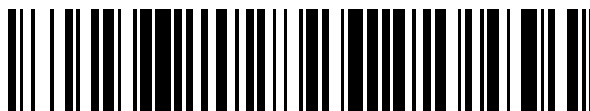


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 455**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/233** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2013 PCT/EP2013/063118**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001247**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2013 E 13731325 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2864291**

54 Título: **N-[4-(quinolin-4-iloxi)ciclohexil(metil)](hetero)arilcarboxamidas como antagonistas del receptor de andrógenos, producción y usos de las mismas como productos medicinales**

30 Prioridad:

**26.06.2012 EP 12004764**

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

**20.04.2017**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**NGUYEN, DUY;  
KÜNZER, HERMANN;  
FAUS GIMENEZ, HORTENSIA;  
BADER, BENJAMIN;  
KÖHR, SILKE y  
FRITSCH, MARTIN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 609 455 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

*N*-[4-(quinolin-4-iloxi)ciclohexil(metil)](hetero)arilcarboxamidas como antagonistas del receptor de andrógenos, producción y usos de las mismas como productos medicinales

5 La invención se refiere a *N*-[4-(quinolin-4-iloxi)ciclohexil(metil)](hetero)arilcarboxamidas, intermediarios y procedimientos para su producción, sus usos para tratar y/o prevenir enfermedades y su uso para producir productos medicinales y uso de los últimos para tratar y/o prevenir enfermedades, en especial enfermedades hiperproliferativas.

10 En los países industrializados, el carcinoma prostático es, luego del cáncer de pulmón, la segunda causa principal de muerte por cáncer en hombres. En los hombres de más de 55 años, el 4 % de las muertes puede atribuirse a una muerte por tumor de próstata y se presume que en hombres de más de 80 años la proporción aumenta al 70 % de las muertes. La tasa de muerte es reconocidamente aun relativamente baja, pero está incrementando anualmente en aproximadamente 14 %. El número de hombres en los cuales se ha diagnosticado tumor de próstata ha aumentado en los últimos años un 30 %, que sin embargo debe atribuirse menos a un número en aumento de nuevas enfermedades, sino al hecho que la población en general está envejeciendo, que los procedimientos de diagnóstico han mejorado y que se introdujeron programas de tamizaje sistemáticos (E. J. Small, D. M. Reese, Curr. Opi. Oncol. 2000, 12, 265-272).

20 En los primeros estadios, el crecimiento del tumor de próstata es dependiente de andrógenos. Cuando el tumor esté limitado localmente a la próstata, puede ser extraído quirúrgicamente o ser tratado por radioterapia, pero estos procedimientos están asociados a sus correspondientes riesgos. En los casos en que el tumor ya no está limitado localmente y ha desarrollado metástasis, el tumor se trata por disminución de la provisión de andrógenos al tumor. Esto se hace quirúrgicamente por castración o médicamente por tratamiento con antiandrógenos (bicalutamida, acetato de ciproterona, flutamida), agonistas de LHRH (leuprolida, goserelina, busserelina, Zoladex), antagonistas de LHRH (cetorelix) o inhibidores de 5 -reductasa (finasterida). Dado que la castración quirúrgica no tiene efecto sobre la síntesis de andrógenos adrenales, más recientemente se ha usado con frecuencia un tratamiento combinado de cirugía y drogas (S. Leewansangtong, E. D. Crawford, Endocrine-Related Cancer 1998, 5, 325-339). Sin embargo, el éxito de este tratamiento es solo temporal, dado que como regla hay un nuevo crecimiento del tumor luego de dos años a más tardar, y en la mayoría de los casos es entonces resistente a las terapias existentes de castración química (L. J. Denis, K. Griffith, Semin. in Surg. Onc. 2000, 18, 52-74).

30 Existen diferentes indicaciones de que en el desarrollo y crecimiento de un tumor de próstata, el receptor de andrógenos tiene un papel importante no solo en los estadios tempranos dependientes de hormonas, sino también en los tardíos resistentes a castración de la progresión del tumor.

35 El receptor de andrógenos pertenece a la familia de receptores de hormonas esteroides, que actúan como factores de transcripción dependientes de ligando. El receptor citoplasmático de andrógenos, no unido a ligandos, forma un complejo con chaperonas. Después de la unión de andrógenos al receptor de andrógenos, hay un cambio en su conformación. Las chaperonas se disocian del complejo y el receptor de andrógenos unido a ligando se transporta al núcleo de la célula. Allí, luego de unirse a los llamados elementos de ADN de respuesta a andrógenos y con la participación de ciertos cofactores, activa o suprime ciertos genes blanco (D. J. Lamb y col. Vitam. Horm. 2001, 62, 199-230).

40 Las investigaciones sobre tumores de próstata muestran que la amplificación del *locus* del gen del receptor de andrógenos se detectó en 30 % de los tumores avanzados. En otros casos se halló un número de mutaciones en el gen del receptor de andrógenos, que están localizadas en diferentes dominios de la molécula del receptor de andrógenos y conduce a propiedades del receptor alteradas. Los receptores mutados pueden poseer mayor afinidad por andrógenos, volverse constitutivamente activos, alterar su especificidad por ligando, de modo que son activados por otras hormonas esteroides o incluso antiandrógenos, ser activados por medio de interacciones con moléculas de otras vías de transducción de señales promotoras del crecimiento, que alteran la interacción con cofactores, o activan otros genes blanco (J. P. Elo, T. Visakorpi, Ann. Med. 2001, 33, 130-41).

Se han notificado algunos hallazgos clínicos relacionados con la relación entre la recaída de cáncer después de la administración del fármaco antiandrogénico y las mutaciones del receptor de andrógenos.

50 Las mutaciones de los receptores de andrógenos se observaron en 5 de 17 pacientes que experimentaron recidiva del cáncer de próstata después de una terapia endocrina con una combinación de flutamida y castración, todas las cuales eran mutaciones de sentido erróneo del aminoácido en la posición 877 del receptor de andrógenos (Taplin y col., Cancer Res., 59: 2511-2515, 1999). Para estos mutantes en la posición 877 se observó que algunos fármacos antiandrogénicos, incluyendo flutamida, se comportaban como agonistas y estimulaban la proliferación de células de cáncer de próstata (Veldscholte y col., Biochem. Biophys. Res. Commun., 173: 534-540, 1990).

55 Haapala y col. (Lab. Invest., 81: 1647-1651, 2001) describieron diferentes mutaciones del receptor de andrógenos, que se identificaron en muestras de biopsia de pacientes que experimentaron recidiva de cáncer de próstata después de una terapia endocrina con una combinación de bicalutamida y castración quirúrgica. Tres de las mutaciones detectadas fueron mutaciones de sentido erróneo (G166S, W741C, M749I) y dos fueron polimorfismos

silenciosos. Ninguno de los tumores investigados mostró una amplificación del receptor de andrógenos.

Haapala y col. concluyen que diferentes tipos de alteraciones de los receptores de andrógenos en los tumores de próstata se seleccionan durante varios tipos de terapia hormonal.

5 Hara y col. (Cancer Research, 63: 149-153, 2003) demostraron que la bicalutamida, que es el antiandrógeno más utilizado, actuaba como agonista tanto para los mutantes del receptor de andrógenos W741C como W741L. Las mutaciones W741C y W741L afectan al mismo codón 741 en el dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos. En un caso, el codón 741, TGG (triptófano), está mutado a TGT (cisteína). En el otro caso está mutado a TTG (leucina). En solo 6-13 semanas de exposición in vitro a bicalutamida, las células LNCaP-FGC, cuyo crecimiento inicialmente había sido suprimido, llegaron a usar bicalutamida como un agonista del receptor de andrógenos para sobrevivir, debido a la mutación del codón 741. Pruebas adicionales de que la mutación W741C hace que la bicalutamida actúe como un agonista se proporcionó a través de datos de un modelo de xenoinjerto (Yoshida y col., Cancer Research, 65: 9611-9616, 2005).

Georget y col. (Molecular Endocrinology, 20(4): 724-734, 2006) demuestran que la mutación E709Y causa la conversión de bicalutamida en un agonista parcial.

15 Las investigaciones con antiandrógenos no esteroides han mostrado que tienen ventajas respecto a los compuestos esteroides y por lo tanto son preferidos. Por lo tanto, con compuestos no esteroides, se puede lograr una acción más selectiva, con menos efectos secundarios. Al contrario de los antiandrógenos esteroides, las drogas no esteroides conocidas bicalutamida y flutamida carecen por ejemplo de actividad progestagénica y además el uso de ellas lleva a un aumento en el nivel de testosterona sérica, que clínicamente puede llevar a una retención de la potencia (P. Reid, P. Kantoff, W. Oh, Investigational New Drugs 1999, 17, 271-284). Especialmente contra estos estadios avanzados del cáncer de próstata, a pesar de la investigación intensa durante los últimos 50 años, aún no hay un tratamiento eficaz. La tasa de supervivencia a 5 años para estos pacientes está por debajo del 15 %.

20 Por lo tanto hay una gran necesidad de nuevos antiandrógenos que sean adecuados para tratar y/o prevenir enfermedades hiperproliferativas, en especial enfermedades hiperproliferativas que dependen del receptor de andrógenos, y que tengan ventajas por sobre los antiandrógenos convencionales tales como

- 25 - actividad mejorada,
- un perfil mejorado de selectividad para tratar enfermedades hiperproliferativas,
- un perfil mejorado de efectos secundarios (por ejemplo menos efectos secundarios no deseables, toxicidad reducida),
- 30 - propiedades fisicoquímicas mejoradas (por ejemplo solubilidad en agua),
- propiedades farmacocinéticas mejoradas (por ejemplo tal como llevar a una reducción de la dosis necesaria), o
- un procedimiento simplificado o más económico de producción.

La identificación de antiandrógenos, que preferentemente inhiban no solo la forma de tipo silvestre del receptor de andrógenos (No. de Acceso a Swiss-Prot P10275, versión de entrada 159, Versión de Secuencia 2), sino también ciertas formas mutadas del receptor de andrógenos y/o el crecimiento celular de células que sobreexpresan el receptor de andrógenos, presumiblemente sería muy útil para tratar tumores de próstata, incluso en estadios avanzados.

40 Por lo tanto hay una necesidad por otros compuestos que actúen como antagonistas del receptor de andrógenos (antiandrógenos) y que sean adecuados para tratar el cáncer de próstata, en especial del cáncer de próstata (resistente a castración).

Hasta la actualidad, no se han descrito N-[4-(quinolin-4- iloxi)ciclohexil](hetero)arilcarboxamidas ni N-[4-(quinolin-4- iloxi)ciclohexilmetil](hetero)arilcarboxamidas en la técnica anterior.

45 Los compuestos estrechamente relacionados estructuralmente difieren significativamente de las estructuras de acuerdo con la invención, en que en lugar del anillo ciclohexilo tienen otro sistema anular (tal como uno aromático o heteroaromático), y/o en que en lugar del grupo aromático localizado en el grupo carbonilo de la amida, poseen un anillo no aromático que porta un grupo oxo en uno de sus átomos anulares y/o en que la quinolina está parcialmente hidrogenada y también porta un grupo oxo. Estos compuestos son, al contrario de los compuestos de acuerdo con la invención, inhibidores de cinasas, citocina MIF o de GPCR tal como el receptor de 5-HT<sub>2c</sub>.

50 Por lo tanto, WO 2006/116713 A1 describe derivados de amida sustituidos como inhibidores de proteínas cinasas para la prevención y tratamiento de enfermedades mediadas por HGF que incluyen cáncer y WO 2009/140549 A1 describe combinaciones de inhibidores de VEGFR e inhibidores del factor de crecimiento de hepatocitos (c-Met) para tratar cáncer, que tienen, en el grupo carbonilo de la amida, en lugar de un anillo (hetero)aromático, otro anillo 3-oxo-2,3- dihidro-1H-pirazol sustituido y además están sustituidos con un grupo metoxi en la quinolina en la posición 7.

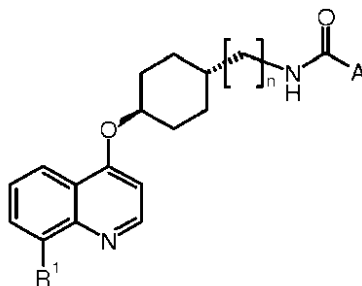
WO 2006/117552 A1 y WO 2005/117570 A1 describe quinolinas y quinoxazolinas como inhibidores de cinasas, que poseen un anillo aromático en lugar de un anillo ciclohexilo y además muestran en el anillo quinolina un patrón de sustitución que es enteramente diferente de los compuestos de acuerdo con la invención, en especial en el sustituyente complejo en la posición 7, por ejemplo un grupo 4-amino-4- ciclopentiloxicarbonilbut-1-iloxi.

- 5 A pesar de que la fórmula general en la reivindicación 11 de WO 2010/039248 A1 solo permite anillos insaturados entre la quinolina y el enlace amida, se describen 3 compuestos con anillo ciclohexilo, de los cuales todos, sin embargo, tienen otro anillo 3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol sustituido en lugar del (hetero)aromático obligatorio en el grupo carbonilo de la amida en los compuestos de acuerdo con la invención. La solicitud se refiere a procedimientos para el tratamiento de cáncer, en especial con al menos un inhibidor de HGF-Met y al menos un inhibidor de EGFR.
- 10 En WO 2007/146824 A2, se proponen quinolinas como inhibidores de tirosina cinasas para tratar enfermedades hiperproliferativas. De un total de aproximadamente 100 ejemplos, en los que todos poseen un anillo (hetero)aromático en lugar de ciclohexilo, muy pocos son de estructura amida de cadena abierta, en la que, sin embargo, el anillo presente en el grupo carbonilo no es uno aromático monocíclico o uno aromático y en el último caso porta un grupo oxo.
- 15 WO 2012/009649 A1 describe inhibidores de MIF para tratar enfermedades asociadas a MIF, que difieren estructuralmente aún más de los compuestos de acuerdo con la invención, ya que la quinolina está parcialmente hidrogenada y porta un grupo 2-oxo y un grupo 3-ciano, el anillo ciclohexilo está reemplazado con heterociclos tales como azetidina, piperidina o pirrolidina y el puente de oxígeno entre quinolina y el siguiente anillo está ausente o aparece como un puente nitrógeno.
- 20 Se encontró, sorprendentemente, que las N-[4-(quinolin-4-iloxi)ciclohexil](hetero)arilcarboxamidas o N-[4-(quinolin-4-iloxi)ciclohexilmetil](hetero)arilcarboxamidas de fórmula general (I) poseen una acción antagonista del receptor de andrógenos.

El problema a resolver por la presente invención es proveer compuestos con acción antagonista del receptor de andrógenos para tratar enfermedades hiperproliferativas.

- 25 Este problema se resuelve de acuerdo con la invención con las N-[4-(quinolin-4-iloxi)ciclohexil(metil)](hetero)arilcarboxamidas de fórmula general (I)

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



(I), en la que

- 30 R<sup>1</sup> representa H, ciano, flúor, cloro o bromo;  
 A representa fenilo o heteroarilo de 5 miembros, en los que este fenilo o este heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes que se eligen en forma independiente uno del otro de:  
 35 halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxilo, fluoroalcoxilo, cicloalquiloxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, alquilcicloalquilamino, dicicloalquilamino, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilsulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, cicloalquilaminosulfonilo; alcoxicarbonilo;  
 n = 0, 1 o 2;

o una de sus sales, o sus solvatos o los solvatos de sus sales.

- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos de fórmula indicados más abajo cubiertos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales y los compuestos indicados más abajo como ejemplos prácticos cubiertos por la fórmula (I), y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, con la condición que los compuestos indicados más abajo, cubiertos por la fórmula (I), no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 45 En el contexto de la presente invención, las sales fisiológicamente inofensivas de los compuestos de acuerdo con la invención se prefieren como "sales". Sin embargo, también se comprende que las sales no son adecuadas para

usos farmacéuticos, pero pueden usarse por ejemplo para aislar o purificar los compuestos de acuerdo con la invención.

5 Las sales fisiológicamente inofensivas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición ácida de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

10 Las sales fisiológicamente inofensivas de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases comunes, tal como por ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco aminas orgánicas con entre 1 y 16 átomos de carbono, por ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolino, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

15 "Solvatos" significa, en el contexto de la invención, aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que, en el estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación se produce con agua.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas dependiendo de su estructura, o sea en la forma de isómeros configuracionales u opcionalmente también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, que incluyen aquellos en el caso de atropoisómeros). La presente invención por lo tanto comprende los enantiómeros y diastereómeros y mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente homogéneos pueden aislarse de un modo conocido a partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros; para esto se usan preferentemente procedimientos cromatográficos, en especial cromatografía HPLC en fase aciral o quiral.

25 Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

30 La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención en este caso se debe entender como un compuesto en el que al menos un átomo en el compuesto de acuerdo con la invención se intercambia por otro átomo del mismo número atómico, pero con masa atómica diferente de la masa atómica usual o principal de origen natural. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como 2H (deuterio), 3H (tritio), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I y <sup>131</sup>I. Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como en particular aquellos en los que se incorpora uno o más isótopos radiactivos, pueden usarse por ejemplo para investigar el mecanismo de acción o la distribución de sustancia activa en el cuerpo; dado que pueden producirse y ser detectados comparativamente fácil, los compuestos marcados con isótopos 3H o 14C son adecuados para esto en particular. Más aún, la incorporación de isótopos, por ejemplo deuterio, puede llevar a ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, tal como por ejemplo un alargamiento de la vida media en el cuerpo o una reducción de la dosis eficaz requerida; dichas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención por lo tanto pueden representar opcionalmente también una forma de realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser producidas por procedimientos conocidos por una persona con experiencia en el arte, por lo tanto por ejemplo por los procedimientos descritos más abajo y las especificaciones dadas en los ejemplos prácticos, usando modificaciones isotópicas correspondientes de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

45 Además, la presente invención también comprende profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que ellos mismos pueden ser activos o inactivos biológicamente, pero durante su tiempo de residencia en el cuerpo son convertidos a los compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente).

50 La presente invención también comprende todas las posibles formas cristalinas y polimórficas de los compuestos de acuerdo con la invención, en las que los polimorfismos pueden estar presentes como polimorfismos individuales o como mezclas de varios polimorfismos en todos los intervalos de concentración.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se indique de otro modo, tienen el significado siguiente:

55 "Halógeno" representa flúor, cloro, bromo e iodo, preferentemente para flúor, cloro y bromo, en especial preferentemente para flúor y cloro.

El término "heteroarilo de 5 miembros" representa un residuo aromático, monocíclico con 5 átomos anulares y hasta 3, preferentemente hasta 2 heteroátomos de las series S, O y N, por ejemplo para oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo,

tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, preferentemente para isoxazolilo y pirazolilo, en especial preferentemente para isoxazolilo.

5 Alc" y "alquil" en alcoxil-, alquilamino-, alquilocicloalquilamino-, alquilcarbonilamino-, alquilsulfanil-, alquilsulfonil-, alquilaminosulfonil-, alcoxycarbonil- representa un residuo alquilo lineal o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 o 6, preferentemente 1, 2 o 3, en especial preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como regla, por ejemplo para metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo.

10 El término "alquilo" representa un residuo alquilo lineal o ramificado con el número específicamente indicado de átomos de carbono. Por ejemplo el término C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> comprende uno, dos o tres átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo. Si el número de átomos de carbono no está indicado específicamente, el término "alquilo" representa un residuo alquilo lineal o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (= C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-) átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquilo con 1, 2 o 3 átomos de carbono (= alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y en especial se prefiere metilo.

Haloalquil-" representa alquil- parcial o completamente halogenado. En el caso de haloalquil- múltiple halogenado, los átomos de halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Los átomos de halógeno preferidos son flúor o cloro, en especial flúor. El haloalquilo preferido es trifluorometilo.

15 "Cicloalquilo" representa un grupo cicloalquilo con 3, 4, 5, 6-7 o 8 (= C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cicloalquilo), en especial 3, 4, 5 o 6 (= C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>-cicloalquilo) átomos de carbono como regla, por ejemplo para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. "Cicloalquilo" preferentemente representa cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" representa un grupo cicloalquilo con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

20 El término "heterociclilo" representa un residuo heterocíclico mono o policíclico, preferentemente mono o bicíclico, no aromático como regla con 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, preferentemente 4, 5, 6, 7 o 8 átomos anulares y hasta 3, preferentemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos de las series N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, preferentemente heterogrupos de las series N, O, S. Los residuos heterociclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados, se prefieren saturados. Por ejemplo los inventores pueden mencionar: azetidino, oxetano, tetrahydrofuranilo, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, perhidroazepino.

25 "Alcoxi-" representa por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi-. Se prefiere "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi-", en especial se prefiere metoxi-. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi" representa metoxi-, etoxi- o propoxi-.

30 El término "fluoroalcoxi-" se refiere a un residuo alcoxi como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido intercambiados por uno o más átomos de flúor, y se prefiere "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>". El término "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" representa un residuo fluoroalcoxi ramificado o lineal con 1, 2 o 3 átomos de carbono. Por ejemplo el término "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" representa trifluorometoxi-, difluorometoxi-, tetrafluoroetoxi-, pentafluoroetoxi-, preferentemente para trifluorometoxi-.

35 El término "cicloalquiloxi-" se refiere a un residuo cicloalquilo como se ha definido anteriormente, en el que un átomo de hidrógeno ha sido intercambiado por un átomo de oxígeno. Por ejemplo el término representa ciclopropiloxi-, ciclobutiloxi-, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y cicloheptiloxi-, y se prefiere cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. El término "cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" representa un residuo cicloalquiloxi con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y se prefiere ciclopropiloxi.

40 "Alquilamino-" representa un residuo alquilamino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado, preferentemente para alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. El término "alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" representa por ejemplo un residuo monoalquilamino con 1, 2 o 3 átomos de carbono. Por ejemplo los inventores pueden mencionar: metilamino-, etilamino-, propilamino- isopropilamino-.

45 El término "dialquilamino-" representa un residuo alquilamino con dos (seleccionados independientemente entre sí) sustituyentes alquilo lineales o ramificados, preferentemente para dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). El término "dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" representa por ejemplo un residuo dialquilamino con en cada caso 1, 2 o 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo. Por ejemplo los inventores pueden mencionar: dimetilamino-, dietilamino-, etilmetilamino-, metilpropilamino-, isopropilpropilamino.

"Cicloalquilamino-" representa un residuo cicloalquilamino con un sustituyente cicloalquilo, como se definió anteriormente, preferentemente para cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. El término "cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" representa por ejemplo un residuo monocicloalquilamino con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Por ejemplo los inventores pueden mencionar: ciclopropilamino-, ciclobutilamino-, ciclopropilamino- y ciclohexilamino-, y se prefiere ciclopropilamino.

50 El término "alquilocicloalquilamino-" representa un residuo amino con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre sí, un alquil- y un sustituyente cicloalquilo, preferentemente para C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquil- cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. El término: "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> cicloalquilamino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" representa por ejemplo un residuo amino con un sustituyente alquilo con 1, 2 o 3 átomos de carbono y un residuo cicloalquilo con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Por ejemplo el término "alquilocicloalquilamino-" representa: butilciclohexilamino-, opilciclohexilamino-, etilciclohexilamino-, propilciclopropilamino-, etilciclopropilamino-, metilciclopropilamino-.

- 5 El término "dicioalquilamino-" representa un residuo cicloalquilamino con dos sustituyentes cicloalquilo (seleccionados independientemente entre sí), preferentemente para (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-dicioalquilamino-. El término "(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-dicioalquilamino-" representa por ejemplo un residuo dicioalquilamino en cada caso con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono por sustituyente cicloalquilo. Por ejemplo los inventores pueden mencionar: dicioalquilamino-, dicioalquilamino-, cicloalquilamino-.
- 10 El término "alquilcarbonilamino-" representa un residuo alquilcarbonilamino lineal o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 ("alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"), preferentemente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"). Los ejemplos no limitantes comprenden metilcarbonilamino-, etilcarbonilamino-, *n*-propilcarbonilamino-, isopropilcarbonilamino-, *n*-butilcarbonilamino-, *tert*-butilcarbonilamino-, *n*-pentilcarbonilamino- y *n*-hexilcarbonilamino-.
- 15 El término "cicloalquilcarbonilamino-" representa un residuo cicloalquilcarbonilamino, el cual por ejemplo tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el grupo cicloalquilo (= C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- cicloalquilcarbonilamino-). Los ejemplos no limitantes comprenden cicloalquilcarbonilamino-, cicloalquil- carbonilamino-, cicloalquilcarbonilamino- y cicloalquilcarbonilamino-.
- "Alquilsulfanil-" representa un residuo alquilsulfanilo con un sustituyente alquilo lineal o ramificado, preferentemente para C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilsulfanil-. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilsulfanil-" representa por ejemplo un residuo alquilsulfanilo con 1, 2 o 3 átomos de carbono. Por ejemplo los inventores pueden mencionar: metilsulfanil-, etilsulfanil-, *n*-propilsulfanil-, isopropilsulfanil-..
- 20 El término "cicloalquilsulfanil-" representa un residuo cicloalquilsulfanilo con un sustituyente cicloalquilo, preferentemente para cicloalquilsulfanilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. El término "cicloalquilsulfanilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" representa por ejemplo un residuo cicloalquilsulfanilo con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Por ejemplo los inventores pueden mencionar: cicloalquilsulfanil-, cicloalquil- sulfanil-, cicloalquilsulfanil-.
- 25 Alquilsulfonil-" representa un residuo alquilsulfonilo con un sustituyente alquilo lineal o ramificado, preferentemente para alquilsulfonil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. El término "alquilsulfonil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" representa por ejemplo un residuo alquilsulfonilo con 1, 2 o 3 átomos de carbono. Por ejemplo los inventores pueden mencionar: metilsulfonil-, etilsulfonil-, *n*-propilsulfonil-, isopropilsulfonil-. El término "cicloalquilsulfonil-" representa un residuo cicloalquilsulfonilo con un sustituyente cicloalquilo, preferentemente para C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilsulfonil-..
- El término "cicloalquilsulfonilo" representa un residuo cicloalquilsulfonilo con un sustituyente cicloalquilo, preferentemente para cicloalquilsulfonilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. El término "cicloalquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo" se refiere, por ejemplo, a un residuo cicloalquilsulfonilo con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden mencionar: cicloalquilsulfonil-, cicloalquil- sulfonil-, cicloalquilsulfonil-.
- 30 "Alquilaminosulfonil-" representa un residuo alquilaminosulfonilo con uno o dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados (seleccionados independientemente entre sí), por ejemplo para "alquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-aminosulfonil-". El término "alquil-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-aminosulfonil-" representa un residuo monoalquilaminosulfonilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o para un residuo dialquilaminosulfonilo en cada caso con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono por sustituyente alquilo, por ejemplo para metilaminosulfonil-, etilaminosulfonil-, *n*-propilaminosulfonil-, isopropilaminosulfonil-, *tert*-butilaminosulfonil-, *n*-pentilaminosulfonil-, *n*-hexilaminosulfonil-, dimetilamino- sulfonil-, dietilaminosulfonil-, etilmetilaminosulfonil-, metil-*n*-propilaminosulfonil-, isopropil-*n*-propilamin- osulfonil-, *tert*-butilmetilaminosulfonil-, etil-*n*- pentilaminosulfonil- y *n*-hexilmetilaminosulfonil-. "Alquilaminosulfonil-" preferentemente representa "alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminosulfonil-". El término "alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-aminosulfonil-" representa por ejemplo un residuo monoalquilaminosulfonilo con 1, 2 o 3 átomos de carbono o para un residuo dialquilaminosulfonilo en cada caso con 1, 2 o 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.
- 40 El término "cicloalquilaminosulfonil-" representa un residuo cicloalquilaminosulfonilo con uno o dos sustituyentes cicloalquilo seleccionados independientemente entre sí, por ejemplo para cicloalquilo aminosulfonilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquil C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-aminosulfonil-. Los inventores pueden mencionar cicloalquilaminosulfonil-, cicloalquilaminosulfonil-, cicloalquilaminosulfonil-, cicloalquilaminosulfonil-. cicloalquilo aminosulfonilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> representa por ejemplo un residuo monocicloalquilaminosulfonilo con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o para un residuo dicioalquilaminosulfonilo en cada caso con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono por sustituyente cicloalquilo.
- 45 "Alcoxycarbonilo" representa un residuo alcoxycarbonilo lineal o ramificado con entre 1 y 6 (-alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-), preferentemente entre 1 y 4 (alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-) y en especial preferentemente entre 1 y 3 átomos de carbono (alcoxycarbonil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-). Los ejemplos preferidos comprenden metoxycarbonil-, etoxycarbonil-, *n*-propoxycarbonil-, isopropoxycarbonil y *tert*-butoxycarbonil-.
- 50

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

- R<sup>1</sup> representa H, ciano, flúor o bromo;  
 A representa fenilo o heteroarilo de 5 miembros, en los que este fenilo o este heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se eligen en forma independiente uno del otro de:  
 55 halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo;  
 n = 0 o 1;

o una de sus sales, o sus solvatos o los solvatos de sus sales.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa H, ciano, flúor o bromo;

5 A representa fenilo, isoxazolilo o pirazolilo, en los que este fenilo, isoxazolilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se eligen en forma independiente uno del otro de:

flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo;

n = 0 o 1;

o una de sus sales, o sus solvatos o los solvatos de sus sales.

10 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa H, ciano, flúor, cloro o bromo.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa H, ciano, flúor o bromo.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa H o ciano.

15 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa flúor o ciano.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa flúor.

20 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa H.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa ciano.

25 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que A representa fenilo o heteroarilo de 5 miembros, en la que este fenilo o este heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se eligen en forma independiente uno del otro de:

flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que A representa fenilo, en la que este fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se eligen en forma independiente uno del otro flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo.

30 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que A representa isoxazolilo, en la que este isoxazolilo está opcionalmente sustituido por un grupo metilo.

En una forma de realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que A representa metilisoxazolilo, preferentemente para 5-metilisoxazolilo.

35 En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que A representa fenilo, en la que este fenilo está opcionalmente sustituido por un sustituyente fluoro.

En una forma de realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que A representa fluorofenilo, preferentemente para 3-fluorofenilo.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que n = 0, 1 o 2, preferentemente n = 0 o 1.

40 Las definiciones de los restos indicados en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos se sustituyen también por otras definiciones de restos de otras combinaciones independientemente de las respectivas combinaciones de restos indicados.

Son especialmente preferidas las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

45 En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) que se eligen de:

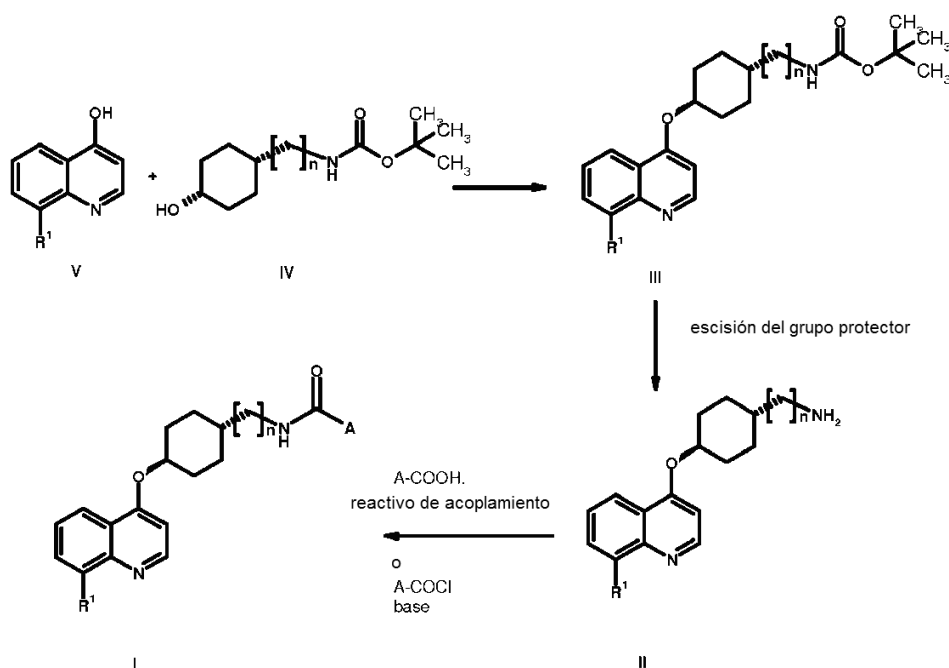
N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-4-fluorobenzamida,  
N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-5-metilisoxazol-3-carboxamida,



- N-[trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]-3,4-difluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-3-metilisoxazil-4-carboxamida,  
 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-isoxazol-5-carboxamida,  
 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)isoxazol-3-carboxamida,  
 5 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-5-metilisoxazil-3-carboxamida,  
 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-3-carboxamida,  
 N-[[trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]metil]-3,4-difluorobenzamida,  
 N-[[trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]metil]-3-fluorobenzamida,  
 N-[[trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]metil]-5-metilisoxazol-3-carboxamida,  
 10 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-3-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3,4-difluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluoro-4-metilbenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-cianobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida,  
 15 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-cloro-4-fluorobenzamida,  
 N-[trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]-3-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-5-metilisoxazil-3-carboxamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)isoxazol-3-carboxamida,  
 20 N-[[trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]metil]-4-cianobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3,4-difluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-5-metilisoxazol-3-carboxamida,  
 25 3-cloro-N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluoro-4-metilbenzamida,  
 4-cloro-N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3,5-difluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)isoxazol-3-carboxamida,  
 30 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-5-metilisoxazil-3-carboxamida,

### Síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención

La producción de los compuestos de acuerdo con la invención puede representarse por el siguiente esquema de síntesis:



- 35 La invención se refiere a un procedimiento para producir los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I), en la que los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I) se forman por reacción de los bloques esenciales amina de fórmula general (II) con un cloruro de ácido A-COCl en presencia de una base o

con un ácido carboxílico A-COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado y una base. Los compuestos resultantes de acuerdo con la invención de fórmula (I) se convierten opcionalmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales, en los que R<sup>1</sup>, A y n tienen el significado descrito en relación a los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I).

5 Las bases orgánicas adecuadas para la reacción de una amina de fórmula general (II) con un cloruro de ácido A-COCl son por ejemplo trietilamina (US2003/232854), piridina (WO2008/40934) o *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (WO2009/23655). En relación al procedimiento de acuerdo con la invención, preferentemente se usa trietilamina como base orgánica para la reacción de una amina de fórmula general (II) con un cloruro de ácido carboxílico A-COCl.

10 La reacción de la amina de fórmula general (II) con un cloruro de ácido carboxílico A-COCl en presencia de una base orgánica ocurre en disolventes polares apróticos tales como por ejemplo acetonitrilo (WO2008/64432), *N,N*-dimetilformamida (WO2006/117570) o disolventes no polares apróticos tal como por ejemplo diclorometano (US2003/232854). En relación al procedimiento de acuerdo con la invención, preferentemente se usan *N,N*-dimetilformamida (DMF) y piridina como disolventes para la reacción de una amina de fórmula general (II) con un  
15 cloruro de ácido carboxílico de fórmula general A-COCl.

Los reactivos de acoplamiento adecuados para la reacción de una amina de fórmula general (II) con un ácido carboxílico A-COOH son por ejemplo hexafluorofosfato de *O*-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, también llamado HATU (WO 2005/115972, WO 2006/52722), dicitclohexilcarbodiimida (*J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9327 y siguientes) o una combinación de clorhidrato de 1*H*-benzotriazol-1-ol y 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil] carbodiimida (US2007/185148). En relación al procedimiento de acuerdo con la invención, preferentemente como  
20 reactivo de acoplamiento se usa HATU.

Las bases orgánicas adecuadas para la reacción de una amina de fórmula general (II) con un ácido carboxílico A-COOH son por ejemplo 4-(dimetilamino)piridina (*J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9327 y siguientes), diisopropiletamina (WO 2005/115972, WO 2006/527522) o trietilamina (US 2007/185148). En relación al  
25 procedimiento de acuerdo con la invención, preferentemente se usa diisopropiletamina como base orgánica para la reacción de una amina de fórmula general (II) con un ácido carboxílico A-COOH.

Los disolventes adecuados para esta reacción son por ejemplo disolventes polares apróticos (por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, véase por ejemplo WO 2005/115972, WO 2006/527522) o no polares apróticos (por ejemplo diclorometano [US 2007/185148] o tetrahidrofurano [*J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9327 y siguientes]). En relación al  
30 procedimiento de acuerdo con la invención, preferentemente se usan tetrahidrofurano (THF) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) para la reacción de una amina de fórmula general (II) con un ácido carboxílico A-COOH.

La reacción de los bloques amina de fórmula general (II) con un ácido carboxílico A-COOH o un cloruro de ácido A-COCl ocurre a temperaturas entre 15°C y 30°C, preferentemente a temperatura ambiente (20°C). El enfriamiento de la mezcla de reacción es opcionalmente necesario durante el agregado de los reactivos en la reacción de los  
35 compuestos de fórmula general (II) con un cloruro de ácido A-COCl.

La reacción de los bloques esenciales amina de fórmula general (II) con un cloruro de ácido A-COCl o un ácido carboxílico A-COOH ocurre durante un período de entre 9 y 72 horas, preferentemente entre 12 y 30 horas.

Sin embargo, para el acoplamiento del enlace amida, también son adecuados otros procedimientos, tales como la condensación entre amina y ácido usando anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P) como reactivo de  
40 acoplamiento de acuerdo a la información en *Org. Lett.* 2011, 5048-5051.

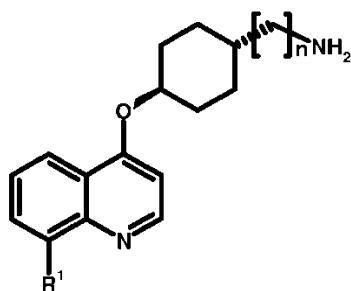
Con este procedimiento, el producto con frecuencia se obtiene en forma sólida luego de precipitación acuosa, de modo que se requiere la recristalización para la purificación adicional.

Los bloques esenciales amina de fórmula general (II) resultan de la escisión del grupo protector *tert*-butilcarbamato, también conocido como el grupo protector Boc, de los bloques esenciales de fórmula general (III). Para la escisión  
45 del grupo protector Boc, una persona con experiencia en el arte conoce los siguientes procedimientos por ejemplo:

- uso de ácido trifluoroacético con diclorometano como disolvente (US 2006/293341)
- uso de mezcla de cloruro de hidrógeno y ácido acético (WO2005/30732)
- uso de una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano con diclorometano (WO2008/40934) o acetona (WO2007/91634) como disolvente y en una mezcla de disolvente de etanol y cloroformo (WO2004/67516).

50 Preferentemente se usa ácido trifluoroacético para la escisión del grupo *tert*-butilcarbamato.

La presente invención también se refiere a bloques esenciales amina de fórmula general (II)



II

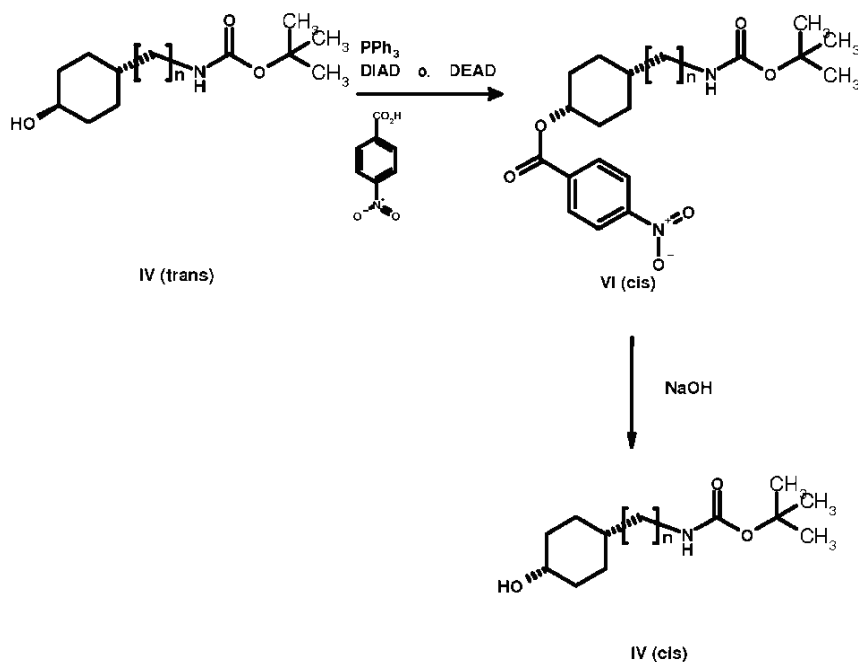
en la que R<sup>1</sup> y n tienen el significado descrito en relación a los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I).

5 Los bloques esenciales amino(metil)ciclohexanol protegidos con *N*-Boc de fórmula general (IV) se encuentran disponibles comercialmente como mezcla *cis/trans* y como *trans*-isómero puro (ABCR, Betapharm). El siguiente procedimiento se usó para la preparación de los bloques esenciales de fórmula general (III), comenzando a partir de isómeros *cis* de los bloques esenciales alcohol de fórmula general (IV) y derivados de 4-hidroxiquinolina disponibles comercialmente (Aldrich, Activate) de fórmula general (V):

10 uso de diisopropilazodicarboxilato, también llamado DIAD, con trifetilfosfina en tetrahidrofurano (EP1712235) o en tolueno como disolvente alternativo (EP1550657) a temperatura ambiente. En lugar de diisopropilazodicarboxilato, también es posible usar dietilazodicarboxilato (DEAD)

Usando este procedimiento, la estereoquímica en el centro carbinol de los bloques esenciales de fórmula general (IV) se invierte en la reacción (Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1-28)

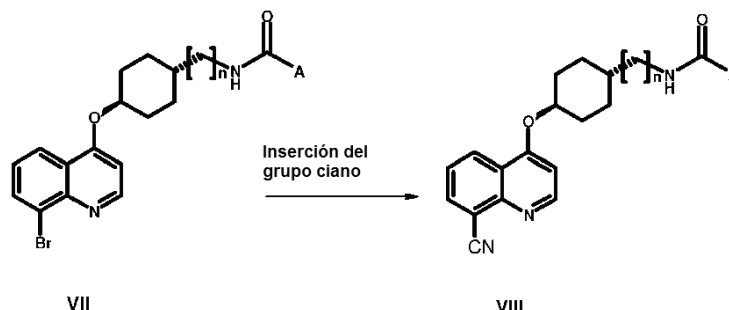
15 Los bloques esenciales *cis* de fórmula general (IV) pueden prepararse por inversión del centro carbinol por medio de la llamada reacción de Mitsunobu (Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981** 1-28).



Como alternativa, el bloque esencial *cis* aminociclohexanol(n= 0) también puede prepararse del siguiente modo descrito en la literatura: *Tet. Lett.* 1998, 39. 2059-2062.

20 La siguiente ruta de síntesis alternativa puede usarse para preparar los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I) que tienen un sustituyente ciano en el C8 de quinolina (compuestos de fórmula general (VIII)).

Comenzando a partir de derivados sustituidos con bromo en el C8 de quinolina de fórmula general (VII), el grupo ciano puede ser insertado por medio de una reacción de intercambio bromo/ciano (*J. Org. Chem.* 2005, 70, 1508-1510).



5 Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un espectro farmacológico y farmacocinético de acción imprevisible y valiosa. Por lo tanto son adecuados para usar como producto medicinal para tratar y/o prevenir enfermedades en humanos y animales.

10 El término "tratamiento" en el contexto de la presente invención incluye profilaxis. La eficacia farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse por su acción como antagonistas del receptor de andrógenos.

La presente invención además se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar y/o prevenir enfermedades, preferentemente enfermedades hiperproliferativas, en especial preferentemente enfermedades hiperproliferativas dependientes del receptor de andrógenos.

15 Las enfermedades hiperproliferativas que pueden tratarse usando los compuestos de acuerdo con la invención incluyen en particular el grupo de enfermedades de cáncer y tumores. En el contexto de la presente invención, estas incluyen en particular las siguientes enfermedades, a título enunciativo no taxativo: carcinomas de mama y tumores de mama (cánceres mamarios que incluyen formas ductal y lobular, también *in situ*), tumores del tracto respiratorio (carcinoma de células pequeñas y de células no pequeñas, carcinomas bronquiales), tumores cerebrales (por ejemplo del tallo encefálico e hipotálamo, astrocitoma, ependimoma, glioblastoma, gliomas, meduloblastoma, meningiomas y tumores neuroectodérmicos y pineales), tumores de los órganos digestivos (carcinomas esofágicos, gástricos, de vesícula biliar, de intestino delgado, colon, recto y anal), tumores de hígado (que incluyen carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y colangiocarcinoma hepatocelular mixto), tumores de la cabeza y cuello (carcinomas de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios y cavidad oral, melanomas orales), tumores de piel (basaliomas, carcinomas de células espinosas, carcinomas de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanomas malignos, cáncer de piel no melanoma, cáncer de piel de células Merkel, tumores de células mastocitos), tumores del tejido de sostén y conectivo (que incluye sarcomas de tejidos blandos, osteosarcomas, histiocitomas fibrosos malignos, condrosarcomas, fibrosarcomas, hemangiosarcomas, leiomiomas, liposarcomas, linfosarcomas y rhabdomiomas), tumores del ojo (que incluyen melanoma intraocular y retinoblastoma), tumores de las glándulas endocrinas y exocrinas (por ejemplo carcinomas de las glándulas tiroideas y paratiroides, páncreas y salivar, adenocarcinomas), tumores del tracto urinario (tumores de vejiga, pene, riñón, pelvis renal y uréter) y tumores de los órganos reproductores (carcinoma endometrial, cervical, ovárico, vaginal, vulvar y uterino en mujeres y carcinoma de próstata y testicular en hombres). También incluyen enfermedades proliferativas de la sangre, del sistema linfático y de la médula espinal, en forma sólida y como células circulantes, tal como leucemias, linfomas y enfermedades mieloproliferativas, por ejemplo leucemia mieloide aguda, linfoblástica aguda, linfocítica crónica, mielogénica crónica y de células pilosas, y linfomas relacionados con SIDA, linfomas de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, linfomas cutáneo de células T, linfomas de Burkitt y linfomas en el sistema nervioso central.

Estas enfermedades humanas bien caracterizadas también pueden ocurrir con etiología comparable en otros mamíferos, en los que las mismas se pueden tratar también con los compuestos de la presente invención.

40 El tratamiento de las enfermedades cancerosas que se mencionaron previamente usando los compuestos de acuerdo con la invención comprende tanto el tratamiento de tumores sólidos como el tratamiento de formas metastásicas o circulantes de los mismos.

45 El término "tratamiento" o "tratar" se usan convencionalmente en el contexto de esta invención y designan al cuidado y manejo de un paciente con el objetivo de combatir, reducir, atenuar o aliviar una enfermedad o trastorno y mejorar la calidad de vida, la cual está dañada por dicha enfermedad, tal como por ejemplo una enfermedad cancerosa.

Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para tratar y/o prevenir enfermedades hiperproliferativas dependientes de receptor de andrógenos.

5 El término "enfermedad hiperproliferativa dependiente de receptor de andrógenos", en conexión con la presente invención, designa en particular a cáncer de próstata dependiente de andrógenos, cáncer de próstata resistente a castración, hiperplasia benigna de la próstata (BHP) y enfermedades hiperproliferativas benignas del endometrio (por ejemplo endometriosis) y del miometrio (por ejemplo fibroides uterinos, leiomiomas uterinos).

10 Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para tratar y/o prevenir enfermedades hiperproliferativas del miometrio, en especial para tratar y/o prevenir fibroides uterinos y/o leiomiomas uterinos. WO2011029782 muestra que los antagonistas del receptor de andrógenos son adecuados en principio para tratar y/o prevenir enfermedades hiperproliferativas del miometrio.

Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para tratar y/o prevenir cáncer de próstata, en especial preferentemente cáncer de próstata dependiente de andrógenos, cáncer de próstata resistente a castración e hiperplasia benigna de la próstata (BHP).

15 En especial, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar preferentemente para tratar y/o prevenir cáncer de próstata resistente a castración.

La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar y/o prevenir enfermedades en mujeres que están acompañadas por un nivel elevado de andrógenos, especialmente el SOP (síndrome de ovario poliquístico) y el hirsutismo, preferiblemente para tratar y/o prevenir el SOP.

20 En las mujeres, se describen varios síndromes que son están producidos por una mayor velocidad de síntesis y disponibilidad de andrógenos. La etiología de la síntesis androgénica aumentada y la acción es, por regla general, desconocida; un tumor solo se encuentra como el desencadenante en algunos casos [D Rachoñ, Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120(4): 205-209]. Los síntomas producidos pueden producirse independientemente uno del otro, o juntos, pero todos tienen en común un nivel elevado de andrógenos en la sangre de las mujeres, lo que también constituye un marcador de diagnóstico importante. [Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS), *Hum Reprod.*, 2012, 27(1 14-24]. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se caracteriza por muchos folículos inmaduros con desarrollo detenido en el ovario de una mujer, que, a través del aumento de la estimulación con LH, han aumentado la liberación de andrógenos [S. Yarak y col., Hyperandrogenism and skin: polycystic ovary syndrome and peripheral insulin resistance. *An. Bras. Dermatol.* [online] 2005, 80(4): 395-410]. El aumento del nivel de andrógenos en la sangre de las mujeres, que está causado por el SOP, pero también puede tener otras causas, es causal para el desarrollo del hirsutismo, es decir, un patrón masculino de crecimiento del pelo con, por ejemplo, el crecimiento visible de la barba, pecho o en la espalda. Además, debido al elevado nivel de andrógenos, muchas mujeres muestran resistencia a la insulina y más tarde desarrollan diabetes [Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS), *Hum Reprod*, 2012, 27(1): 14-24].

40 La flutamida antiandrogénica pura se utiliza con éxito para tratar los diversos síntomas del exceso de andrógenos en las mujeres. El tratamiento con flutamida da lugar a una reducción del patrón masculino del crecimiento de pelo en mujeres en el hirsutismo [Il Müderris y col., A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism, *Fertil Steril.*, 1997, 68(4): 644-7]. La práctica actual para el tratamiento del SOP es la combinación de un antiandrogénico con un fármaco contra la diabetes [Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS, Consensus Workshop Group Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS), *Hum Reprod*, 2012, 27(1). Sin embargo, la flutamida antiandrogénica también puede usarse sola para tratar el SOP y la diabetes que a menudo lo acompaña [A Gambineri y col., Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol*, 2004, 60: 241-249]; Obviamente el antiandrogénico solo también conduce a una mejor absorción de glucosa en células bajo estimulación con insulina [A Corbould Chronic testosterone treatment induces selective insulin resistance in subcutaneous adipocytes of women, *J Endocrinol*, 2007, 192: 585-594]. En la actualidad no hay ningún antiandrogénico selectivo realmente adecuado para el tratamiento a largo plazo en mujeres. La flutamida puede causar insuficiencia hepática aguda, especialmente en mujeres [J Brahm y col., Acute and fulminant hepatitis induced by flutamide: case series report and review of the literature, *Ann Hepatol*, 2011, 10(1): 93-8].

55 Bicalutamida apenas se usa en mujeres en edad reproductiva. Debido a su larga y variable semivida farmacocinética de hasta 10 días, la acción antiandrogénica no se puede cancelar con la suficiente rapidez para evitar de manera fiable lesión a un feto masculino si la mujer inesperadamente se queda embarazada [ID Cockshott y col., The pharmacokinetics of Casodex in prostate cancer patients after single and during multiple dosing, *Eur Urol*, 1990, 18 Suppl 3: 10-17; HM Scott y col., Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds, *Endocr Rev*, 2009, 30(7): 883-925]. Con el fin de descartar la malformación de un feto, los antiandrogénicos, por lo tanto, a menudo se combinan con un anticonceptivo oral. Para la combinación con un gestágeno en un anticonceptivo oral, el antiandrogénico no debe afectar a la degradación de los gestágenos.

- 5 Alternativamente, se usan gestágenos antiandrogénicos para tratar el SOP y el hirsutismo; como en este caso, ambos efectos son producidos por una molécula, la acción antiandrogénica no puede dosificarse óptimamente. Por lo tanto, para un tratamiento fiable y eficaz de enfermedades en mujeres que pueden deberse a un exceso de andrógenos, por ejemplo, SOP e Hirsutismo y diabetes, no hay ningún antiandrógeno compatible, selectivo, con una semivida farmacocinética inferior a tres, preferiblemente inferior a dos días, que solo interfiere con la acción de los gestágenos en una pequeña extensión, y preferiblemente no en absoluto.
- 10 La presente invención además se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar y/o prevenir enfermedades, en especial las enfermedades que se mencionaron previamente.
- La presente invención además se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para su uso como productos medicinales.
- 15 La presente invención además se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para usar como producto medicinal, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular las mencionadas más arriba.
- La presente invención además se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar y/o prevenir enfermedades, en especial las enfermedades que se mencionaron previamente.
- También se divulga el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para tratar y/o prevenir enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas anteriormente.
- También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.
- 20 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o si así se lo requiere en combinación con uno o más de otras sustancias farmacológicamente eficaces, con la condición de que la combinación no conduzca a efectos colaterales indeseables e inaceptables.
- La presente invención por lo tanto además se refiere a productos medicinales que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención y una o más de otras sustancias activas, en especial para tratar y/o prevenir las enfermedades que se mencionaron previamente.
- 25 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con antihiperproliferativos, sustancias citostáticas o citotóxicas conocidas para tratar enfermedades cancerosas. Más aún, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar en combinación con radioterapia y/o cirugía.
- 30 Se pueden mencionar a los siguientes como ejemplos de sustancias activas apropiadas para combinación: 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, refametinib (BAY 86-9766, RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, busrelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftotox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improfulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gama, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguzona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvequina, oxaliplatino, terapia génica para p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG- epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucam, poliestradiol fosfato, polisacárido-K, porfímero de sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxana, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleuquina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostana, triptorelina, trofosfamida, triptófano,
- 55

ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio con ytrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

5 La presente invención preferentemente se refiere a productos medicinales que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención y una o más de las siguientes sustancias activas, en especial para tratar y/o prevenir enfermedades proliferativas dependientes de receptor de andrógeno:

- 10 agonistas de LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante,
- antagonistas de LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante,
- inhibidores de C(17,20)-liasa
- 10 inhibidores de tipo I de 5-alfa-reductasa,
- inhibidores de tipo II de 5-alfa-reductasa,
- inhibidores de tipo I/II mezclados de 5-alfa-reductasa,
- 15 radiofármacos que emiten radiación alfa para tratar metástasis en hueso, por ejemplo cloruro de radio-223,
- citostáticos,
- 15 inhibidores de cinasa de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular),
- anti-gestágenos,
- anti-estrógenos,
- anticuerpos anti EGF,
- estrógenos, u
- 20 otros antagonistas del receptor de andrógenos.

La presente invención se refiere además a los medicamentos de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener acción sistémica y/o local. Para este propósito se pueden aplicar los mismos de una forma adecuada, por ejemplo mediante ruta oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, u ótica o como implante o endoimplante.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de dosificación adecuadas para estas rutas de aplicación.

30 Para la aplicación oral, son adecuadas las formas de dosificación que funcionan de acuerdo al arte previo con liberación rápida y/o modificada de los compuestos de acuerdo con la invención, y que contienen a los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo tabletas (tabletas sin recubrir o recubiertas, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos con disolución retrasada o recubrimientos insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), tabletas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral o películas/láminas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), píldoras recubiertas de azúcar, gránulos, pastillas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

35 La aplicación parenteral puede tener lugar evitando el paso de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de dosificación adecuadas para aplicación parenteral incluye a preparaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

40 Las formas de dosificación adecuadas para las otras rutas de aplicación son por ejemplo formas de dosificación para inhalación (incluyendo a inhaladores en polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones, y atomizados; tabletas, películas/láminas o cápsulas para aplicación lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para oído u ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitación), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos para espolvoreo, implantes o endoimplantes.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar a las formas de dosificación que se listaron previamente. Esto puede tener lugar de una forma por si conocida mezclando con excipientes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen a vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecil sulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctos del sabor y/o el olor.

55 La presente invención además se refiere a productos medicinales que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, usualmente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y el uso de los mismos para los propósitos que se mencionaron previamente.

Los siguientes ejemplos prácticos explican la invención. La invención no se restringe a los ejemplos. Los porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son, a menos que se especifique de otro modo, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y las unidades de concentración para las soluciones líquido/líquido son siempre referidas al volumen.

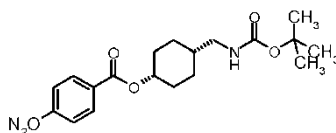
## 5 Ejemplos

### Abreviaturas

DMSO	dimetilsulfóxido
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DEAD	dietilazodicarboxilato
HPLC	cromatografía líquida de alta presión (alto rendimiento)
MHz	megahertzios
MS	espectroscopia de masas
m/z	masa por carga espectroscopia de resonancia magnética nuclear
NMR ppm	partes por millón
RT	tiempo de retención
T3P	Cianoanhídrido de ácido propanofosfónico

### Preparación de las unidades de construcción:

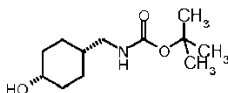
#### Unidad de construcción A1: *cis*-4-[(*tert*-butoxicarbonil)aminometil]ciclohexil-4-nitrobenzoato



10 Se colocaron [(*trans*-4-hidroxiciclohexil)metil]carbamato de *tert*-butilo (5,0 g, 21,15 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (5,3 g, 31,72 mmol) y trifetilfosfina (8,32 g, 31,72 mmol) en tetrahidrofurano (290 mL). Después de agregar azodicarboxilato de dietilo (13,81 g, 31,72 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas luego se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el agente de secado y los residuos de disolvente, y someter el residuo a cromatografía, se obtuvo el producto deseado con 60 % de rendimiento (4,81 g).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 1,20 - 1,65 (m, 16 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 2,75 - 2,85 (m, 2H), 5,10 - 5,20 (m, 1H), 6,80 - 6,90 (m, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,35 (d, 2H)

#### 20 Unidad de construcción A2: *N*-[(*cis*-4-hidroxiciclohexil)metil]carbamato de *tert*-butilo

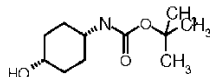


25 Se disolvió *cis*-4-[(*tert*-butoxicarbonil)aminometil]-ciclohexil-4-nitrobenzoato (4,81 g, 12,7 mmol) en metanol (345 mL) y se agregó hidróxido de sodio (10,17 g, 254,2 mmol). Después de 20 horas a temperatura ambiente, el metanol se retiró bajo vacío. El residuo se colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y eliminar el agente de secado y los residuos de disolvente bajo vacío, el producto se obtuvo con 88 % de rendimiento (2,57 g), y se usó sin purificación en la siguiente reacción.



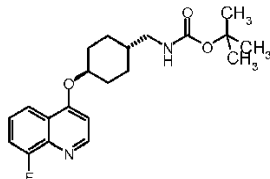
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 1,18 - 1,38 (m, 14 H), 1,40 - 1,60 (m, 2 H), 2,74 (t, 2 H) 3,66 (m, 1 H), 4,19 (d, 1 H), 6,74 (t, 1 H)

**Unidad de construcción A3:** *N*-(*cis*-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



5 Esta unidad de construcción se obtuvo de acuerdo con información de la bibliografía: Tet. Lett. 1998, 39, 2059-2062.

**Unidad de construcción B1** *N*-{*trans*-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil}carbamato de *tert*-butilo



10 Se disolvieron 8-fluoroquinolin-4-ol (948 mg, 5,81 mmol), trifetilfosfina (1,52 g, 5,81 mmol) y DIAD (1,17 g, 5,81 mmol) en tetrahidrofurano (140 mL). Después de agregar *N*-{*cis*-4-hidroxiciclohexil}metil}carbamato de *tert*-butilo (1,11 g, 4,84 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Luego de la eliminación de los residuos de disolvente y la purificación cromatográfica del residuo, el producto se obtuvo con 42 % de rendimiento (960 mg).

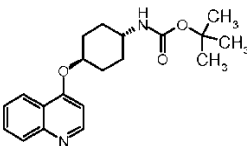
15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 1,05 - 1,19 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,38 - 1,52 (m, 2 H), 1,70 - 1,82 (m, 2 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 2,80 (t, 2 H), 4,52 - 4,69 (m, 1 H), 6,84 (t, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,39 - 7,61 (m, 2 H), 7,83 - 7,93 (m, 1 H), 8,69 (d, 1 H)

Las siguientes unidades de construcción de la Tabla 1 se prepararon de manera similar.

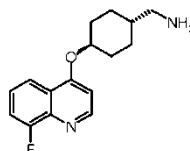
**Tabla 1**

Unidad de construcción	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
B2	<p><i>N</i>-{<i>trans</i>-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil}metil}carbamato</p>	MS ESI+: m/z 357	34 %
B3	<p><i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}carbamato de <i>tert</i>-butilo</p>	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm] 1,36 (s, 11 H), 1,47 - 1,63 (m, 2 H), 1,78 - 1,89 (m, 2 H), 2,07 - 2,19 (m, 2 H), 3,30 - 3,40 (m, 1 H), 4,57 - 4,70 (m, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 8,01 - 8,16 (m, 2 H), 8,75 (d, 1 H)	58 %

(continuación)

Unidad de construcción	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
B4	 <p><i>N</i>-[<i>trans</i>-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]carbamato de <i>terc</i>-butilo</p>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 1,30-1,55 (m, 11 H), 1,47-1,63 (m, 2 H), 1,64 - 1,84 (m, 2 H), 2,10 - 2,35 (m, 4 H), 3,50-3,70 (m, 1 H), 4,35 - 4,60 (m, 2 H), 6,71 (d, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,20 (dd, 1 H), 8,70 (d, 1 H)	48 %

**Unidad de construcción C1 *trans*-{4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metilamina**



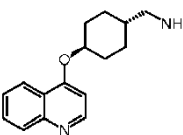
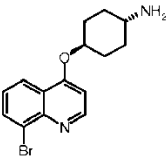
- 5 Se disolvió *N*-{*trans*-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil}carbamato de *terc*-butilo (950 mg, 2,54 mmol) en diclorometano (7,0 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (2,0 mL, 25,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de una hora a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró mediante evaporación y luego se coevaporó con tolueno. El residuo se colocó en solución de metanol amoniacal (7 N) y se concentró mediante evaporación nuevamente hasta secar. Después de la cromatografía, se obtuvo el producto deseado con 68 % de rendimiento (470 mg).

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm] 1,02 - 1,14 (m, 2 H), 1,21 - 1,34 (m, 1 H), 1,39 - 1,51 (m, 2 H), 1,80 - 1,89 (m, 2 H), 2,13 - 2,20 (m, 2 H), 3,13 (s, 2 H), 4,56 - 4,66 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,48-7,55 (m, 2 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H), 8,69 (d, 1 H)

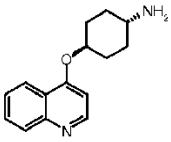
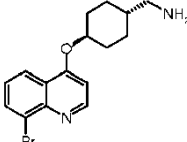
Las siguientes unidades de construcción en la Tabla 2 se prepararon de manera similar.

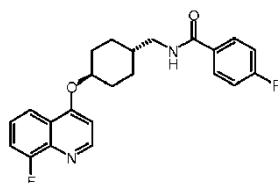
15

Tabla 2

Unidad de construcción	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
C2	 <p><i>trans</i>-[4-(quinoliloxi)ciclohexil]-metilamina</p>	RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [ppm] 1,17 - 1,29 (m, 2 H), 1,47 - 1,58 (m, 2 H), 1,62 - 1,73 (m, 1 H), 1,87 - 1,96 (m, 2 H), 2,21 - 2,29 (m, 2 H), 2,72 - 2,78 (m, 2 H), 4,63 - 4,71 (m, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 8,13 - 8,17 (m, 1 H), 8,72 (d, 1 H)	27 %
C3	 <p><i>trans</i>-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metilamina</p>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [ppm] 1,26 (s, 2 H), 1,42 - 1,63 (m, 2 H), 1,73 - 1,89 (m, 2 H), 2,03 - 2,16 (m, 2 H), 2,60 - 2,76 (m, 1 H), 4,52 - 4,72 (m, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 8,00 - 8,17 (m, 2 H), 8,76 (d, 1 H)	78 %

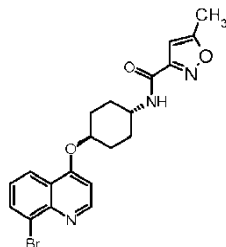
(continuación)

Unidad de construcción	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
C4	 <p><i>trans</i>-4-(4-quinoliloxi)ciclohexilamina</p>	El producto se usó en el siguiente paso sin Purificación adicional,	79 %
C5	 <p>[<i>trans</i>-{4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metilamina</p>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 1,08 -2,05 (ser m, 11 H), 2,25 - 2,35 (m, 2 H), 2,62 (d, 2 H), 4,40 - 4,55 (m, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,86 (d, 1 H)	45 %

**Ejemplo 1:** *N*-{[*trans*-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}-4-fluorobenzamida

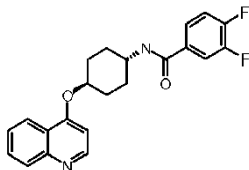
5 Se disolvió {*trans*-4-[(8-Fluoroquinolin-4-il)oxi]-ciclohexil}metilamina (1,82 g mg, 6,63 mmol) en tetrahidrofurano (415 mL). Después de agregar HATU (2,78 g, 7,30 mmol), diisopropiletilamina (1,30 mL, 7,30 mmol) y ácido 4-fluorobenzoico (1,02 g, 7,30 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la cromatografía, se obtuvo el producto deseado con 71 % de rendimiento (1,96 g).

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 1,19 - 1,29 (m, 2 H), 1,43 - 1,56 (m, 2 H), 1,60 - 1,70 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 2,14 - 2,24 (m, 2 H), 3,18 (t, 2 H), 4,57 - 4,76 (m, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,28 (t, 2 H), 7,42 - 7,59 (m, 2 H), 7,86 - 7,97 (m, 3 H), 8,50 (t, 1 H), 8,72 (d, 1 H)

**Ejemplo 2:** *N*-{[*trans*-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil]-5-metil-isoxazol-3-carboxamida

15 Se colocaron *trans*-4-[(8-Bromoquinolin-4-il)oxi]-ciclohexilamina (321 mg, 1,0 mmol), y ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (153 mg, 1,2 mmol) en piridina (4,0 mL) y se agregó cicloanhídrido de ácido propanofosfónico (637 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua hasta haberse formado un precipitado. Después de otros 10 minutos el precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con agua. Después de secar, el compuesto deseado se obtuvo con 92 % de rendimiento (400 mg).

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] 1,50-1,62 (m, 2 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 2,23 - 2,45 (m, 4 H), 2,52 (s, 3 H), 4,08 - 4,25 (br m, 1 H), 4,50 - 4,68 (br m, 1 H), 5,98 (d, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,86 (d, 1 H)

**Ejemplo 3:** *N*-[*trans*-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]-3,4-difluorobenzamida

- 5 Se colocó *trans*-4-(4-quinoliloxi)ciclohexilamina (400 mg, 1,65 mmol) en piridina (12 mL) y se agregó una cantidad catalítica de trietilamina. A 0°C, se agregó cloruro de 3,4- difluorobenzoilo (291 mg, 1,65 mmol). Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua, y el precipitado se retiró por filtración con succión. Después de secar, se obtuvo el producto deseado con 96 % de rendimiento (610 mg).

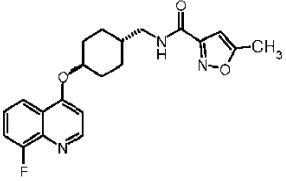
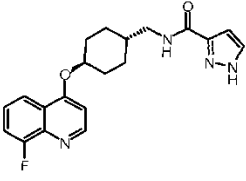
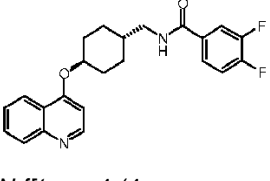
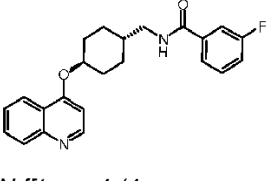
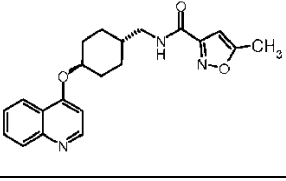
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 1,48-1,70 (m, 4 H), 1,88 - 2,04 (m, 2 H), 2,15 - 2,30 (m, 2 H), 3,80 - 3,95 (m, 1 H), 4,60 - 4,72 (m, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,45- 7,56 (m, 2 H), 7,65 - 7,78 (m, 2 H), 7,84-7,93 (m, 2 H), 8,11 (d, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,67 (d, 1 H)

- 10 Los siguientes compuestos de acuerdo con la invención en la Tabla 3 se prepararon de manera similar.

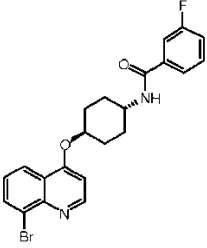
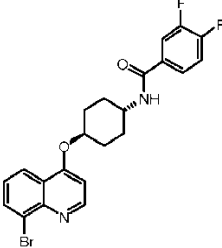
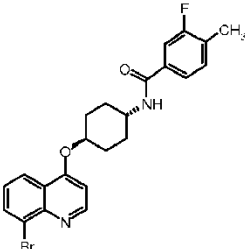
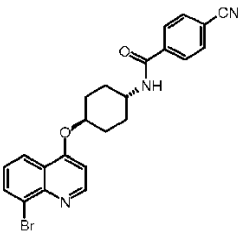
**Tabla 3**

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
4	<p><i>N</i>-((<i>trans</i>-4-((8-fluoroquinolin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida</p>	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 1,13 - 1,27 (m, 2 H), 1,44 - 1,65 (m, 3 H), 1,79 - 1,90 (m, 2 H), 2,13 - 2,23 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 3,10 (t, 2 H), 4,73 - 4,85 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 8,32 (t, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 9,21 (s, 1 H)	17 % reacción con HATU, ácido carboxílico en DMF
5	<p><i>N</i>-((<i>trans</i>-4-((8-fluoroquinolin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)-isoxazol-5-carboxamida</p>	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 1,15 - 1,28 (m, 2 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 1 H), 1,78 - 1,87 (m, 2 H), 2,14 - 2,22 (m, 2 H), 3,15 (t, 2 H), 4,75 - 4,85 (m, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,96 (t, 1 H)	11 % (reacción con HATU, ácido carboxílico)
6	<p><i>N</i>-((<i>trans</i>-4-((8-fluoroquinolin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)isoxazol-3-carboxamida</p>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 1,09 - 1,27 (m, 2 H), 1,38 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 - 1,72 (m, 1 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 2,12 - 2,25 (m, 2 H), 3,14 (t, 2 H), 4,58 - 4,70 (m, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,42 - 7,56 (m, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,81 (t, 1 H), 9,04 (d, 1 H)	46 % (reacción con HATU, ácido carboxílico en THF)

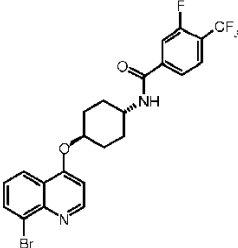
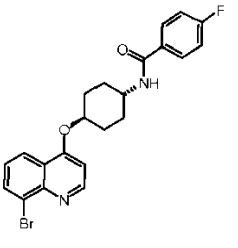
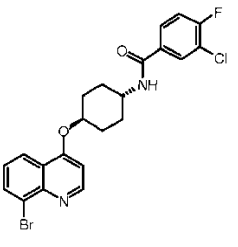
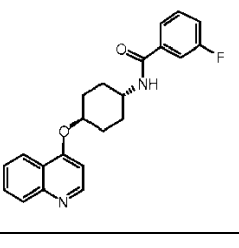
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
7	 <p data-bbox="327 689 638 772"><i>N</i>-((<i>trans</i>-4-((8-fluoroquinolin-4-ilo)oxi)ciclohexil)metil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida</p>	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm] 1,09 - 1,26 (m, 2 H), 1,38 - 1,69 (m, 3 H), 1,74 - 1,88 (m, 2 H), 2,09 - 2,26 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 3,12 (t, 2 H), 4,68-4,81 (m, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,49 - 7,70 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H), 8,71 (t, 1 H), 8,78 (d, 1 H)	56 % reacción con HATU, ácido carboxílico en DMF
8	 <p data-bbox="327 1048 638 1131"><i>N</i>-((<i>trans</i>-4-((8-fluoroquinolin-4-ilo)oxi)ciclohexil)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida</p>	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm] 1,13 - 1,28 (m, 2 H), 1,45 - 1,69 (m, 3 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 2,14 - 2,22 (m, 2 H), 3,13 (t, 2 H), 4,77 - 4,87 (m, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 2 H), 8,00 (d, 1 H), 8,16 (t, 1 H), 8,85 (d, 1 H)	14 % reacción con HATU, ácido carboxílico en DMF
9	 <p data-bbox="327 1402 606 1462"><i>N</i>-((<i>trans</i>-4-((4-quinoliloxi)ciclohexil)metil)-3,4-difluorobenzamida</p>	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm] 1,15 - 1,26 (m, 2 H), 1,41 - 1,53 (m, 2 H), 1,57 - 1,69 (m, 1 H), 1,79 - 1,88 (m, 2 H), 2,13 - 2,24 (m, 2 H), 3,16 (t, 2 H), 4,57 - 4,67 (m, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,46-7,56 (m, 2 H), 7,65 - 7,76 (m, 2 H), 7,83-7,91 (m, 2 H), 8,09 (dd, 1 H), 8,56 (t, 1 H), 8,65 (d, 1 H)	57 % reacción con HATU, ácido carboxílico en THF
10	 <p data-bbox="327 1733 630 1794"><i>N</i>-((<i>trans</i>-4-((4-quinoliloxi)ciclohexil)metil)-3-fluorobenzamida</p>	RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm] 1,19 - 1,29 (m, 2 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H), 1,64 - 1,73 (m, 1 H), 1,85 - 1,92 (m, 2 H), 2,19-2,27 (m, 2 H), 3,21 (t, 2 H), 4,61 - 4,69 (m, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,38 (td, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 3 H), 7,92 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 8,61 (t, 1 H), 8,69 (d, 1 H)	52 % reacción con HATU, ácido carboxílico en THF
11		RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm] 1,09 - 1,25 (m, 2 H), 1,40 - 1,53 (m, 2 H), 1,55 - 1,68 (m, 1 H), 1,74 - 1,85 (m, 2 H), 2,12 - 2,22 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 3,12 (t, 2 H), 4,55 - 4,67 (m, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 7,49 (ddd, 1 H), 7,68 (ddd, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,65 (d, 1	47 % reacción con cloruro de ácido carboxílico en DMF)

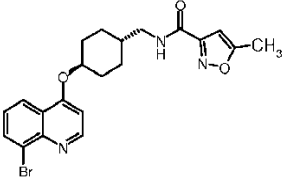
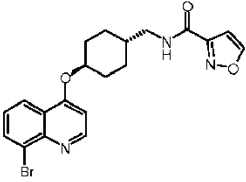
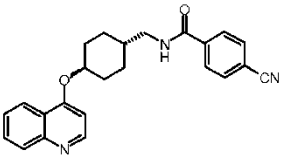
(continuación)

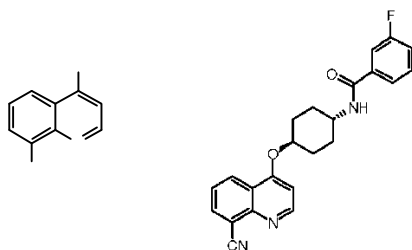
Ejemplo	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
	<i>N</i> -{[ <i>trans</i> -4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]metil}-5-metilisoxazol-3-carboxamida	H), 8,71 (t, 1 H)	
12	 <p><i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluorobenzamida</p>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 1,50-1,70 (m, 4 H), 1,89 - 2,00 (m, 2 H), 2,16 - 2,29 (m, 2 H), 3,81-3,94 (m, 1 H), 4,63-4,76 (m, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,29 - 7,54 (m, 3 H), 7,59 - 7,71 (m, 2 H), 8,08 (dd, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,78 (d, 1 H)	98 % reacción con HATU, ácido carboxílico en THF
13	 <p><i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3,4-difluorobenzamida</p>	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 1,48-1,65 (m, 2 H), 1,78 - 1,92 (m, 2 H), 2,25 - 2,40 (m, 4 H), 4,05 - 4,18 (br m, 1 H), 4,52 - 4,62 (br m, 1 H), 5,98 (d, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 7,65 (t, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 8,90 (d, 1 H)	87 % reacción con cloruro de ácido carboxílico en piridina
14	 <p><i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluoro-4-metilbenzamida</p>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 1,40-1,58 (m, 2 H), 1,75 - 1,91 (m, 2 H), 2,20 - 2,38 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 4,05 - 4,20 (br m, 1 H), 4,48 - 4,62 (br m, 1 H), 5,95 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,20 -7,50 (ser m, 4 H), 8,04 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,88 (d, 1 H)	87 % reacción con cloruro de ácido carboxílico en piridina
15	 <p><i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-cianobenzamida</p>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 1,45-1,60 (m, 2 H), 1,75 - 1,92 (m, 2 H), 2,20 - 2,42 (m, 4 H), 4,06 - 4,22 (br m, 1 H), 4,48 - 4,65 (br m, 1 H), 6,10 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 7,75 (d, 2 H), 7,90 (d, 2 H), 8,05 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,88 (d, 1 H)	85 % reacción con cloruro de ácido carboxílico en piridina

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
	<i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-cianobenzamida		
16	 <i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 1,50-1,72 (m, 4 H), 1,90 - 2,05 (m, 2 H), 2,15 - 2,31 (m, 2 H), 3,80 - 3,97 (m, 1 H), 4,64 - 4,78 (m, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,80 - 7,98 (m, 3 H), 8,08 (d, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,78 (d, 1 H)	10 % reacción con cloruro de ácido carboxílico en piridina)
17	 <i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-fluorobenzamida	RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 1,45-1,56 (m, 2 H), 1,78 - 1,89 (m, 2 H), 2,25 - 2,40 (m, 4 H), 4,08 - 4,20 (br m, 1 H), 4,48 - 4,60 (br m, 1 H), 5,96 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,10-7,15 (m, 2 H), 7,35 (t, 1 H), 7,76-7,81 (m, 2 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,86 (d, 1 H)	81 % reacción con cloruro de ácido carboxílico en piridina)
18	 <i>N</i> -{ <i>trans</i> -4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-cloro-4-fluorobenzamida	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 1,48-1,72 (m, 4 H), 1,88 - 2,05 (m, 2 H), 2,12 - 2,30 (m, 2 H), 3,76 - 3,95 (m, 1 H), 4,61 - 4,78 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,48- 7,55 (m, 2 H), 7,82 - 7,92 (m, 1 H), 8,02- 8,10 (m, 2 H), 8,16 (d, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,78 (d, 1 H)	86 % reacción con cloruro de ácido carboxílico en piridina)
19		RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ [ppm] 1,50-1,70 (m, 4 H), 1,88 - 2,02 (m, 2 H), 2,18 - 2,30 (m, 2 H), 3,80 - 3,98 (m, 1 H), 4,59 - 4,72 (m, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,30	Rendimiento 84 % (reacción con cloruro de ácido carboxílico en piridina)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
	N-{ <i>trans</i> -4-(4-quinoliloxi)ciclohexil}-3-fluorobenzamida	- 7,75 (ser m, 6 H), 7,90 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,68 (d, 1 H)	
20	 <p><i>N</i>-({<i>trans</i>-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida</p>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 1,19-1,36 (m, 2 H), 1,53-1,82 (m, 3 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 2,24 - 2,40 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 3,30 - 3,45 (m, 2 H), 4,42 - 4,58 (br m, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,85 (d, 1 H)	73 % (reacción con T3P en piridina)
21	 <p><i>N</i>-({<i>trans</i>-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)isoxazol-3-carboxamida</p>	RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm] 1,20-1,32 (m, 2 H), 1,57-1,82 (m, 3 H), 1,95 - 2,10 (m, 2 H), 2,28 - 2,38 (m, 2 H), 3,44 (t, 2 H), 4,44 - 4,55 (br m, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,93 (t, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,20 (dd, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,86 (d, 1 H)	58 % (reacción con T3P en piridina)
22	 <p><i>N</i>-[<i>trans</i>-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]metil]-4-cianobenzamida</p>	<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ [ppm] 1,53 - 1,85 (m, 5H), 1,94 - 2,03 (m, 2H), 2,26 - 2,39 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 4,42 - 4,56 (m, 1H), 6,33 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,71 (d, 1H),	26 % (reacción con cloruro de ácido carboxílico en piridina)

**Ejemplo 23:** *N*-{*trans*-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]-ciclohexil}-3-fluorobenzamida

5 Se disolvieron *N*-{*trans*-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluorobenzamida (500 mg, 1,13 mmol) (véase el ejemplo 12), carbonato de sodio (120 mg, 1,13 mmol) y acetato de paladio(II) (13 mg, 0,06 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (23 ml) y se agregó hexacianoferrato de potasio finamente triturado (105 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas a 120°C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, luego se eliminaron el sulfato de sodio y



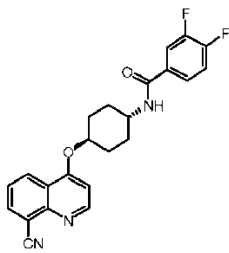
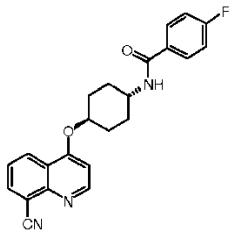
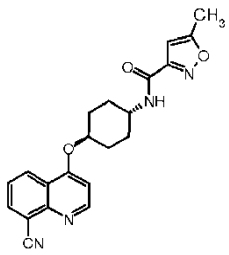
los residuos de disolvente. Después de la cromatografía del residuo, se obtuvo el producto deseado con 43 % de rendimiento (190 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 1.50-1.70 (m, 4 H), 1.90 - 2.01 (m, 2 H), 2.17 - 2.29 (m, 2 H), 3.80 - 3.94 (m, 1 H), 4.67 - 4.79 (m, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.44 - 7.53 (m, 1 H), 7.59 - 7.71 (m, 3 H), 8.31 (dd, 1 H), 8.36 - 8.45 (m, 2 H), 8.85 (d, 1 H).

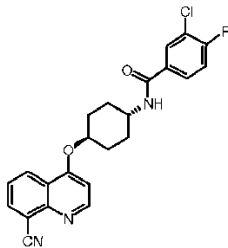
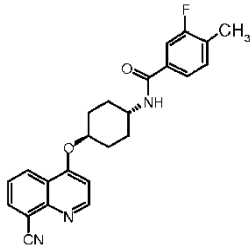
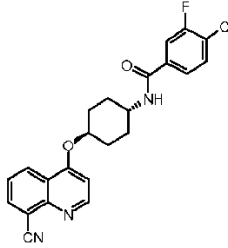
5

Los siguientes compuestos de acuerdo con la invención en la Tabla 4 se prepararon de manera similar:

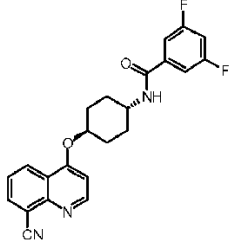
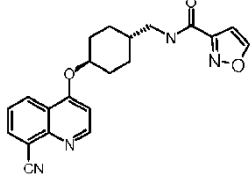
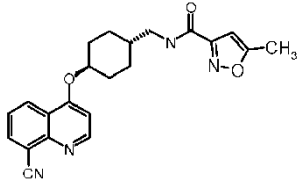
Tabla 4

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
24	 <p><i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3,4-difluorobenzamida</p>	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ [ppm] 1,48-1,65 (m, 2 H), 1,78 - 1,92 (m, 2 H), 2,25 - 2,40 (m, 4 H), 4,05 - 4,18 (br m, 1 H), 4,52 - 4,62 (br m, 1 H), 5,98 (d, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 7,65 (t, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 8,90 (d, 1 H)	38 %
25	 <p><i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-fluorobenzamida</p>	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ [ppm] 1,46-1,60 (m, 2 H), 1,80 -  1,90 (m, 2 H), 2,25 - 2,40 (m, 4 H), 4,08 - 4,20 (br m, 1 H), 4,52 - 4,65 (br m, 1 H), 6,02 (d, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,22 (t, 1 H), 7,40-7,63 (ser m, 4 H), 8,10 (d, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,90 (d, 1 H)	43 %
26	 <p><i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-5-metilisoxazol-3-carboxamida</p>	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm] 1,50-1,70 (m, 4 H), 1,82 - 1,98 (m, 2 H), 2,10 - 2,30 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 3,75 - 3,94 (br m, 1 H), 4,60 - 4,80 (br m, 1 H), 6,50 (s, 1,H), 7,30 (d, 1 H), 7,65 (t, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,85 (d, 1 H)	16 %

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
27	 <p data-bbox="331 741 560 853">3-cloro-<i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-fluorobenzamida</p>	<p data-bbox="667 421 1249 562">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 1,48-1,72 (m, 4 H), 1,88 - 2,04 (m, 2 H), 2,12 - 2,30 (m, 2 H), 3,80 - 3,94 (br m, 1 H), 4,67 - 4,80 (br m, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,50 (t, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 1 H), 8,06 (dd, 1 H), 8,30 (dd, 1 H), 8,38-8,48 (m, 2</p> <p data-bbox="667 741 842 775">H), 8,86 (d, 1 H)</p>	38 %
28	 <p data-bbox="331 1272 639 1350"><i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluoro-4-metilbenzamida</p>	<p data-bbox="667 875 1249 931">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] 1,44-1,58 (m, 2 H), 1,75 -</p> <p data-bbox="667 954 1249 1088">1,95 (m, 2 H), 2,24 - 2,44 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 4,05 - 4,20 (br m, 1 H), 4,52 - 4,65 (br m, 1 H), 5,95 (d, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,20-7,35 (m, 1 H), 7,40-7,51 (m, 2 H), 7,60 (t, 1 H), 8,10 (dd, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,90 (d, 1 H)</p>	51 %
29	 <p data-bbox="331 1697 560 1798">4-cloro-<i>N</i>-{<i>trans</i>-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluorobenzamida</p>	<p data-bbox="667 1375 1249 1516">RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 1,48-1,72 (m, 4 H), 1,88 - 2,04 (m, 2 H), 2,12 - 2,30 (m, 2 H), 3,80 - 3,94 (br m, 1 H), 4,67 - 4,80 (br m, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,50 (t, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,82-7,91 (m, 1 H), 8,06 (dd, 1 H), 8,30 (dd, 1 H), 8,38-8,48 (m, 2</p> <p data-bbox="667 1697 842 1731">H), 8,86 (d, 1 H)</p>	35 %

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos	Rendimiento
30	 <p>N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3,5-difluorobenzamida</p>	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm] 1,52-1,70 (m, 4 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 2,18 - 2,30 (m, 2 H), 3,80 - 3,94 (br m, 1 H), 4,68 - 4,80 (br m, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,39-7,48 (m, 1 H), 7,52-7,60 (m, 2 H), 7,68 (t, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 8,38-8,48 (m, 2 H), 8,85 (d, 1 H)	41 %
31	 <p>N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)isoxazole-3-carboxamida</p>	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ [ppm] 1,20-1,38 (m, 2 H), 1,53-1,85 (m, 3H), 1,96 - 2,12 (m, 2 H), 2,27 - 2,42 (m, 2 H), 3,38 - 3,34 (m, 1 H), 4,48 - 4,60 (br m, 1 H), 6,80-6,90 (m, 2 H), 6,95 (t, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 8,42 (dd, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,87 (d, 1 H)	
32	 <p>N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-5-metilisoxazole-3-carboxamida</p>	RMN de $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ [ppm] 1,18-1,35 (m, 2 H), 1,50-1,82 (m, 3 H), 1,94 - 2,08 (m, 2 H), 2,25 - 2,38 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 3,36 (t, 2 H), 4,45 - 4,58 (m, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 7,53 (t, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 8,44 (dd, 1 H), 8,88 (d, 1 H)	

### Caracterización farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención Ensayo de transactivación para el receptor de andrógenos de tipo silvestre

- 5 Para determinar la transcripción dependiente del receptor de andrógenos, se usó un sistema de ensayo celular, consistente en células PC-3 (Kaighn y col., Invest. Urol. 17: 16-23, 1979), que expresan el receptor de andrógenos humano en forma estable y recombinante (forma de tipo silvestre, longitud completa, véase No. de Acceso a Swiss-Prot P10275, Versión de Entrada 159, Versión de Secuencia 2). Además, estas células PC3 contienen un plásmido con gen reportero integrado en forma estable, que se basa en el plásmido disponible comercialmente pGL4.14 (#E6691, Promega Corporation, Madison, WI, EE.UU.) y contiene el gen de luciferasa de la luciérnaga Americana
- 10 (*Photinus pyralis*) bajo el control del promotor MMTV (Cato y col., EMBO J. 6: 363-368, 1987). se propagaron estas células en cultivo celular de rutina a 37°C y 5 % de CO<sub>2</sub> en un medio que contiene 90 % de RPMI 1640 (Invitrogen GmbH, Darmstadt, Alemania), 100 U de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin (Invitrogen), L-glutamina 4 mM (Invitrogen), 10 % de suero fetal bovino (FCS Serum Gold, PAA Laboratories GmbH, Cölbe, Alemania), 600 µg/ml de Geneticina (G418-sulfato, Invitrogen) y 10 µg/ml de puomicina (Sigma Aldrich GmbH, Alemania).
- 15 Para llevar a cabo los ensayos de transactivación, se sembraron en placas aproximadamente 1000 células por pocillo en una placa de cultivo celular de 384 pocillos en un medio que contenía suero fetal bovino activado tratado

## ES 2 609 455 T3

- con carbón activado (FCS Serum Gold, PAA Laboratories) a una concentración de 5 % (v/v). Las sustancias de prueba se agregaron en una serie de concentraciones entre  $5,12 \times 10^{-12}$  y  $1 \times 10^{-5}$  M en presencia de  $1 \times 10^{-10}$  R<sup>1881</sup> (metiltrienolona). Se incubaron las placas de prueba durante una noche a 37°C y 5 % de CO<sub>2</sub>. Después de 16 horas, se agregaron 15 µl de reactivo *Steady Glo Lysis and Detection* (E2550, Promega Corporation, Madison, WI, EE.UU.) por pocillo y se leyó la luminiscencia en un Topcount Luminometer (PerkinElmer, Waltham, MA, EE.UU.) durante 4 segundos por pocillo. Se normalizaron los valores de luminiscencia obtenidos, en los que 100 % corresponde al efecto del control sin estimular (sin R<sup>1881</sup>), y 0 % corresponde al efecto del control estimulado (R<sup>1881</sup> más DMSO en lugar de sustancia de prueba). Se determinó el valor de CI<sub>50</sub> por análisis de regresión en base a una ecuación de cuatro parámetros (mínimo, máximo, CI<sub>50</sub>, coeficiente de Hill;  $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{CI}_{50})^{\text{Hill}})$ ).
- 10 Para los compuestos de acuerdo con la invención, usando este ensayo se determinaron los siguientes valores de CI<sub>50</sub> con respecto al receptor de andrógenos de tipo silvestre:

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (µM)
1	0,24
2	0,020
3	0,045
4	0,21
5	0,46
6	0,74
7	0,48
8	0,42
9	0,105
10	0,194
11	0,21
12	0,093
13	0,170
14	0,068
15	0,261
16	0,463
17	0,477
18	0,190
19	0,032
20	0,69
21	0,63
22	0,330
23	0,052
24	0,092
25	0,140
26	0,018
27	0,067

(continuación)

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (μM)
28	0,045
29	0,061
30	0,039
31	0,72
32	0,65

**Ensayo de transactivación para el receptor de andrógenos mutante W741C**

5 Se sembraron en placas células PC-3 (Kaighn y col., Invest. Urol. 17:16-23, 1979) a una densidad de 10000 células por pocillo de una placa de cultivo de células de 96 pocillos en medio RMPI 1640 (F1235, Biochrom AG, Berlín, Alemania), el cual contenía suero fetal bovino tratado con carbón activado (FCS Serum Gold, PAA Laboratories) a una concentración de 5 % (v/v). Al día siguiente se transfectaron transitoriamente las células con el vector pSG5 (#216201 Stratagene), el cual contenía la secuencia del receptor de andrógenos mutante W741C (Haapala y col., Lab Invest. 81(12): 1647-51, 2001), y con un plásmido reportero basado en pGL4.14 (#E6691, Promega) con el gen de luciferasa (de *Photinus pyralis*) bajo el control del promotor MMTV (Cato y col., EMBO J. 6: 363-8, 1987). Se trataron las células con las sustancias de prueba en concentraciones entre 1x10<sup>-8</sup> y 1x10<sup>-10</sup> M en presencia de 1x10<sup>-10</sup> M de R<sup>1881</sup> y se incubaron durante una noche a 37°C y 5 % de CO<sub>2</sub>. Después de 24 horas, se agregaron 100 μl de reactivo *Steady Glo Lysis and Detection* (E2550, Promega) por pocillo y se leyó la luminiscencia en un Luminómetro Victor3 (PerkinElmer) durante 1 segundo por pocillo. Se normalizaron los valores de luminiscencia obtenidos, en los que 100 % corresponde al efecto del control sin estimular (sin R<sup>1881</sup>), y 0 % corresponde al efecto del control estimulado (R<sup>1881</sup> más DMSO en lugar de sustancia de prueba). Se determinó el valor de CI<sub>50</sub> por análisis de regresión en base a una ecuación de cuatro parámetros (mínimo, máximo, CI<sub>50</sub>, coeficiente de Hill;  $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{CI}_{50})^{\text{Hill}})$ ).

15 Para compuestos seleccionados de acuerdo con la invención, se hallaron los siguientes valores de CI<sub>50</sub> usando este ensayo:

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (μM)
9	0,072
10	0,220
23	0,030
24	0,072

**Ensayo de transactivación para el receptor de andrógenos mutante E709Y**

25 Se sembraron en placas células PC-3 (Kaighn y col., Invest. Urol. 17:16-23, 1979) a una densidad de 10000 células por pocillo de una placa de cultivo de células de 96 pocillos en medio RMPI 1640 (F1235, Biochrom AG Berlín, Alemania) que contenía suero fetal bovino tratado con carbón activado (FCS Serum Gold, PAA Laboratories) a una concentración de 5 % (v/v). Al día siguiente se transfectaron transitoriamente las células con el vector pSG5 (#216201 Stratagene), el cual contenía la secuencia del receptor de andrógenos mutante E709Y (Georget y col., Mol. Endocrinol. 20(4): 724-734, 2006), y con el plásmido MMTV-luciferasa (véase anterior, ensayo de transactivación para el receptor de andrógenos mutante W741C). Se trataron las células con las sustancias de prueba en concentraciones entre 1x10<sup>-8</sup> y 1x10<sup>-10</sup> M en presencia de 1x10<sup>-10</sup> M de R<sup>1881</sup> y se incubaron durante una noche a 37°C y 5 % de CO<sub>2</sub>. Después de 24 horas, se agregaron 100 μl de reactivo *Steady Glo Lysis and Detection* (E2550, Promega) por pocillo y se leyó la luminiscencia en un Luminómetro Victor3 (PerkinElmer) durante 1 segundo por pocillo. Se normalizaron los valores de luminiscencia obtenidos, en los que 100 % corresponde al efecto del control sin estimular (sin R<sup>1881</sup>), y 0 % corresponde al efecto del control estimulado (R<sup>1881</sup> más DMSO en lugar de sustancia de prueba). Se determinó el valor de CI<sub>50</sub> por análisis de regresión en base a una ecuación de cuatro parámetros (mínimo, máximo, CI<sub>50</sub>, coeficiente de Hill;  $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{CI}_{50})^{\text{Hill}})$ ).

35 Para compuestos seleccionados de acuerdo con la invención, se hallaron los siguientes valores de CI<sub>50</sub> usando este ensayo:

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (μM)
9	0,056
10	0,175
23	0,009
24	0,014

#### Ensayo de proliferación con células LNCaP

- 5 Se sembraron en placas células LNCaP (Horoszewicz y col., en "Models for Prostate Cancer" (ed. G.P. Murphy), Alan R. Liss, New York 1981, pág. 115-132; Horoszewicz y col., Cancer Res. 43: 1809-1818, 1983) a una densidad de 2000 células por pocillo de una placa de cultivo de células de 96 pocillos en medio RPMI 1640 (F1275, Biochrom AG), el cual contenía suero fetal bovino tratado con carbón activado (FCS Serum Gold, PAA Laboratories) a una concentración de 5 % (v/v). Tres días después se trataron las células con las sustancias de prueba en concentraciones entre 1x10<sup>-8</sup> y 1x10<sup>-10</sup> M en presencia de 1x10<sup>-10</sup> M de R<sup>1881</sup>. Se determinó la proliferación celular siete días más tarde después de incubación de 2 horas con AlamarBlue (DAL1100, Invitrogen) (Nakayama y col., J Immunol Methods, 204(2): 205-8, 1997). Se normalizaron los valores de fluorescencia obtenidos, en los que 10 100 % corresponde al efecto del control sin estimular (sin R<sup>1881</sup>), y 0 % corresponde al efecto del control estimulado (R<sup>1881</sup> más DMSO en lugar de sustancia de prueba). Se determinó el valor de CI<sub>50</sub> por análisis de regresión en base a una ecuación de cuatro parámetros (mínimo, máximo, CI<sub>50</sub>, coeficiente de Hill;  $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{CI}_{50})^{\text{Hill}})$ ).
- 15 Para compuestos seleccionados de acuerdo con la invención, se hallaron los siguientes valores de CI<sub>50</sub> usando este ensayo:

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (μM)
1	0,17
3	0,099
4	0,25
5	0,39
6	0,021
7	0,097
8	1,12
11	0,26
15	0,19
19	0,11
22	0,087
23	0,028
25	0,233
28	0,051
29	0,029
30	0,030
31	0,73
32	0,56

**Ensayo de proliferación con células LAPC-4**

Se sembraron en placas células LAPC-4 (Klein y col., Nat Med. 3(4):402-8, 1997) a una densidad de 4000 células por pocillo de una placa de cultivo de células de 96 pocillos en medio RMPI 1640 (F1275, Biochrom AG) que contenía suero fetal bovino tratado con carbón activado (FCS Serum Gold, PAA Laboratories) a una concentración de 10 % (v/v). Al día siguiente se trataron las células con las sustancias de prueba en concentraciones entre  $1 \times 10^{-8}$  y  $1 \times 10^{-10}$  M en presencia de  $1 \times 10^{-9}$  M de  $R^{1881}$ . Se determinó la proliferación celular siete días más tarde después de una incubación durante 2 horas con AlamarBlue (DAL1100, Invitrogen) (Nakayama y col., J Immunol Methods, 204(2): 205-8, 1997). Se normalizaron los valores de fluorescencia obtenidos, en los que 100 % corresponde al efecto del control sin estimular (sin  $R^{1881}$ ), y 0 % corresponde al efecto del control estimulado ( $R^{1881}$  más DMSO en lugar de sustancia de prueba). Se determinó el valor de  $CI_{50}$  por análisis de regresión en base a una ecuación de cuatro parámetros (mínimo, máximo,  $CI_{50}$ , coeficiente de Hill;  $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/CI_{50})^{\text{Hill}})$ ).

Para compuestos seleccionados de acuerdo con la invención, se hallaron los siguientes valores de  $CI_{50}$  usando este ensayo:

Ejemplo	$CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
9	0,045
10	0,13
11	0,118
19	0,048
23	0,086

**15 Crecimiento de xenoinjertos humanos de tejido de leiomioma en ratones inmunodeficientes**

Se probó la acción de inhibición del crecimiento de los inhibidores del receptor de andrógenos en un modelo animal con xenoinjerto con fragmentos de tejidos trasplantados por vía subcutánea de leiomiomas humanos.

Se obtuvo tejido uterino de leiomioma humano de cirugía, en el cual, en base al diagnóstico, se llevó a cabo una histerectomía o una miomectomía. Luego se prepararon los leiomiomas uterinos (UL) libres del útero eliminado o bien mediante miomectomía *in situ*; en el último de los casos mencionados, se quitaron los miomas completos o mediante morcelación desde la cavidad abdominal.

Luego se pusieron inmediatamente los miomas preparados en una solución amortiguadora estéril adecuada (Vitron V7 Buffer (Patente de los EE.UU. 5328821) o solución amortiguadora para trasplante de órganos Viaspan) a 4°C para transporte adicional. Luego, sobre una mesada estéril con humectación constante, se cortó el tejido UL en bloques pequeños con longitud de borde de  $2 \times 2 \times 2$  mm o  $2 \times 4 \times 4$  mm, y se almacenaron las piezas de tejido en una placa para cultivo de células en PBS a temperatura ambiente hasta el trasplante (M Fritsch y col. 2010, resumen y presentación para ISGE).

Se ovariectomizaron ratones inmunodeficientes (ratones ICR SCID, CB17 SCID, ICR-Hrhr SCID o SCID beige) a la edad de entre 6 y 8 semanas (OVX). En la primera semana después de la OVX, se trasplantaron pastillas liberadoras de 17  $\beta$ -estradiol (E2, 0,05 mg/90 d, Innovative Research of America, número de catálogo NE-121) y progesterona (P, 25 mg/60 d, Innovative Research of America, número de catálogo SP-131) (Innovative Research of America, Sarasota, Florida/EE.UU.) en la región del cuello de los animales. Como alternativa, los animales pueden recibir terapia de reemplazo con otros implantes o procedimientos para asegurar una liberación continua de las hormonas 17  $\beta$ -estradiol y progesterona. Estos incluyen por ejemplo implantes a base de otras matrices, bombas mini- osmóticas, o también tubos de silicona rellenos con hormonas y sellados.

Simultáneamente con las pastillas de hormona, los animales recibieron cada uno trasplantes de ocho piezas de tejido UL de  $2 \times 2 \times 2$  mm o cuatro de  $2 \times 4 \times 4$  mm por vía subcutánea en la región abdominal. Los grupos control y los grupos de tratamiento recibieron cada uno el mismo número de xenoinjertos por paciente. Como regla, se usaron entre 4 y 5 ratones por grupo de tratamiento y tejido de los pacientes.

Después de la cirugía se cerraron las heridas con clips o con un adhesivo para tejido a base de acrílico (Histoacril, Braun). Aproximadamente entre 10 y 14 días después de la cirugía, se dividieron los ratones en dos grupos. El grupo control recibió, una vez o dos veces por día por tubo estomacal, un vehículo compatible a largo plazo que era apropiado para la sustancia en cuestión, por ejemplo 1 % de Tilosa MH 300/2,5 % de PEG 400 en agua o 10 % de NMP/90 % de PEG-300. El grupo de tratamiento recibió la sustancia de prueba una vez o dos veces por día en el mismo vehículo. Un plan experimental típico para un experimento de xenoinjertos UL fue como sigue:

Grupo	Tratamiento	Dosis mg/kg/d	Duración de tratamiento	Tamaño del grupo
1	E2 0,05 mg/90d pastilla P 25 mg/60d pastilla Vehículo p.o.	0.022 16.6 -	50 días	5 ratones por donante, 3-5 donantes/experimento
2	E2 0,05 mg/90d pastilla P 25 mg/60d pastilla Antiandrógeno p.o.	0.022 16.6 X	50 días	5 ratones por donante, 3-5 donantes/experimento (los donantes son idénticos a aquellos del grupo control)

Después de una prueba de aproximadamente entre 50 y 60 días de duración, se sacrificaron los ratones y se quitaron los Xenoinjertos UL y se prepararon. En el caso de los compuestos con acción fuerte, la duración de la prueba se pudo acortar a 40 días.

- 5 El tejido UL *in situ* como regla se caracterizó por síntesis y acumulación excesivas de proteínas de la matriz extracelular, y por proliferación celular incrementada. Ambas condujeron a un incremento de peso o volumen de los injertos. Con el procedimiento experimental que se describió previamente, hubo un crecimiento subcutáneo continuo, dependiente de hormona, de los xenoinjertos UL en el ratón, e histológicamente los mismos tuvieron sus típicas propiedades mencionadas previamente (M Fritsch y col. 2010, resumen y charla para ISGE). Por lo tanto, hacia el final de prueba, los pesos de los injertos se adoptaron como el parámetro primario para evaluar el crecimiento de los xenoinjertos. En los casos en que se conocían o se presumían los mecanismos de acción específicos de las sustancias de prueba, se determinaban además la proliferación celular y/o la proporción de matriz extracelular mediante tinción histológica.

#### Evaluación estadística del experimento

- 15 Se asumió que los pesos observados de los injertos tenían una distribución lognormal. Para determinar un efecto de tratamiento, se usaron los logaritmos de los pesos en un modelo lineal mixto con "tratamiento" como fijo y "paciente" como efecto al azar. Con el objetivo de describir la correlación entre las medidas por ratón, se asumió una "simetría de compuestos". Se ajustaron los grados de libertad para heterogeneidad de varianza y se compararon todos los grupos de tratamiento con el grupo control de xenoinjerto UL por medio de una prueba de Dunnett.
- 20 En una evaluación más sencilla, también se asumió que los pesos de los injertos tenían una distribución log normal y los logaritmos de los pesos de los grupos de tratamiento se compararon con el grupo de control del xenoinjerto de UL mediante una prueba de Dunnett (GraphPadPrism v.5.04).

Para el compuesto de acuerdo con el ejemplo 23 de la invención, se determinó el efecto inhibitor sobre el crecimiento de los xenoinjertos de UL usando este ensayo (véase la figura 1).

- 25 La figura 1 muestra una inhibición significativa del crecimiento de xenoinjertos de leiomioma uterino con una dosificación de 70 mg/kg/d del ejemplo 23 en 3 de 4 experimentos independientes realizados con tejido leiomioma de diferentes donantes. La inhibición promedio del crecimiento del xenoinjerto normalizado sobre el peso del trasplante en el día 0 (mostrado como línea discontinua a 40 mg) es de -24 % para una dosis de 25 mg/kg/d del ejemplo 23 y -59 % para una dosis de 70 Mg/kg/d.

#### **30 Prueba de crecimiento de miometrio en ratón ovariectomizado con sustitución de andrógenos**

Se prueba la acción de inhibición del crecimiento de inhibidores del receptor de andrógenos en un modelo animal en ratones hembra ovariectomizados (OVX) sustituidos con dihidrotestosterona (DHT).

- La prueba de crecimiento uterino en roedores hembra ovariectomizadas sustituidas con 17 -estradiol, por ejemplo ratas y ratones, es un ensayo establecido para determinar la fuerza de sustancias con acción estrogénica o antiestrogénica. Sin embargo, el miometrio del útero también es un órgano dependiente de andrógenos. Se ha detectado la expresión del receptor de andrógenos, que se puede estimular por estrógenos, mediante inmunohistoquímica en el miometrio y en UL (Weihua y col. (2002) Biol. Reprod., 67: 616f; Mertens y col. (2001) Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol), y el metabolismo de la molécula precursora de androstenodiona a los andrógenos activos testosterona y dihidrotestosterona (Jasonni y col. (1982) J Steroid Biochem). En el modelo animal, los andrógenos estimulan el crecimiento de la capa miometrial del útero (Mobini Far y col. (2007) Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; Nantermet y col. (2005) Endocrinology), lo que se puede inhibir mediante la administración de antiandrógenos. La prueba de crecimiento de miometrio por lo tanto se puede usar como una prueba rápida de acción androgénica/antiandrogénica para una sustancia. Para esto, se practicó ovariectomía a ratas hembra de entre 4 y 6 semanas de edad o ratones hembra de entre 6 y 8 semanas de edad. Una semana después de la ovariectomía, los animales recibieron, diariamente durante 7 días, 10 mg/kg de dihidrotestosterona en bencilbenzoato/aceite de castor (1+4) como inyección subcutánea. Simultáneamente, a lo largo de un periodo de siete días, los animales recibieron las sustancias de prueba en NMP/PEG-300 1+9 diariamente por os. Al final de la

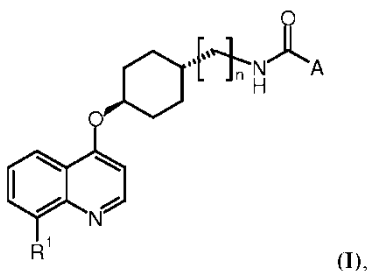


5 prueba, se sacrificaron los animales, y se determinó el peso de los úteros preparados como parámetro primario del efecto estimulante del crecimiento de los andrógenos. En un análisis histológico más detallado, se pueden determinar adicionalmente el peso y área del miometrio en secciones histológicas como parámetros de crecimiento de miometrio. Un grupo de prueba que se trató solamente con dihidrotestosterona y el vehículo de la sustancia p.o. sirven como control positivo; como control negativo se usa un grupo que se trata solamente con el vehículo de la dihidrotestosterona s.c. y el vehículo p.o.

10 Para el experimento, se lleva a cabo una prueba de crecimiento de útero en ratas hembra de 4 semanas de edad (cepa: Han-Wistar). Se practica ovariectomía de los animales, y entre 1 y 2 semanas más tarde se tratan durante siete días con 10 mg/kg de DHT y la respectiva sustancia de prueba en dosis de entre 20 mg/kg y 50 mg/kg como se describió previamente. Luego se sacrifican los animales y se extraen y pesan los úteros. Se normalizan los pesos de los úteros en relación al peso corporal de los animales, con 0 % de crecimiento correspondiendo al peso de útero relativo en el grupo control sin dihidrotestosterona y sin sustancia, y 100 % de crecimiento correspondiendo al grupo control con dihidrotestosterona, pero sin sustancia.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



en la que

- 5  $R^1$  representa H, ciano, flúor, cloro o bromo;  
 A representa fenilo o heteroarilo de 5 miembros, en los que este fenilo o este heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes que se eligen en forma independiente uno del otro: halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxilo, fluoroalcoxilo, cicloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, alquilcicloalquilamino, dicicloalquilamino, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquil- sulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, cicloalquilaminosulfonilo; alcóxicarbonilo-;  
 10  $n = 0, 1$  o  $2$ ;

o una de sus sales, o sus solvatos o los solvatos de sus sales.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se **caracteriza porque**

- 15  $R^1$  representa H, ciano, flúor o bromo;  
 A representa fenilo o heteroarilo de 5 miembros, en el que este fenilo o este heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se eligen en forma independiente uno del otro: halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo-;  
 $n = 0$  o  $1$ ;

20 o una de sus sales, o sus solvatos o los solvatos de sus sales.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se **caracteriza porque**

- $R^1$  representa H, bromo, ciano o flúor;  
 A representa fenilo o heteroarilo de 5 miembros, en los que este fenilo o este heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que se eligen en forma independiente uno del otro: flúor, cloro, ciano, metil o trifluorometilo;  
 25  $n = 0$  o  $1$ ;

o una de sus sales, o sus solvatos o los solvatos de sus sales.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** A representa fenilo, en el que este fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo.  
 30

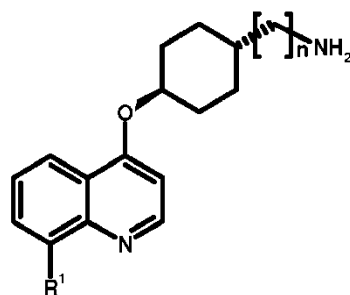
5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** A representa fenilo, en el que este fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de flúor.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

- 35 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-4-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-5-metilisoxazol-3-carboxamida,  
 N-({trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil}-3,4-difluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida,  
 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-isoxazol-5-carboxamida,  
 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)isoxazol-3-carboxamida,  
 40 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida,  
 N-({trans-4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-1H-pirazol-3-carboxamida,  
 N-({trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil}metil)-3,4-difluorobenzamida,  
 N-({trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil}metil)-3-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil}metil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida,  
 45 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluorobenzamida,

- N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3,4-difluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluoro-4-metilbenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-cianobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida,  
 5 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-cloro-4-fluorobenzamida,  
 N-[trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]-3-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-5-metilisoxazil-3-carboxamida,  
 N-({trans-4-[(8-bromoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)isoxazol-3-carboxamida,  
 10 N-[[trans-4-(4-quinoliloxi)ciclohexil]metil]-4-cianobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3,4-difluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-5-metilisoxazol-3-carboxamida,  
 15 3-cloro-N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-4-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluoro-4-metilbenzamida,  
 4-cloro-N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3-fluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}-3,5-difluorobenzamida,  
 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)isoxazol-3-carboxamida,  
 20 N-({trans-4-[(8-cianoquinolin-4-il)oxi]ciclohexil}metil)-5-metilisoxazil-3-carboxamida,

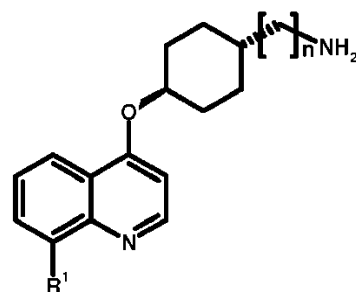
7. Procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, que se **caracteriza porque** un compuestos de fórmula general (II)



(II),

- 25 en la que  $R^1$  y  $n$  tienen el significado definido en la reivindicación 1,  
 se hacen reaccionar con un cloruro de ácido A-COCl, en la que A tiene el significado definido en la reivindicación 1,  
 en presencia de una base,  
 y el compuesto resultante de fórmula (I) se convierte opcionalmente con el correspondientes (i) disolvente y/o (ii)  
 base o ácido en su solvato, sal y/o solvato de las sal.

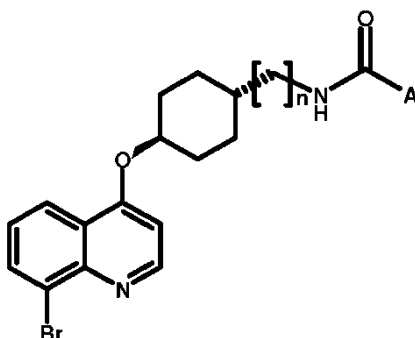
- 30 8. Procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de  
 sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, que se **caracteriza porque**  
 un compuesto de formula general (II)



(II),

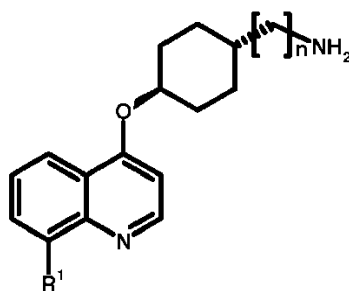
- 35 en la que  $R^1$  y  $n$  tienen el significado definido en la reivindicación 1,  
 se hace reaccionar con un ácido A-COOH, en la que A tiene el significado definido en la reivindicación 1,  
 en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado y una base,  
 y el compuesto resultante de fórmula (I) se convierte opcionalmente con el correspondiente (i) disolvente y/o (ii) base  
 o ácido en su solvato, sal y/o solvatos de las sales.

9. Procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup>= ciano o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales, que se **caracteriza porque** un compuesto de fórmula general (VII)



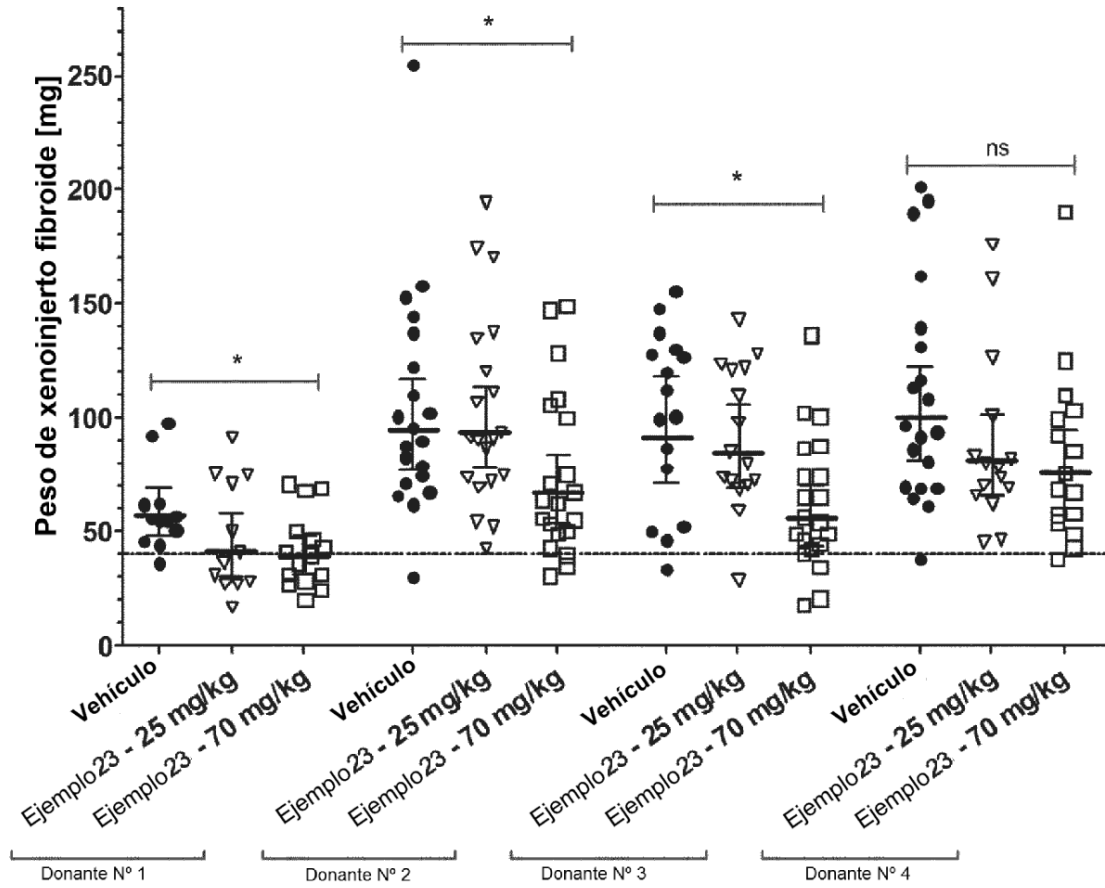
VII

- 5 en la que n y A tienen el significado definido en la reivindicación 1, se somete a una reacción de intercambio bromo/ciano, y el compuesto resultante de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> = ciano, se convierte opcionalmente con el correspondiente (i) disolvente y/o (ii) base o ácido en su solvato, sal y/o solvato de la sal.
- 10 10. Compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades proliferativas.
11. Compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad hiperproliferativa es una enfermedad hiperproliferativa dependiente de receptor de andrógenos.
12. El compuesto como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento y/o prevención del síndrome del ovario poliquístico.
- 15 13. Producto medicinal que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con otra sustancia activa.
14. Producto medicinal que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable.
15. Compuesto de fórmula general (II)



II

- 20 en la que R<sup>1</sup> y n tienen el significado definido en la reivindicación 1.



Valor de  $P < 0,05$  (Dunnet's). La figura muestra los valores de medios geométricos con 95% de CI. ns= no significativa

Fig. 1