokamidas inhiben los niveles inducidos por andrógenos de ARNm de PSA en células LNCaP.

PSA es un gen regulado por andrógenos que contiene varios elementos de respuesta a andrógenos bien caracterizados (ARE) en las regiones potenciadora y promotora. Los niveles de ARNm de PSA se inducen por andrógeno por un mecanismo dependiente del receptor de andrógenos. Para probar si las sintokamidas también bloquearían la expresión de genes endógenos inducida por andrógeno, se midieron los niveles de ARNm de PSA en respuesta al andrógeno sintético R1881. R1881 indujo niveles de ARNm de PSA al menos 3 veces (véase **Figura 4**) y este podría bloquearse por antiandrógeno, bicalutamida, además de por cada una de las sintokamidas. Estos datos están de acuerdo con las sintokamidas que bloquean la actividad transcripcional del receptor de andrógenos.

#### EJEMPLO 5: Inhibición de la inducción por R1881 de PSA (6,1)-luciferasa por sintokamidas.

Se midió la activación del AR endógeno en células de cáncer de próstata humanas LNCaP midiendo un indicador sensible a andrógenos que contiene elementos de respuesta a andrógenos (ARE). La construcción de PSA (6,1kb)-gen indicador de luciferasa contiene varios ARE bien caracterizados y se induce por andrógeno. Se mantuvieron células LNCaP como monocapas, se transfectaron con PSA-luciferasa y se usaron para cribar el extracto en bruto (CB-0) preparado a partir de esponja marina, además de sintokamidas y disamidas purificadas (CB3.0 (disamida A), CB2.1 (sintokamida E), CB1.1 (sintokamida C), CB3.1 (sintokamida A) y CB4.0 (sintokamida B), además de una sintokamida no clorada. El andrógeno sintético R1881 (1 nM) indujo actividad de PSA-luciferasa aproximadamente 6 veces. El antiandrógeno bicalutamida (BIC) bloqueó esta inducción el 100 % (véase la **Figura 5**). El extracto parcialmente purificado CB-0 inhibió fuertemente la actividad inducida por andrógeno. La sintokamida no clorada tuvo alguna actividad como todas las sintokamidas purificadas y la disamida A. Estos datos soportan la conclusión de que las sintokamidas y disamidas que tienen efectos inhibidores sobre la expresión de PSA es al nivel transcripcional.

#### EJEMPLO 6: La sintokamida A (CB3.1) reduce el crecimiento tumoral de xenoinjertos de LNCaP.

Se usó el modelo de xenoinjerto subcutáneo para probar si las sintokamidas que inhibían la activación del receptor de andrógenos *in vitro* tenían algún efecto sobre estos tumores. Se probó CB3.1 *in vivo* usando el modelo de xenoinjerto subcutáneo LNCaP. Se hicieron experimentos *in vivo* proporcionando información relevante sobre la toxicidad y si CB3.1 tenía un efecto sobre el crecimiento tumoral y la progresión a independencia de andrógenos. Células de cáncer de próstata humanas LNCaP expresan el receptor de andrógenos (AR endógeno) y antígeno prostático específico (PSA) y progresan a independencia de andrógenos en huéspedes castrados. Se implantaron células LNCaP ( $10^6$ /ml) por vía subcutánea en ratones macho NOD-SCID que tenían al menos 8 semanas de edad. Las células se suspendieron en 75  $\mu$ l de medio RPMI 1640 (5 % de FBS) con 75  $\mu$ l de Matrigel y se inyectaron en la región del costado del huésped bajo anestesia. Las células LNCaP se implantaron por vía subcutánea en ratones macho NOD-SCID y los animales se castraron cuando los tumores tuvieron aproximadamente 100 mm<sup>3</sup> (media = 123,3,1  $\pm$  27,4 mm<sup>3</sup>; n=18) y se aleatorizaron en dos grupos. Una semana después de la castración los animales se trataron cada 3 días con una dosis intratumoral de 30 mg/kg de peso corporal de CB3.1 o el mismo volumen de vehículo (control, DMSO). CB3.1 mostró una reducción de volumen del tumor (véase la **Figura 6**). Quince días después de la primera inyección de CB3.1, los tumores tuvieron el 111,81 %  $\pm$  38,12 del volumen del tumor en el día de la 1ª inyección. Mientras que 15 días después de la inyección de DMSO, los tumores fueron el 180,27 %  $\pm$  111,67 del volumen del tumor en el día de la 1ª inyección. El PSA sérico proporciona una indicación de pronóstico. Para animales que reciben CB3.1, el PSA sérico fue el 98,47%  $\pm$  170,51 en el día 15 después de la 1ª inyección. Los animales tratados con DMSO tuvieron un duplicado de PSA sérico en el día 15 después de la primera inyección (es decir, 203,73 %  $\pm$  315,63). El volumen del tumor y los valores de PSA sérico estuvieron de acuerdo con CB3.1 reduciendo la carga tumoral y PSA sérico en comparación con los animales tratados con vehículo. No se detectó

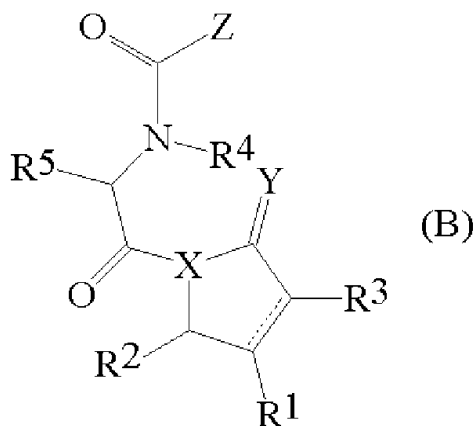
cambio en el peso corporal del animal tras la duración del experimento (inicio:  $24,6 \pm 1,1$  gramos; fin:  $25,0 \pm 1,4$  gramos) que indica que CB3.1 no es generalmente tóxico para los animales.

5 Los intervalos numéricos son inclusivos de los números que definen el intervalo. La palabra “que comprende” se usa en el presente documento como un término de extremos abiertos, sustancialmente equivalente a la expresión “que incluye, pero no se limitan a” y la palabra “comprende” tiene un significado correspondiente. Como se usa en el presente documento, las formas en singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Así, por ejemplo, referencia a “una cosa” incluye más de una cosa tal. La citación de referencias en el presente documento no es una admisión de que tales referencias sean estado de la técnica para la presente invención.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (B):



o una sal del mismo, en la que:

5 X es N;

Y es O;

10 R<sup>1</sup> es H, OH, J, OJ, SJ o NJJ', en el que J o J' es un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

15 R<sup>3</sup> es H, OH, OG, SG, NGG' o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que G y G' son un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado y en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

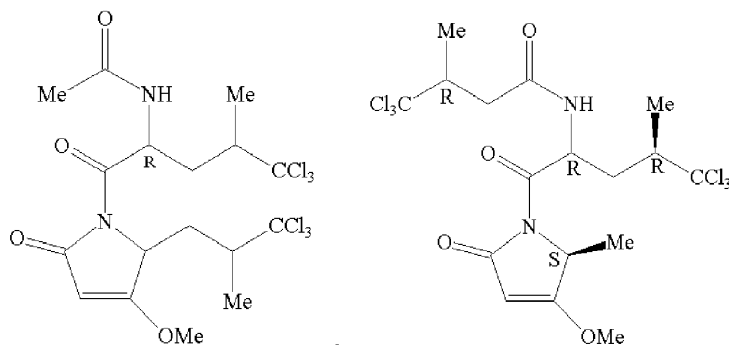
20 R<sup>4</sup> es H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y NH<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

25 Z es un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

----- es un enlace sencillo o un doble enlace;

y a condición de que el compuesto no sea: (2S,5S,7S,15S)-disideapirrolidona,



o

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es H, OH, OG, o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido,

en el que G es un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado y

5 en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; preferentemente R<sup>3</sup> es H, OH, OBU, OPr, OEt o OMe.

10 3. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R<sup>1</sup> es H, OH, J o OJ, en el que J es un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub>; preferentemente R<sup>1</sup> es H, OH, J o OJ, en el que J es un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I y NH<sub>2</sub>; preferentemente R<sup>1</sup> es H, OH, OBU, OPr, OEt, OMe, Bu, Pr, Et o Me, más preferentemente R<sup>1</sup> es OMe.

4. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que ----- es un doble enlace.

15 5. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en los que R<sup>2</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub>; preferentemente R<sup>2</sup> es H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y NH<sub>2</sub>.

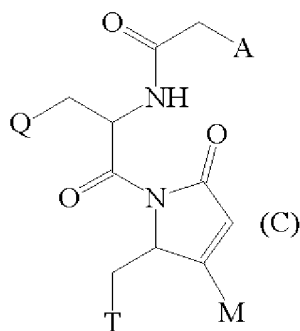
20 6. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en los que R<sup>5</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; preferentemente R<sup>5</sup> es H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br, I y NH<sub>2</sub>.

7. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6,

25 en los que Z es un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, OH, F, Cl, Br e I; o

en los que Z es un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: F, Cl, Br e I.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene la siguiente fórmula (C):



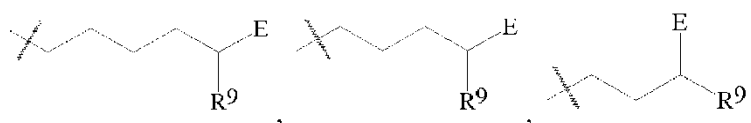
30

o una sal del mismo, en la que:

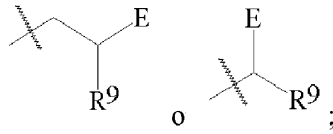
A es Bu, Pr, Et o Me;

M es H, OH, OBU, OPr, OEt, OMe, Bu, Pr, Et o Me;

T es

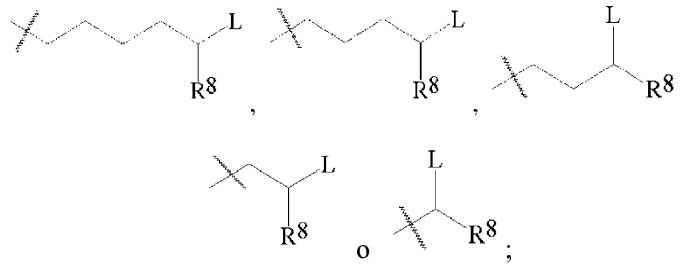


35



E es Bu, Pr, Et o Me;

Q es



5

L es Bu, Pr, Et o Me;

R<sup>8</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me; y

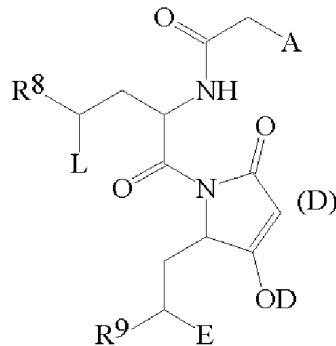
R<sup>9</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me;

y en la que

10

A, T, E, Q y L están opcionalmente sustituidos, en los que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la siguiente fórmula (D):



o una sal del mismo, en la que:

15

A es Bu, Pr, Et o Me;

D es Bu, Pr, Et o Me;

E es Bu, Pr, Et o Me;

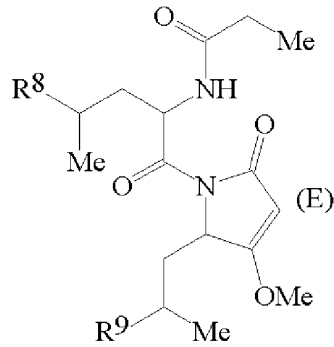
L es Bu, Pr, Et o Me;

R<sup>8</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me; y

20

R<sup>9</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Bu, Pr, Et o Me.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la siguiente fórmula (E):

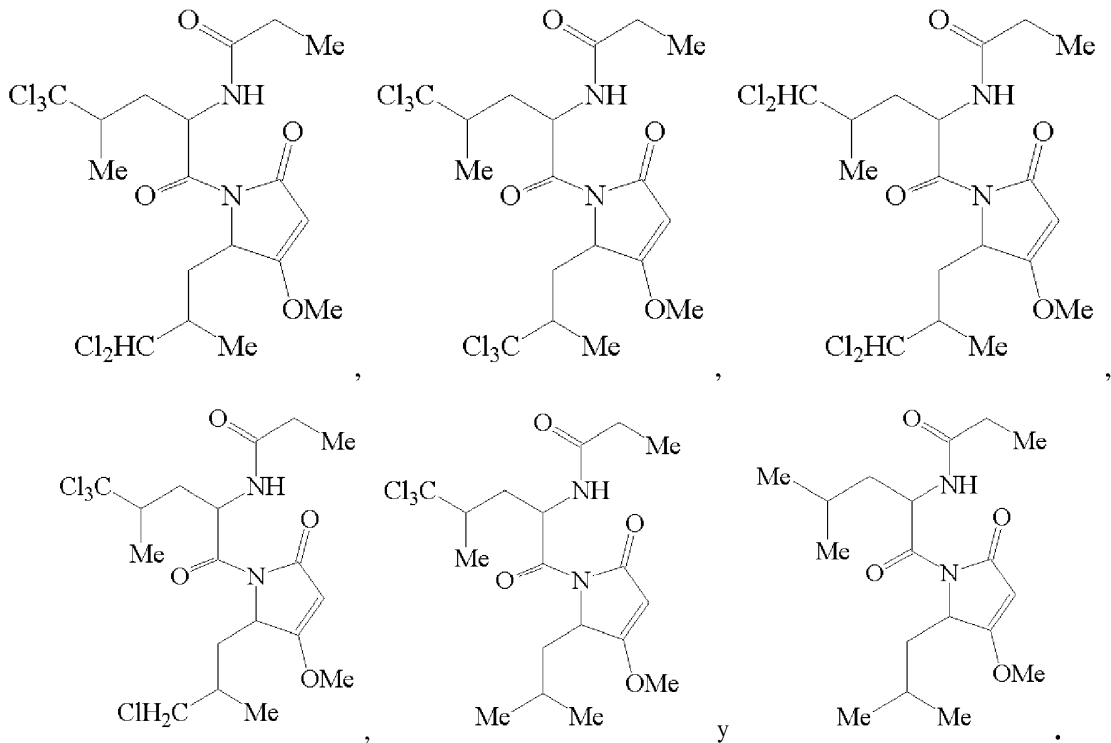


o una sal del mismo, en la que:

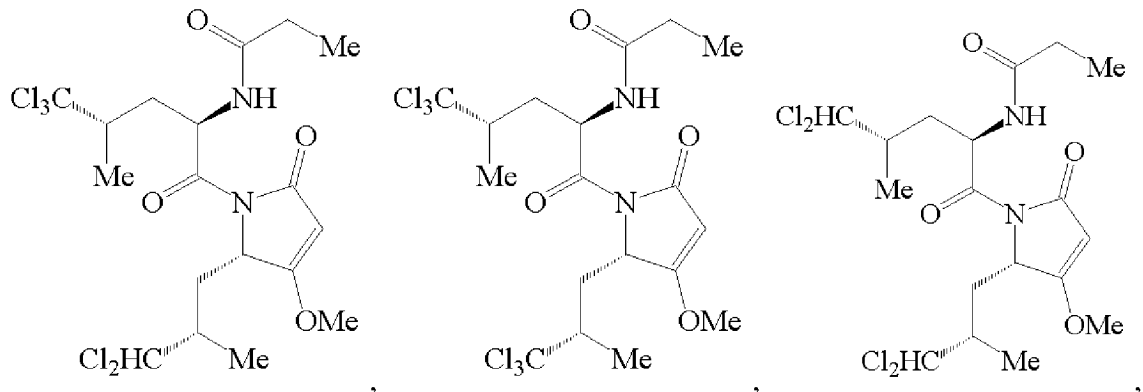
R<sup>8</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Et o Me; y

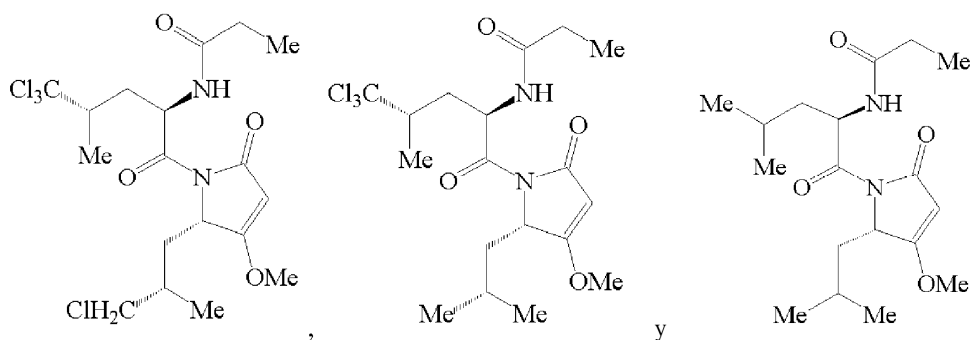
R<sup>9</sup> es Cl<sub>3</sub>C, Cl<sub>2</sub>HC, ClH<sub>2</sub>C, Et o Me.

- 5 11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, seleccionado de uno o más de los siguientes:

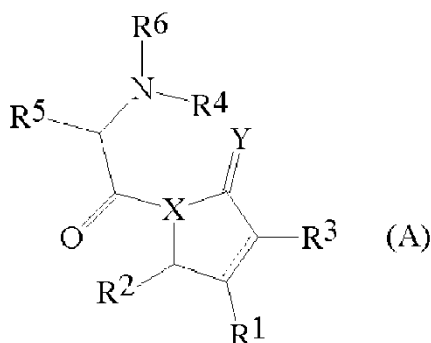


12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, seleccionado de uno o más de los siguientes:





13. Un procedimiento de modulación de la actividad de AR *in vitro*, comprendiendo el procedimiento administrar a una célula de mamífero un compuesto que tiene una estructura de fórmula A:



5 o una sal del mismo, en la que:

X es C o N;

Y es O o S;

10 R<sup>1</sup> es H, OH, J, OJ, SJ o NJJ', en el que J o J' es un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico no aromático, o cíclico aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

15 R<sup>2</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

20 R<sup>3</sup> es H, OH, OG, SG, NGG' o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que G y G' son un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido y en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, CN, SH, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>; y

25 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, cíclico aromático, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, OR, R, F, Cl, Br, I, NH, NHR, NR<sub>2</sub>, CN, SH, SR, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R, SO<sub>2</sub>R, OSO<sub>3</sub>R y NO<sub>2</sub> y en los que R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir;

R<sup>5</sup> es H o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>;

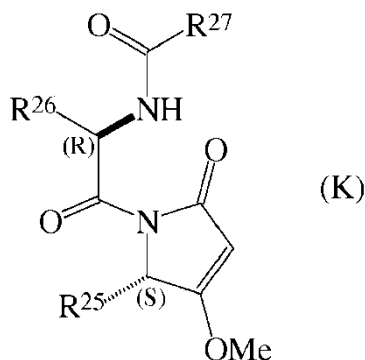
30 ----- es un enlace sencillo o un doble enlace.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en modular la actividad del receptor de andrógenos (AR).

15. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la preparación de un medicamento para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR).

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 17. Un procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (K):



en la que:

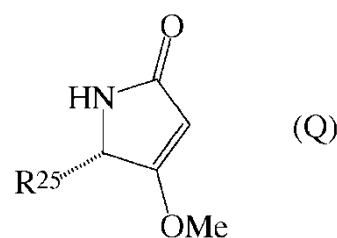
10  $R^{25}$  es H, una cadena lateral de aminoácido o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, COOR', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'<sub>2</sub>, R', OH, OR', F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, NHR', NR'<sub>2</sub>, CN, SH, SR', SO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>R', SO<sub>2</sub>R', OSO<sub>3</sub>R' y NO<sub>2</sub> y en los que R' es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal, o saturado ramificado y sin sustituir, a condición de que R<sup>25</sup> no sea prolina o fenilalanina;

15  $R^{26}$  es H, una cadena lateral de aminoácido o un grupo alquilo de uno a diez carbonos lineal, ramificado, o cíclico no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>, a condición de que R<sup>26</sup> no sea prolina o fenilalanina; y

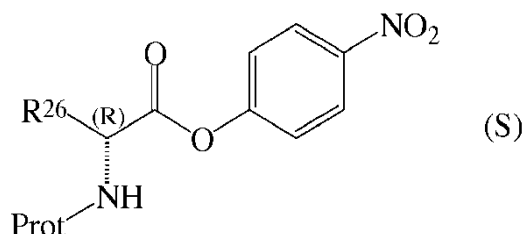
$R^{27}$  es un Bu, Pr, Et o Me opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional está seleccionado de uno o más de: oxo, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H y NO<sub>2</sub>,

comprendiendo el procedimiento:

20 mezclar un compuesto de fórmula (Q):

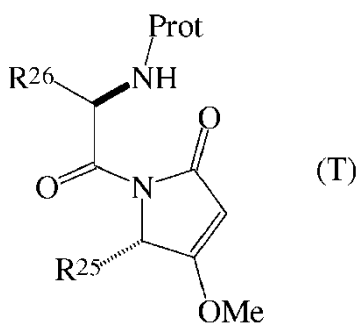


en la que R<sup>25</sup> es según se definió anteriormente, con *n*-BuLi para formar una mezcla y hacer reaccionar la mezcla con un compuesto de fórmula (S):



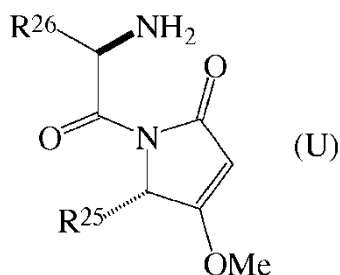
25 en la que R<sup>26</sup> es según se definió anteriormente y Prot es un grupo protector, para formar un compuesto de fórmula (T):





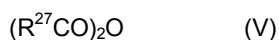
en la que  $R^{25}$ ,  $R^{26}$  y Prot son según se definieron anteriormente;

desproteger el compuesto de fórmula (T) para formar un compuesto de fórmula (U):



5 en la que  $R^{25}$  y  $R^{26}$  son según se definieron anteriormente; y

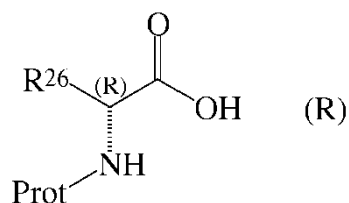
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (U) con un compuesto de fórmula (V):



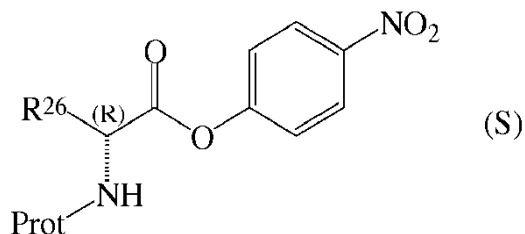
en la que  $R^{27}$  es según se definió anteriormente, en piridina para formar el compuesto de fórmula (K).

18. El procedimiento según la reivindicación 17 que comprende además:

10 mezclar, en cualquier orden, un compuesto de la fórmula (R):

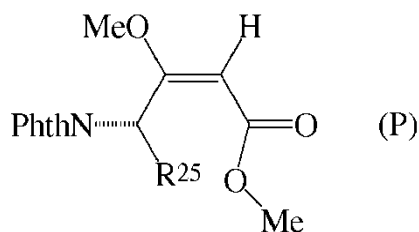


en la que  $R^{26}$  y Prot son según se definieron en la reivindicación 17, con p-nitrofenol y con un compuesto que contiene carbodiimida para formar el compuesto de la fórmula (S):

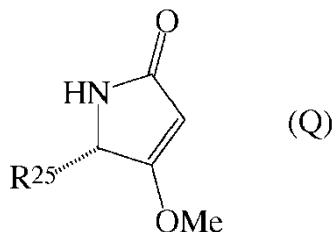


15 en la que  $R^{26}$  y Prot son según se definieron en la reivindicación 17.

19. El procedimiento según la reivindicación 17 o 18 que comprende además hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (P):

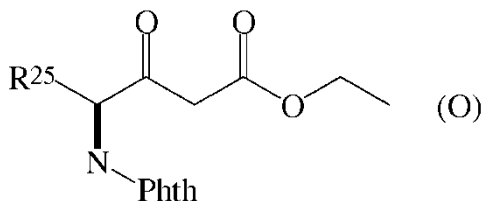


en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la reivindicación 17, con hidracina monohidratada en MeOH para formar el compuesto de fórmula (Q):

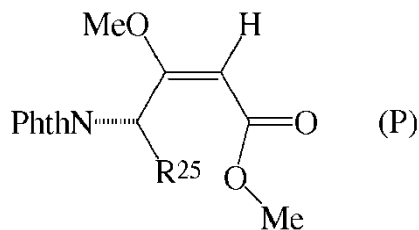


5 en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la reivindicación 17.

20. El procedimiento según la reivindicación 19 que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (O):

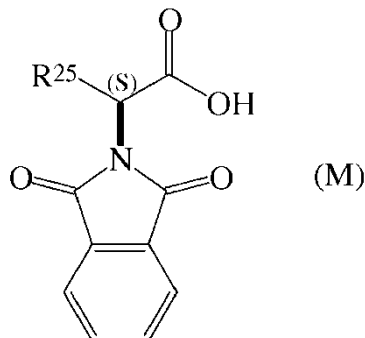


10 en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la reivindicación 17, con ortoformiato de trimetilo en presencia de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado como catalizador y en MeOH para formar el compuesto de fórmula (P):

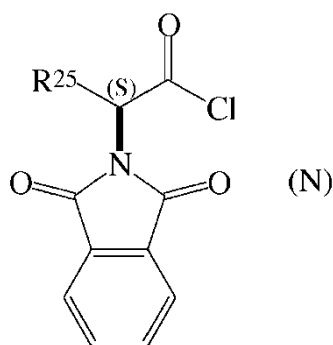


en la que R<sup>25</sup> es según se define en la reivindicación 17.

21. El procedimiento según la reivindicación 20 que comprende además hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (M):

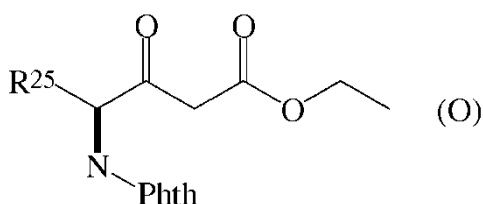


15 en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la reivindicación 17, con un agente de cloración para formar un compuesto de la fórmula (N):



en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la reivindicación 17; y

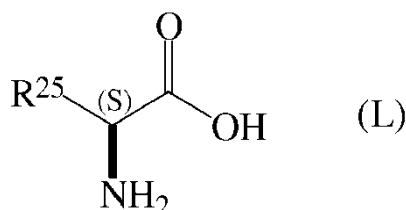
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (N) con una suspensión, la suspensión formada mezclando malonato de monoetilo con un compuesto de alquil-litio, para formar el compuesto de la fórmula (O):



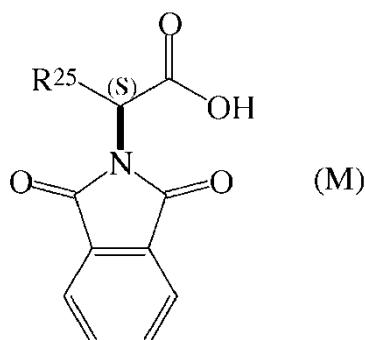
5

en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la reivindicación 17.

**22.** El procedimiento según la reivindicación 21 que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (L):



10 en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la reivindicación 17, con N-carboxiftalimida en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente para formar el compuesto de fórmula (M):



en la que R<sup>25</sup> es según se definió en la reivindicación 17.

15 **23.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional es uno o más halógenos.

**24.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es H o un grupo alquilo de uno a cuatro carbonos lineal, o ramificado, saturado opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente opcional es uno o más halógenos.

**25.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 23 o 24, en el que el halógeno es cloro.

20 **26.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es la cadena lateral de cualquier aminoácido que existe de forma natural o una variante sustituida del mismo, en el que la cadena lateral de aminoácido está seleccionada

de las cadenas laterales alifáticas valina, leucina, isoleucina, o una versión de mono-, di-, o tri-halógeno-metilo de las cadenas laterales de valina, leucina o isoleucina.

5 **27.** El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es la cadena lateral de cualquier aminoácido que existe de forma natural o una variante sustituida del mismo, en la que la cadena lateral de aminoácido está seleccionada de las cadenas laterales alifáticas valina, leucina, isoleucina, o una versión de mono-, di-, o tri-halógeno-metilo de las cadenas laterales de valina, leucina o isoleucina.

10 **28.** El compuesto según la reivindicación 14, en el que la modulación de la actividad de AR es para la prevención o el tratamiento de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida de pelo, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz o degeneración macular senil.

**29.** El compuesto según la reivindicación 28, en el que la modulación de la actividad de AR es para la prevención o el tratamiento de cáncer de próstata.

**30.** El compuesto según la reivindicación 29, en el que el cáncer de próstata es cáncer de próstata independiente de andrógenos; o en el que el cáncer de próstata es cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

15

FIGURA 1A

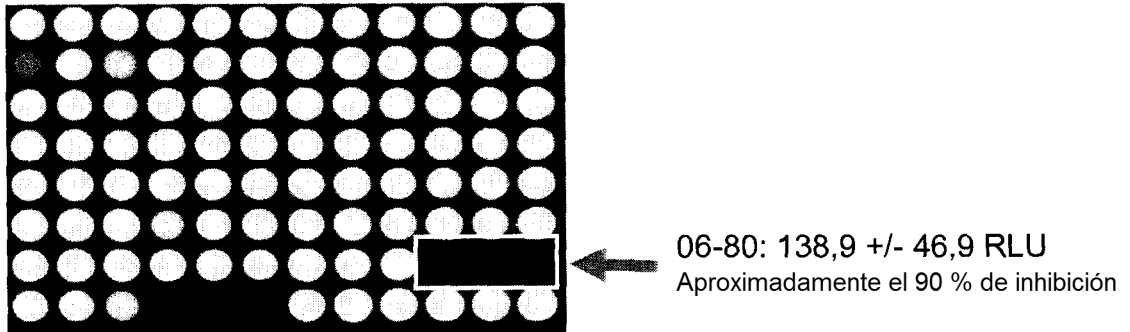
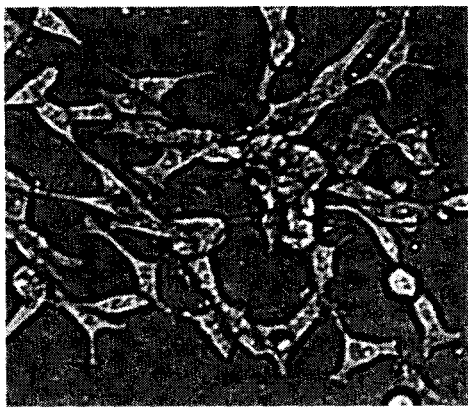
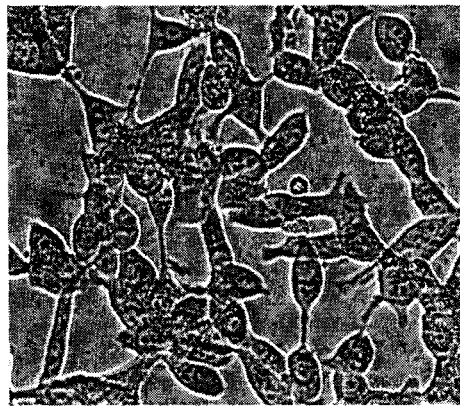


FIGURA 1B



CB3.1



R1881

FIGURAS 2A-C

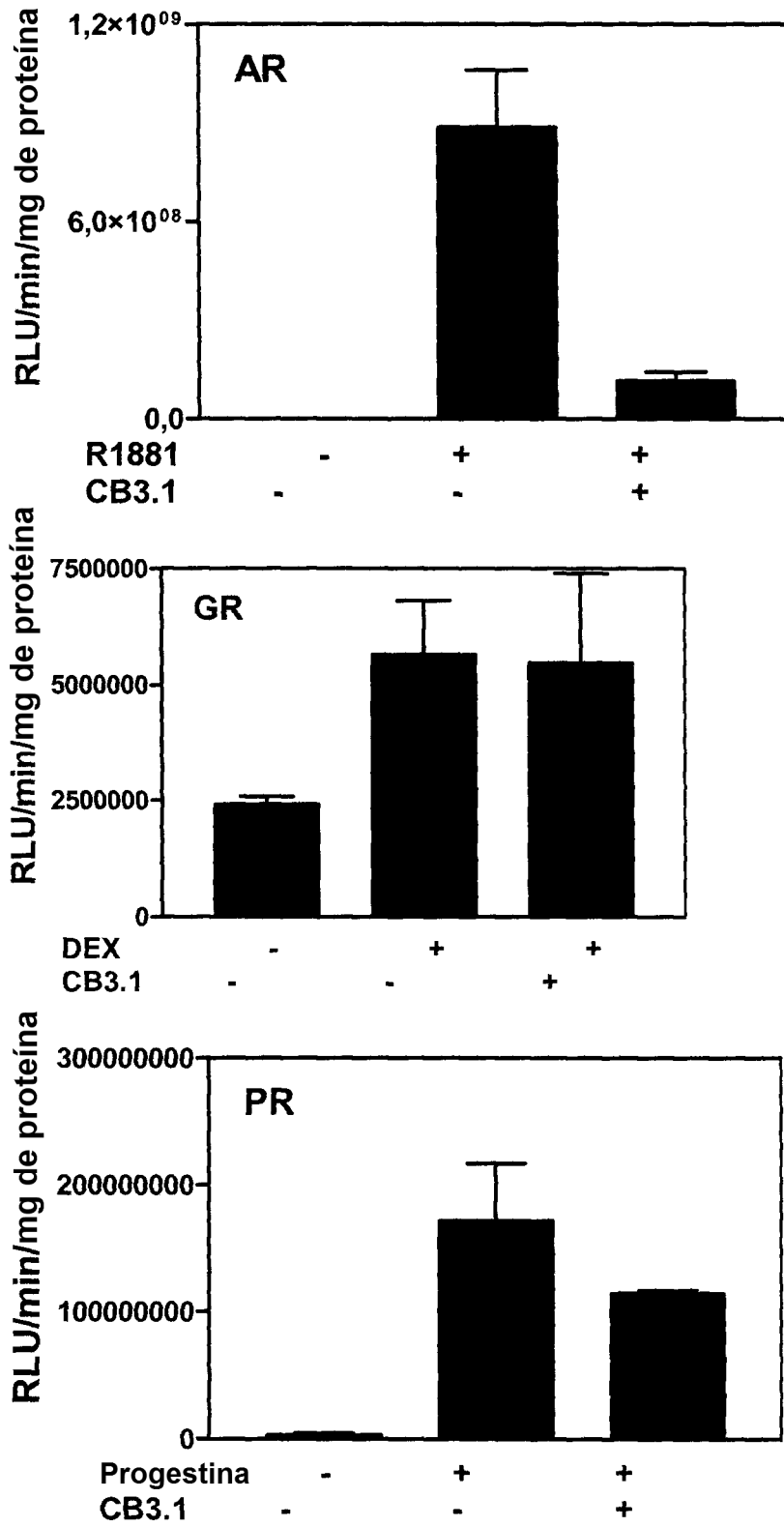


FIGURA 3A

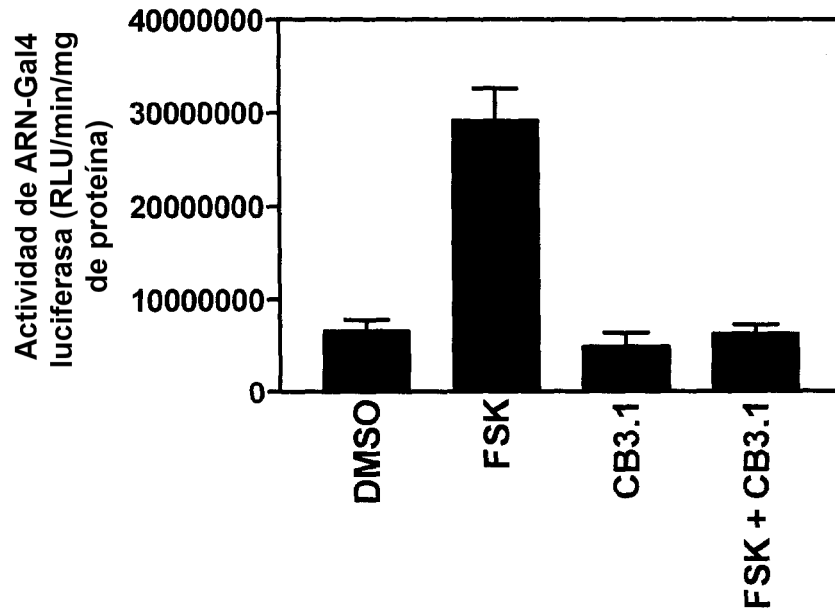


FIGURA 3B

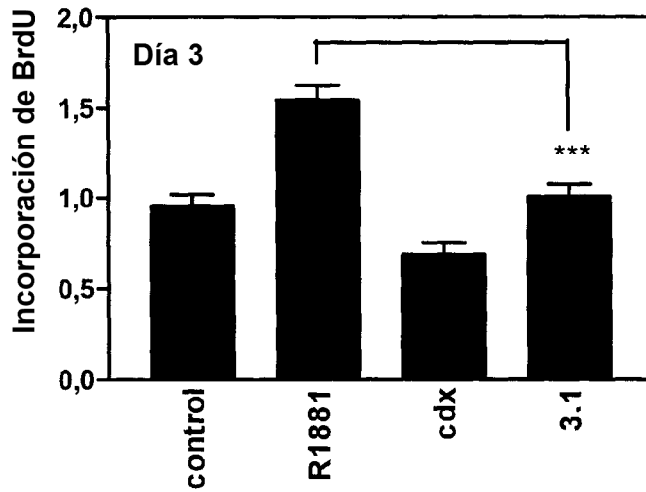


FIGURA 3C

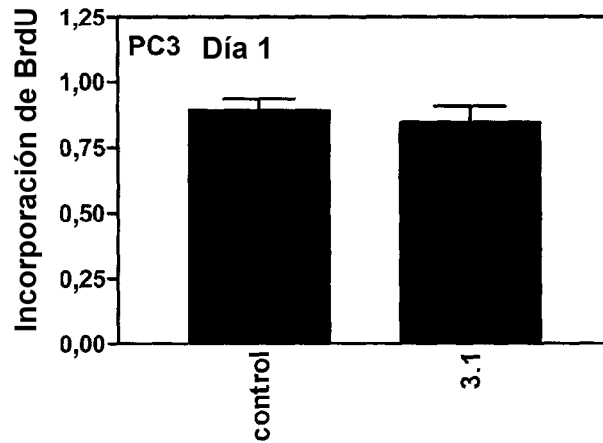


FIGURA 4

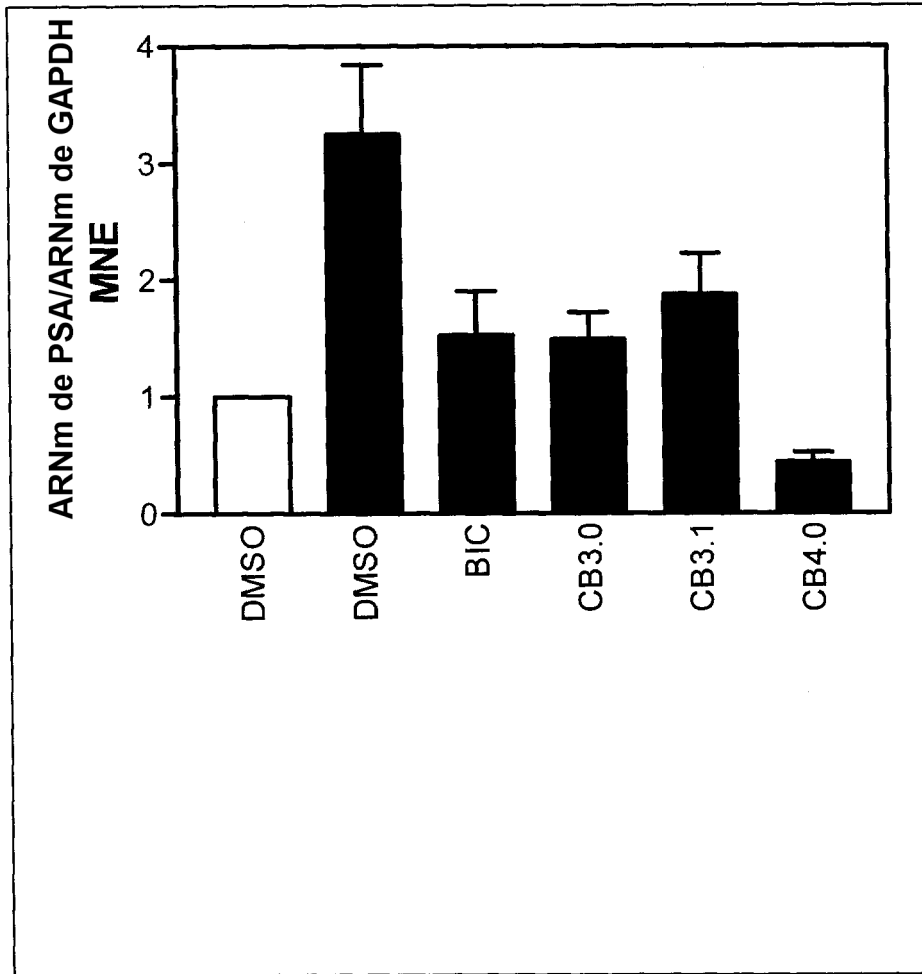




FIGURA 5

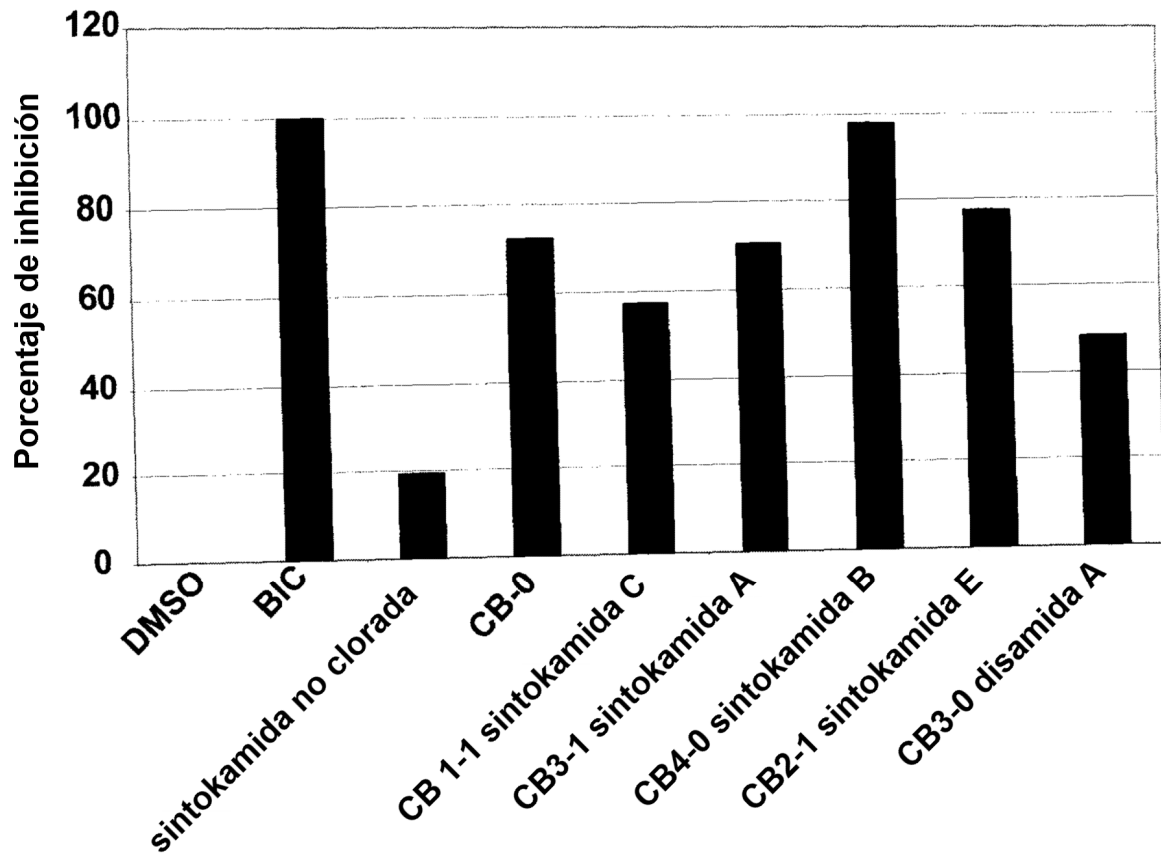


FIGURA 6

