

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 119**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/30** (2006.01)  
**C07D 213/57** (2006.01)  
**C07D 213/61** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 5/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2013 PCT/FI2013/050027**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13104830**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2013 E 13703633 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2802563**

54 Título: **Nuevos derivados de heteroarilamida que tienen propiedades antiandrogénicas**

30 Prioridad:

**13.01.2012 FI 20125039**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.10.2017**

73 Titular/es:

**ARANDA PHARMA LTD (100.0%)  
Microkatu 1  
70210 Kuopio, FI**

72 Inventor/es:

**RATILAINEN, JARI;  
KOISTINAHO, MILLA y  
MUONA, ANU**

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 2 640 119 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

Nuevos derivados de heteroarilamida que tienen propiedades antiandrogénicas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de heteroarilamida, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a dichos derivados para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con receptor de andrógenos, tales como hiperplasia benigna de próstata y cáncer, en particular, cáncer de próstata y/o cáncer de próstata resistente a la castración.

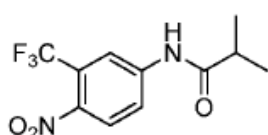
**Antecedentes de la invención**

10 Los andrógenos son producidos por los testículos y las glándulas adrenales y desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la fisiología de próstata normal. La etiología de la hiperplasia benigna de próstata HBP y la neoplasia prostática que puede evolucionar un adenocarcinoma es dependiente de andrógeno. El tratamiento por el que se opta para tratar HBP y cáncer de próstata (CaP) es la reducción de la acción andrógina en la próstata. De hecho, prácticamente el 90 % de los hombres con edades comprendidas entre 40 y 90 años desarrollan o bien HBP o bien CaP. CaP es la segunda principal causa de muerte relacionada con cáncer y el diagnóstico de malignidad más frecuente en los hombres. CaP sigue siendo incurable en una situación de metástasis. Dado que la incidencia de CaP aumenta con la edad, el número de casos recién diagnosticados aumenta de forma continua debido a la mayor esperanza de vida de la población.

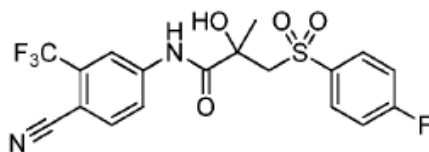
20 El tratamiento inicial convencional para CaP es la terapia hormonal o terapia de privación de andrógeno (TPA). La TPA experimental fue descrita por primera vez ya en 1941. La TPA por castración quirúrgica o por castración química utilizando agonistas de hormona de liberación de hormona luteinizante es la terapia de primera línea universalmente aceptada contra CaP avanzado. Véase Perlmutter M, Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer Rev Urol. 2007; 9 (Suppl 1): S3-S8 y las referencias que contiene.

25 El bloqueo máximo de andrógenos se consigue combinando la TPA con un tratamiento antiandrógeno. Los antiandrógenos compiten con los andrógenos endógenos, testosterona y dihidrotestosterona, por la unión en el bolsillo de unión a ligando del receptor de andrógeno (RA). RA pertenece a la superfamilia de receptores de hormona nuclear y se expresa principalmente en tejidos y músculos reproductores. La unión a ligando de RA promueve su disociación de proteínas de choque térmico y otros chaperones que lleva a la dimerización del receptor, la fosforilación y la posterior translocación en el núcleo, en el que RA se une a elementos sensibles a andrógeno presentes en las regiones reguladoras de múltiples genes relacionados con el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de células de próstata.

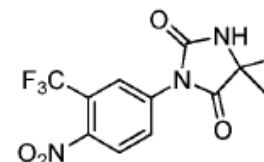
35 La primera flutamida antiandrógeno no esteroide fue aprobada para CaP en 1989 y los compuestos estructuralmente relacionados, bicalutamida y nilutamida, fueron lanzados en 1995 y 1996, respectivamente. Los compuestos no esteroideos son más favorables que los antiandrógenos esteroideos en aplicaciones clínicas por la falta de reactividad cruzada con otros receptores esteroideos y la mejor biodisponibilidad oral. Dentro de esta clase estructural de antiandrógenos de propanamida, bicalutamida es el antiandrógeno más potente, mejor tolerado y el principal en el mercado. La bicalutamida se describe en la bibliografía de patentes por ejemplo, en la patente europea EP 0100172. Se han descrito ciertos derivados de arilamida también en los documentos WO 2008/011072 A2, WO 2010/116342 y WO 2010/092546 A1 como moduladores de receptor de andrógeno selectivos.



flutamida



bicalutamida



nilutamida

40 Lamentablemente, aunque TPA y el tratamiento antiandrógeno tienen como resultado normalmente unas respuestas beneficiosas tempranas, más adelante CaP evoluciona hacia un estado en el que la privación de andrógeno deja de controlar la malignidad a pesar de los niveles de testosterona mínimos. Este estado se denomina cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) (o cáncer de próstata refractario a hormonas CPRH) y es la forma letal de la enfermedad. Se cree que CPRC surge tras cambios genéticos y/o epigenéticos en las células de cáncer de próstata y se caracteriza por la reactivación del crecimiento de las células cancerosas que se han adaptado al entorno desprovisto de hormona en la próstata.

50 El crecimiento de las células cancerosas en CPRC sigue siendo dependiente de la función del RA y los estudios realizados a lo largo de la última década demuestran que las células CPRC emplean múltiples mecanismos para reactivar RA. Véase Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, Rosenfeld MG, Sawyers CL.

Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med 2004 Jan; 10(1): 33-39 y las referencias que contienen. Los principales mecanismos incluyen la amplificación del gen del RA o regulación a la alta del ARNm o proteína de RA, mutaciones puntuales en RA que permiten la activación del RA a través de ligandos no-androgénicos o incluso antiandrógenos, cambios en los niveles de expresión de co-activadores y co-represores de la transcripción de RA y expresión de variantes alternativamente empalmadas y constitutivamente activas del RA. Por lo tanto, los fármacos dirigidos a la señalización de RA podrían ser todavía eficaces para la prevención y tratamiento e CPRC.

Es muy probable que la utilidad limitada de los antiandrógenos disponibles en la actualidad esté relacionada con una inhibición de RA incompleta en determinadas circunstancias (Taplin ME. Drug insight: role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2007 Apr; 4(4): 236-244). Hay múltiples mecanismos moleculares que pueden contribuir al fracaso de los tratamientos antiandrógenos convencionales. El uso de antiandrógenos que se dirigen al dominio de unión a ligando del RA, como bicalutamida, puede llevar a la sección de células de cáncer de próstata que albergan mutaciones puntuales en el dominio de unión a ligando. En algunos casos, estas mutaciones pueden causar que células de cáncer de próstata conviertan antagonistas en agonistas. Las mutaciones del RA se encuentran en 10-40 % de los tumores metastásicos. Se han descubierto más de 70 mutaciones en el RA que tienen como resultado una mayor actividad basal del receptor y una especificidad de ligando más amplia.

Por ejemplo, la mutación de treonina en alanina en el aminoácido 877 es la mutación más frecuente encontrada en pacientes con CaP y convierte flutamida, ciprotenona (antiandrógeno esteroide), progesterona y estrógenos agonistas en RA. La mutación en el aminoácido 741 desde triptófano a leucina o cisteína explica el cambio de bicalutamida de antiandrógeno a un agonista (Hara T, Miyazaki J, Araki H, Yamaoka M, Kanzaki N, Kusaka M, Miyamoto M. Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamida withdrawal syndrome. Cancer Res. 2003 Jan 1; 63(1): 149-153.)

Además de las mutaciones puntuales en RA, los mayores niveles de receptor pueden causar que los antiandrógenos funcionen como agonistas (Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, Rosenfeld MG, Sawyers CL. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med 2004 Jan; 10(1): 33-39). La conversión de antagonista-agonista tiene una significativa relevancia clínica. Aproximadamente un 30 % de los hombres con CaP avanzado experimentan un paradójico descenso de los niveles de antígeno específicos de próstata en suero al interrumpir el tratamiento con antiandrógeno.

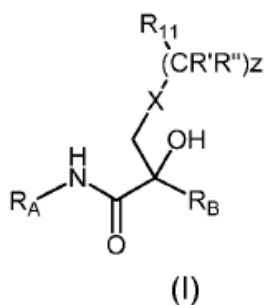
Hasta la fecha, el tratamiento para CPRC ha sido desalentador, con una esperanza de supervivencia estimada en 7 a 16 meses. A pesar de la reciente adición de dos nuevas opciones de tratamiento para CPRC, la vacuna terapéutica contra el cáncer de próstata sipuleucel-T y el nuevo inhibidor de la síntesis de testosterona, acetato de abiraterona, sigue necesiéndose nuevos agentes eficaces dirigidos específicamente a RA.

Más específicamente, existe la necesidad de contar con nuevos compuestos antiandrógenos que sean más potentes que bicalutamida para antagonizar las actividades de andrógenos endógenos en RA. Existe asimismo la necesidad de contar con nuevos compuestos antiandrógenos que presenten un mínimo agonismo en RA. Cabe destacar que existe la necesidad de contar con nuevos antiandrógenos que no ganen actividad agonista en RA mutantes relacionados con CPRC o en situaciones relacionadas con CPRC en las que está presente RA en cantidades altas. Por otra parte, existe la necesidad de contar con moléculas no esteroideas, no tóxicas con propiedades de tipo fármaco que se pueden utilizar en el tratamiento y prevención de HBP, CaP y CPRC.

Ahora, se ha descubierto de forma sorprendente que los derivados de arilamida de acuerdo con la presente invención superan los inconvenientes relacionados con bicalutamida y otros derivados de arilamida conocidos en la técnica.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos derivados de arilamida que tienen la fórmula (I)



y N-óxidos, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que

R' y R" se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en H y alquilo;  
z es un número entero de 0 a 3;

5 X se selecciona del grupo que consiste en O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, NR<sub>12</sub>, en el que R<sub>12</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, COCH<sub>3</sub> y COR, en el que R es hidrógeno o alquilo; CH<sub>2</sub> y CO; o cuando z es 0, entonces X puede ser N y forma junto con R<sub>11</sub> un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en morfolina, 1,2,4-triazol, imidazol e imidazol N-sustituido;

10 R<sub>11</sub>, cuando no forma un anillo con X tal como se ha definido, se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, (per)haloalquilo, haloalqueno, CN-alquilo y un anillo, heteroanillo, un anillo alifático o heteroalifático, de 3 - 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 - 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR, CONHR, NR<sub>2</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, NHSO<sub>2</sub>R, NHCSCH<sub>3</sub>, SR, SOR y SO<sub>2</sub>R, en el que R es tal como se ha definido;

15 R<sub>B</sub> es un anillo heteroaromático que tiene 6 miembros de anillo y que opcionalmente está sustituido en uno o más de los átomos de carbono, en el que 1 o 2 miembros del anillo son átomos N y los otros miembros del anillo son átomos de carbono, o

20 R<sub>B</sub> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, seleccionándose el (los) sustituyente(s) en R<sub>B</sub> del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR, CONHR, NR<sub>2</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, en el que R es tal como se ha definido; NHCSCH<sub>3</sub>, SR, SOR y SO<sub>2</sub>R, en el que R es tal como se ha definido; o,

cuando R<sub>B</sub> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, entonces dos sustituyentes adyacentes también pueden formar con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo alifático, heteroalifático o heteroaromático sustituido o sin sustituir; y

25 R<sub>A</sub> es un sistema de anillo mono- o bicíclico heteroaromático que tiene de 6 a 10 miembros de anillo y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo, en el que de 1 a 4 miembros del anillo son átomos N y los demás miembros del anillo son átomos de carbono, según lo cual, cuando R<sub>B</sub> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, entonces el anillo unido al grupo NH contiene al menos un átomo N como miembro del anillo, o

30 cuando R<sub>B</sub> es un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido, entonces R<sub>A</sub> puede ser también un grupo fenilo opcionalmente sustituido, seleccionándose el (los) sustituyente(s) en R<sub>A</sub> del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, (per)haloalquilo, hidroxilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHO, en el que n es un número entero de 0 a 6; CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOH y CONHR, en el que R es tal como se ha definido,

35 o cuando R<sub>A</sub> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, entonces dos sustituyentes adyacentes también pueden formar con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo alifático, heteroalifático o heteroaromático sustituido o sin sustituir.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más derivados de heteroarilamida de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con un vehículo adecuado y excipientes convencionales.

40 Asimismo, la invención se refiere a derivados de heteroarilamida de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso como medicamento.

La invención se refiere también a derivados de heteroarilamida de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con receptor de andrógeno.

Por último, la invención proporciona un procedimiento para preparar derivados de heteroarilamida de fórmula (I).

#### 45 **Descripción detallada de la invención**

Las heteroarilamidas de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención poseen al menos un átomo de carbono asimétrico, es decir, el átomo de carbono al que está unido el hidroxilo. Por lo tanto, los compuestos existen en forma racémica y formas ópticamente activas. Todas estas formas quedan abarcadas por la presente invención.

50 El término "alquilo", en la definición del grupo de compuestos de fórmula (I) significa una cadena de hidrocarburos saturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El prefijo "halo" significa que dicho grupo alquilo está halogenado, p.ej., con flúor, cloro, bromo o yodo, parcial o completamente (per)halo).

El término "alcoxi" significa una cadena de hidrocarburos saturada, lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, estando unido un átomo de carbono con un enlace simple a oxígeno. Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

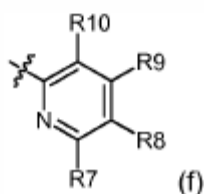
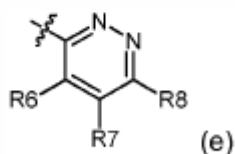
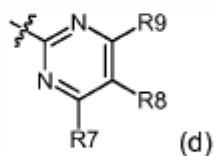
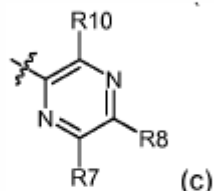
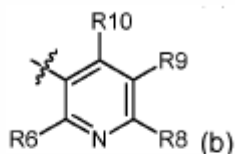
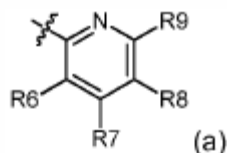
55 El término "alqueno" significa una cadena de hidrocarburos insaturada que tiene uno o más enlaces dobles y que contiene de 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión "anillo alifático, heteroalifático o heteroaromático" significa un anillo de 4-7 miembros, en el que 1-2

átomos de carbono pueden estar reemplazados por heteroátomos seleccionados entre O y S. Dicho anillo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, (per)haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR, CONHR, NR<sub>2</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, en el que R es hidrógeno o alquilo; NHCSCH<sub>3</sub>, SR, SOR y SO<sub>2</sub>R, en el que R es hidrógeno o alquilo; siendo los sustituyente(s) preferentemente CN, CF<sub>3</sub>, F o Cl. Entre los ejemplos típicos de grupos formados por los anillos que entran dentro de la expresión "anillo alifático, heteroalifático o heteroaromático" y el anillo de benceno con el que están condensados se incluyen tetrahidronaftaleno y benzofurano.

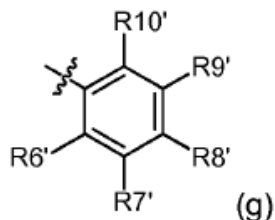
La expresión "un anillo arilo, heteroarilo, alifático o heteroalifático, de 3 - 7-miembros" en la definición de R11 significa un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 miembros de anillo, siendo de 0 a 3 de ellos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, siendo los demás miembros átomos de carbono. Los ejemplos típicos de R11 como el anillo que se ha definido son fenilo, piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, furilo y tetrahydrofurilo. El anillo puede estar sustituido con 1 - 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR, CONHR, NR<sub>2</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, NHCSCH<sub>3</sub>, SR, SOR y SO<sub>2</sub>R, en el que R es hidrógeno o alquilo; siendo el (los) sustituyente(s) preferentemente CN, CF<sub>3</sub>, F o Cl.

Entre los ejemplos de significados de R<sub>B</sub> se incluyen los de las siguientes fórmulas:



en las que R<sub>6</sub> - R<sub>10</sub> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR, NR<sub>2</sub>, NHCOF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, en el que R es hidrógeno o alquilo; NHCSCH<sub>3</sub>, SR, SOR y SO<sub>2</sub>R, en el que R es hidrógeno o alquilo.

R<sub>B</sub> puede ser también un grupo fenilo opcionalmente sustituido de fórmula

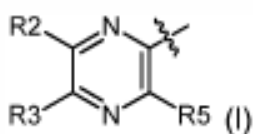
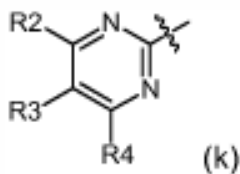
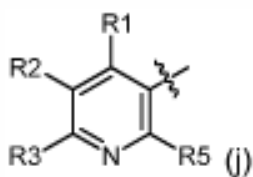
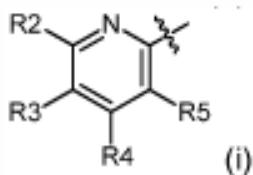
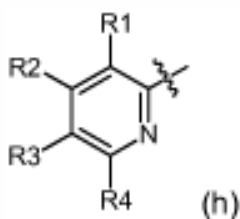


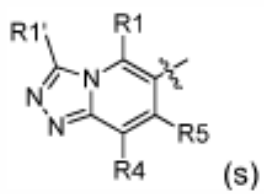
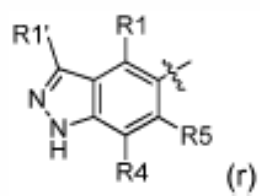
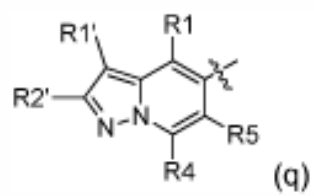
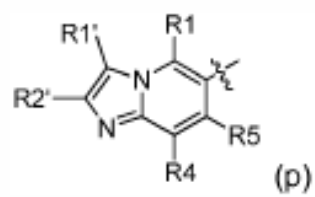
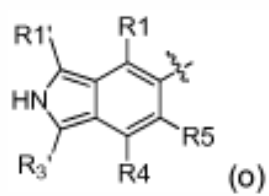
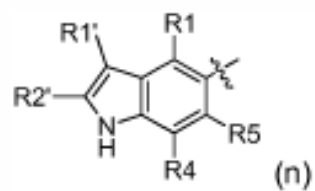
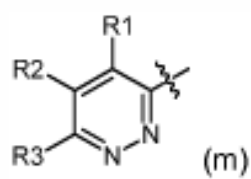
5

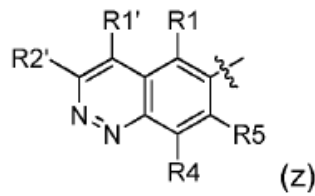
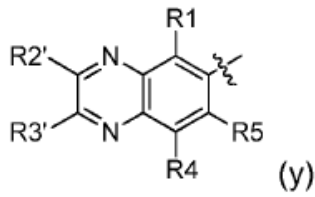
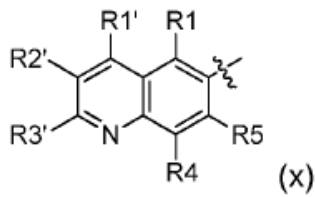
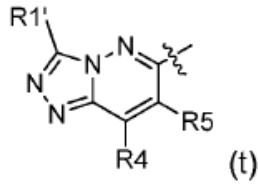
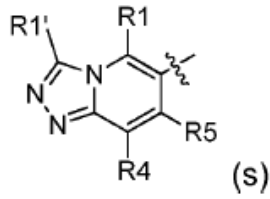
en la que R<sub>6'</sub> - R<sub>10'</sub> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR, NR<sub>2</sub>, NHCOF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, en el que R es hidrógeno o alquilo; NHCSCH<sub>3</sub>, SR, SOR y SO<sub>2</sub>R, en el que R es hidrógeno o alquilo, o dos sustituyentes adyacentes pueden formar también con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo alifático, heteroalifático o heteroaromático sustituido o sin sustituir.

10

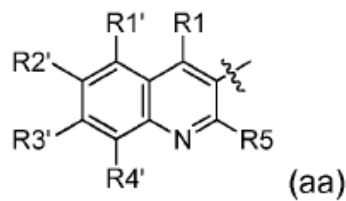
Entre los ejemplos de R<sub>A</sub> que es un sistema de anillo mono- o bicíclico heteroaromático que tiene de 6 a 10 miembros de anillo se incluyen los de las siguientes fórmulas:





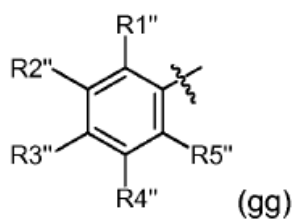


y



- 5 en las que R1 a R5 y R1' a R4' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHO}$ , en el que n es un número entero de 0 a 6; CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR y CONHR, en el que R es hidrógeno o alquilo.

Cuando R<sub>B</sub> es un anillo heteroaromático que tiene 6 miembros de anillo, entonces R<sub>A</sub> puede ser también un grupo fenilo opcionalmente sustituido de fórmula





en la que R<sup>1''</sup> - R<sup>5''</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, (per)haloalquilo, hidroxilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHO, en el que n es un número entero de 0 a 6; CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR y CONHR, en el que R es hidrógeno o alquilo, o dos sustituyentes adyacentes también pueden formar con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo alifático, heteroalifático o heteroaromático sustituido o sin sustituir

5 Los compuestos de fórmula (I) preferentes son aquellos en los que z es 0 o 1.

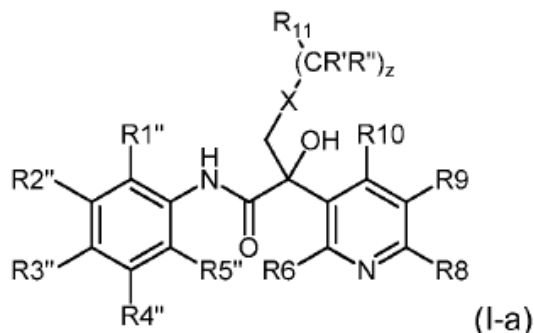
Asimismo son preferentes aquellos en los que R<sub>11</sub> es alquilo, especialmente metilo, etilo, isopropilo, isopentilo o terc-butilo, más preferentemente metilo, etilo o isopropilo, siendo sobre todo preferente metilo o etilo, o fenilo opcionalmente sustituido con halo, especialmente cloro. Son preferentes además los compuestos de fórmula (I) en la que R<sub>11</sub> es ciclopropilo.

10 Son preferentes además las heteroarilamidas de la presente invención de fórmula (I) en la que R<sub>A</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido y R<sub>B</sub> es un piridilo opcionalmente sustituido.

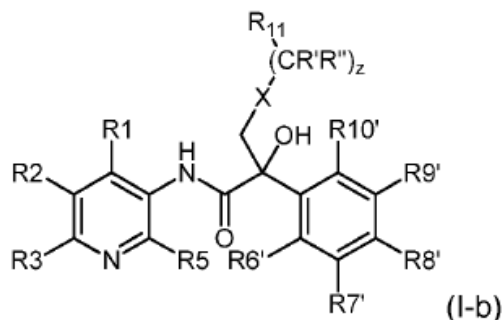
Otro grupo preferente de compuestos de fórmula (I) comprende aquellos en los que R<sub>A</sub> es piridilo opcionalmente sustituido o triazol[4,3-b]piridacinilo opcionalmente sustituido y R<sub>B</sub> es fenilo opcionalmente sustituido.

15 Los sustituyentes en R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> preferentes son ciano, halo, especialmente cloro y flúor y haloalquilo, especialmente trifluorometilo.

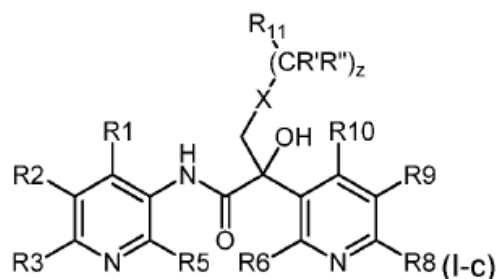
Los compuestos preferentes son los de las fórmulas (I-a), (I-b) y (I-c):



en la que R<sup>1''</sup> - R<sup>5''</sup>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R', R'', X y z son tal como se ha definido,



20 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6'</sub> - R<sub>10'</sub>, R<sub>11</sub>, R', R'', X y z son tal como se ha definido;



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R', R'', X y z son tal como se ha definido; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I-a) preferentes son aquellos en los que R<sup>1''</sup>, R<sup>4''</sup>, R<sup>5''</sup>, R<sub>6</sub> y R<sub>10</sub> son hidrógeno; R<sub>2''</sub> es

5 trifluorometilo o halo, especialmente cloro; R3" es ciano; R8 es CF<sub>3</sub> o halo, preferentemente halo, especialmente cloro o flúor; R9 es hidrógeno o halo, especialmente flúor; z es 0 o 1 (R'=R"=H); X es SO<sub>2</sub>; y R11 es alquilo, especialmente metilo, etilo, terc-butilo, ciclopropilo, isopropilo o isopentilo, preferentemente, etilo o metilo, más preferentemente etilo o fenilo o piridinilo, preferentemente, fenilo, opcionalmente sustituido con halo, especialmente cloro, cuando z es 0, o fenilo, opcionalmente sustituido con halo, especialmente cloro, cuando z es 1.

Los compuestos de fórmula (I-b) preferentes son aquellos en los que R1, R5, R6' y R10' son hidrógeno; R2 es trifluorometilo o halo, especialmente cloro; R3 es ciano; R8' es halo, especialmente cloro o flúor; R9' es hidrógeno o halo, especialmente flúor; z es 0; X es SO<sub>2</sub>; y R11 es alquilo, especialmente metilo, etilo, terc-butilo, ciclopropilo, isopropilo o isopentilo, preferentemente metilo o etilo, preferentemente etilo.

10 Los compuestos de fórmula (I-c) preferentes son aquellos en los que R1, R5, R6, R7 y R10 son hidrógeno; R2 es trifluorometilo o halo, especialmente cloro; R3 es ciano; R8 es halo, especialmente cloro o flúor; R9 es hidrógeno o halo, especialmente flúor; z es 0; X es SO<sub>2</sub>; y R11 es alquilo, especialmente isopropilo.

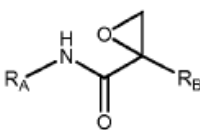
Entre los ejemplos de compuestos concretos particularmente preferentes se incluyen:

15 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida;  
 2-ciano-5-[3-(etilsulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropan-amido]-3-(trifluorometil)piridin-1-óxido;  
 N-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida;  
 5-[2-(4-clorofenil)-3-(etilsulfonil)-2-hidroxiopropanamido]-2-ciano-3-(trifluorometil)piridin-1-óxido;  
 2-(4-clorofenil)-N-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida;  
 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-[(3-metilbutano)sulfonil]propanamida;  
 20 2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-N-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazin-6-il]propanamida;  
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[[4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxiopropanamida;  
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorobenceno)sulfonil]-2-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxiopropanamida;  
 3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-N-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazin-6-il]propanamida;  
 2-(4-clorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-N-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazin-6-il]propanamida;  
 25 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-(propano-2-sulfonil)propanamida;  
 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-2-hidroxi-3-(propano-2-sulfonil)propanamida;  
 2-cloro-5-[1-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-3-[(4-clorofenil)sulfonil]-2-hidroxi-1-oxopropan-2-il]piridin-óxido;  
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorobencenosulfonil)-2-hidroxi-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]propanamida;  
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanamida;  
 30 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-(2-metilpropano-2-sulfonil)propanamida;  
 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(ciclopropanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida;  
 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-metanosulfonilpropanamida;  
 5-(3-(terc-butilsulfonil)-1-[(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino]-2-hidroxi-1-oxopropan-2-il)-2-cloropiridin-1 óxido;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

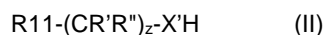
35 Las sales farmacéuticamente aceptables y su preparación son muy conocidas en la técnica.

Las arilamidas de la invención se pueden preparar a través de los procedimientos que se describen a continuación. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en la que X es O, SO o SO<sub>2</sub>, se pueden preparar por reacción de un compuesto epoxi de fórmula (5),



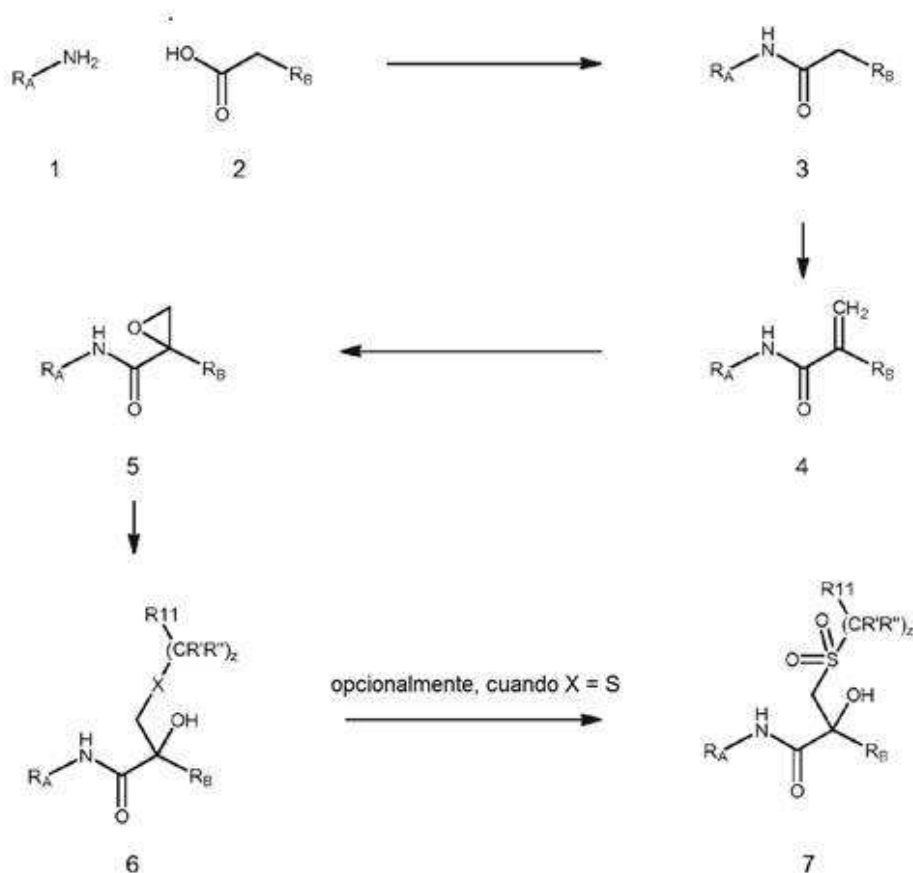
5

40 en la que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> son tal como se ha definido, con un compuesto de fórmula (II),



en la que R<sub>11</sub>, R', R'' y z son tal como se ha definido y X' es O o S, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que X es O o S y, si se desea, oxidando el compuesto obtenido en el que X es S para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que X es SO o SO<sub>2</sub>. El proceso se lleva a cabo preferentemente a través de las siguientes etapas de reacción:

45



### Procedimiento de síntesis general

Se sintetizaron los compuestos de la presente invención utilizando aminas, ácidos (het)arilacéticos y fenoles y tioles disponibles en el mercado, como materiales de partida. Se preparó 5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2008/119015. Se preparó 3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridacina-6-amine de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2011/103202.

### Procedimiento general para la síntesis del producto intermedio (3)

Procedimiento-3A: Se disolvieron el correspondiente ácido fenil acético (2) (0,58 mmoles) y anilina (1) (0,58 mmoles) en DMF (1 ml). Se añadieron 1,16 mmoles de HATU (2 equivalentes) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadieron 1,75 mmoles de TEA (3 equivalentes) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 16 horas. Una vez completada la reacción confirmado por TLC se añadió agua (5 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con HCl diluido (3 x 15 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener un producto intermedio en bruto (3). Se purificó el producto intermedio en bruto (3) por cromatografía instantánea.

Procedimiento-3B: Se disolvió el correspondiente ácido fenil acético (2) (0,14 mmoles) en diclorometano (5 ml) y se enfrió en un baño con hielo a  $+5 - 0^\circ C$ . Se añadieron gota a gota 0,42 mmoles (3 equivalentes) de cloruro de tionilo en diclorometano al mismo tiempo que se mantenía la temperatura a  $+5 - 0^\circ C$ . Una vez completada la adición, se separó el baño con hielo y se dejó templar la mezcla a temperatura ambiente (TA). Después de agitar durante 4 horas, se enfrió la mezcla a  $0^\circ C$  y se añadió la anilina (1) (0,13 mmoles, 0,9 equivalentes) en dimetilacetamida (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA y se llevó un seguimiento por TLC. Una vez completada la reacción, se vertió la mezcla en agua con hielo y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó para dar (3) tras la cromatografía instantánea.

Procedimiento-3C: Se disolvieron anilina (0,053 mmoles) y ácido acético (0,080 mmoles, 1,5 equivalentes) en THF (0,15 ml). Se añadió T3P (anhídrido propilfosfónico) (0,13 mmoles, 2,5 equivalentes). Se agitó la mezcla resultante y se añadieron 0,106 mmoles de DIPEA (2 equivalentes). Tras la adición, se agitó la mezcla a TA durante 5 h. Una vez completada la reacción, se diluyó la mezcla con AcOEt y se lavó la capa orgánica con agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar (3).

### Procedimiento general para la síntesis del producto intermedio (4)

Se mezclaron 0,15 mmoles de (3), 0,30 mmoles (2 equivalentes) de paraformaldehído y 0,041 g de  $K_2CO_3$  en NMP (N-metil pirrolidona, 1 ml). Se calentó la mezcla a  $90^\circ C$  y se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar a TA, se

añadieron 10 ml de agua y se extrajo la mezcla con éter dietílico (2 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (1 x 10 ml) y se evaporó para dar (4). Se purificó el producto por cromatografía instantánea.

#### Procedimiento general para la síntesis del producto intermedio (5)

5 Se mezclaron 0,057 mmoles de (4), 0,10 mmoles de CH<sub>3</sub>CN (1,8 equivalentes) y KHCO<sub>3</sub> (0,01 mmoles, 0,175 equivalentes) en MeOH (ml). Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,057 mmoles). Tras la adición, se agitó la mezcla resultante a TA durante 2 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se concentró la fase orgánica para dar el epóxido (5). Se utilizó el producto sin posterior purificación para la síntesis de (6).

#### Procedimiento general para la síntesis de (6)

10 Se añadió a 0,9 (3 equivalentes) mmoles de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en THF seco (7,5 ml), 0,45 mmoles (1,5 equivalentes) del tiofenol o tiol correspondiente a 0°C. Se agitó la mezcla a 0° C durante 30 minutos. Se añadieron 0,3 mmoles del epóxido (5) en THF seco (7,5 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 14 h. Una vez completada la reacción, confirmado por TLC, se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se concentró la fase orgánica para obtener el material bruto que se utilizó para la síntesis de (7) sin posterior purificación. En el caso de tioles volátiles, se utilizó un exceso de 10 equivalentes.

#### 15 Procedimiento general para la síntesis de (7)

Se disolvieron 0,047 mmoles de (6) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml). Se añadió 70% MCPBA (0,14 mmoles, 3 equivalentes) y se agitó la mezcla a TA. Una vez completada la reacción controlada por TLC se apagó la reacción con solución de sulfito sódico saturada en agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución de sulfito sódico saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. Se purificaron los productos por cromatografía instantánea.

#### 20 Preparación de compuestos de sulfinilo

Los compuestos de sulfinilo de la presente invención se pueden fabricar a partir del correspondiente producto intermedio (6) de acuerdo con el procedimiento descrito por Bhise y col. en Synthetic communications, 2009, 39, 1516-1526 utilizando trihidrato de perborato sódico como agente oxidante.

#### Preparación de aminas aromáticas a partir de epóxido (5)

25 Se pueden fabricar las aminas aromáticas de la presente invención a partir del correspondiente producto intermedio (5) de acuerdo con el procedimiento descrito por Dalton y col. en el documento US 2006/0241180,

#### Preparación de aminas alifáticas a partir de epóxido (5)

30 Se pueden fabricar aminas alifáticas de la presente invención a partir del correspondiente producto intermedio (5) aplicando un procedimiento similar al descrito en el caso de tioles y fenoles, pero utilizando NaH como base en las reacciones.

#### Preparación de ciclopropil-tiol

Se preparó ciclopropil-tiol de acuerdo con el procedimiento descrito en JACS 1992, 114(9), 3492-3499

#### Ejemplos

35 Se prepararon los compuestos enumerados en la Tabla 1, a continuación, utilizando el procedimiento de síntesis que se ha descrito y que ilustran la presente invención.

Tabla 1

Ej.	Nombre	EMCL, RMN
1	2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,43 (3H, t, J = 7,4Hz), 3,00-3,15 (2H, m), 3,48 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,17 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,01 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,80 (1H,m), 7,88 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,06 (1H, m), 8,74 (1H, m), 9,01 (1H, ancho s),
2	2-ciano-5-[3-(etilsulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropan-amido]-3-(trifluorometil)piridin-1-óxido	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,33 (3H, t, J = 7,5Hz), 3,01 (2H, m), 3,49 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,21 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,93 (1H, s), 7,02 (2H, m), 7,61 (2H,m), 7,88 (1H, m), 8,51 (1H, m), 8,94 (1H, m), 9,65 (1H, ancho s),
3	N-[6-ciano-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida	EM-CL: m/z 444

continuación

Ej.	Nombre	EMCL, RMN
4	5-[2-(4-clorofenil)-3-(etilsulfonil)-2-hidroxiopropanamido]-2-ciano-3-(trifluorometil)piridin-1-óxido	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,31 (3H, t, J = 7,5Hz), 3,02 (2H, m), 3,47 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,20 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,03 (1H, s), 7,29 (2H, m), 7,54 (2H,m), 8,49 (1H, m), 8,89 (1H, m), 9,70 (1H, ancho s),
5	2-(4-clorofenil)-N-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida	EM-CL: m/z 460
6	2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-[(3-metilbutano)sulfonil]propanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 0,92 (6H, m), 1,60-1,78 (3H, m), 3,00 (2H, m), 3,49 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,16 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,04 (1H, s), 7,37 (1H, m), 7,80 (1H,m), 7,86 (1H, m), 7,98 (1H, m), 8,08 (1H, m), 8,74 (1H, m), 9,03 (1H, ancho s),
7	2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-N-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridacin-6-il]propanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,42 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,93-3,13 (2H, m), 3,53 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,14 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,96 (1H, s), 7,22 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,23 (1H, m), 8,43 (1H, m), 9,41 (1H, ancho s),
8	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxi-propanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 3,21 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,13 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,24 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,46 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,74 (1H, s), 7,36 (1H, m), 7,41 (2H, m), 7,47 (3H, m), 7,64 (1H, m), 7,88 (1H, m), 7,95 (1H, m), 8,66 (1H, m), 8,83 (1H, bs),
9	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorobenceno)sulfonil]-2-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxi-propanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 3,86 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,16 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,00 (1H, s), 7,19 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,43 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,64 (2H, m), 7,77 (2H, m), 8,61 (1H, m), 8,90 (1H, bs),
10	3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-N-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazin-6-il]propanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,40 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,80-3,10 (2H, m), 3,59 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,13 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,88 (1H, s), 7,13 (2H, m), 7,69 (2H, m), 7,21 (1H, m), 8,44 (1H, m), 9,41 (1H, ancho),
11	2-(4-clorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-N-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazin-6-il]propanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,40 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,85-3,10 (2H, m), 3,58 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,13 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,88 (1H, s), 7,41 (2H, m), 7,64 (2H, m), 7,21 (1H, m), 8,43 (1H, m), 9,40 (1H, ancho s),
12	2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-(propano-2-sulfonil)propanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,39 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,15 (1H, m) 3,48 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,14 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,05 (1H, s), 7,37 (1H, m), 7,79 (1H,m), 7,88 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,04 (1H, m), 8,74 (1H, m), 9,03 (1H, ancho s),
13	2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-2-hidroxi-3-(propano-2-sulfonil)-propanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,38 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,15 (1H, m) 3,47 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,16 (1H, d, J = 14,6 Hz), 7,37 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,72 (1H, m), 8,74 (1H, m), 8,88 (1H, m), 9,33 (1H, ancho s),
14	2-cloro-5-{1-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-3-[(4-clorofenil)sulfonil]-2-hidroxi-1-oxopropan-2-il}piridin 1-óxido	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) 3,78 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,16 (1H, d, J = 14,7 Hz), 6,24 (1H, s), 7,37 (3H, m), 7,47 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,73 (2H, m), 7,79 (1H, m), 8,67 (1H, m), 9,01 (1H, ancho s),
15	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorobencenosulfonil)-2-hidroxi-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]propanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) 3,95 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,17 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,14 (1H, s), 7,12 (2H, m), 7,41 (1H, m), 7,45-7,75 (5H, m), 7,80 (1H, m), 8,05 (1H, m), 8,94 (1H, ancho s),
16	N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(6-	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) 3,86 (1H, d, J = 14,9 Hz),

continuación

Ej.	Nombre	EMCL, RMN
	cloropiridin-3-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanamida	4,26 (1 H, d, J= 14,9 Hz), 5,81 (1 H, s), 7,27 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,61 (1H, m), 8,71 (1H, m), 8,85 (1H, ancho s),
17	2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-(2-metilpropano-2-sulfonil)propanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,44 (9H, s), 3,54 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,05 (1H, d, J = 13,6 Hz), 6,03 (1H, s), 7,36 (1H, m), 7,78 (1H,m), 7,89 (1H, m), 8,01 (1H, m), 8,05 (1H, m) 8,77 (1H, m), 9,08 (1H, ancho s),
18	2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(ciclopropanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,00 (2H, m), 1,20 (2H, m), 2,49 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,31 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,73 (1H, s), 7,30 (1H, m), 7,72 (1H,m), 7,95 (2H, m), 8,08 (1H, m), 8,70 (1 H, m), 9,63 (1H, ancho s),
19	2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-metanosulfonilpropanamida	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 3,03 (3H, s), 3,56 (1 H, d, J = 15,2 Hz), 4,24 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,93 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,80 (1H,m), 7,87 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,06 (1H, m) 8,73 (1H, m), 9,00 (1H, ancho s),
20	5-{3-(terc-butilsulfonil)-1-[(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino]-2-hidroxi-1-oxopropan-2-il)-2-cloropiridina 1-óxido	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,40 (9H, s), 3,60 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,05 (1H, d, J = 13,6 Hz), 6,46 (1H, s), 7,51 (1H, m), 7,59 (1H,m), 7,76 (1H, m), 7,99 (1H, m), 8,16 (1H, m) 8,86 (1H, m), 9,63 (1H, ancho s),

### Descripción general de las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención

- Los derivados de arilamida de la presente invención presentan una alta actividad antagonista en RA. La actividad antagonista en RA se refiere a la potencia del compuesto para inhibir o competir con la actividad de ligandos para RA naturales como dihidrotestosterona (DHT) y testosterona. La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad antagonista en RA para inhibir y/o competir con la actividad de ligandos de RA no naturales, como andrógenos sintéticos o antiandrógenos utilizados como medicamentos (pero que pueden ejercer efectos secundarios perjudiciales).
- Asimismo, la presente invención proporciona compuestos que demuestran tener una potente actividad antiandrogénica de forma dependiente de la dosis. Una de los principales inconvenientes de bicalutamida es el antagonismo de RA incompleto. En el caso de bicalutamida, el aumento de la concentración no proporciona ningún beneficio extra (véase Tabla 2). Es posible que se necesiten antiandrógenos más potentes que bicalutamida para tratar CaP en fase avanzada caracterizado por la elevación de los niveles de RA, por lo tanto, existe la necesidad de contar con antiandrógenos potentes que puedan compensar los elevados niveles de RA de forma dependiente de la dosis. La presente invención proporciona compuestos que ejercen efectos agonistas mínimos en RA.
- Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar enfermedades relacionadas con RA, tales como HBP y CaP. Los compuestos se pueden utilizar asimismo para tratar CPRC. Por otra parte, los compuestos se pueden utilizar en combinación con otros tratamientos antiandrógenos.
- Los compuestos de la presente invención no ganan actividad agonista en las mutaciones relacionadas con CPRC. Se entiende por mutaciones relacionadas con CPRC todas las mutaciones que afectan al desarrollo, avance o gravedad de la enfermedad. La mutación relacionada con CPRC puede derivarse del enriquecimiento de células de cáncer de próstata inducido por la privación de andrógeno que albergan dicha mutación. Por ejemplo, se hace referencia a triptófano 741 para la mutación de leucina en cisteína y también treonina 877 para la mutación de alanina.
- Los compuestos de la presente invención retienen sus actividades antagonistas cuando se elevan los niveles de RA. Las pruebas y resultados que se exponen a continuación sirven para demostrar la presente invención como ilustración y no deberá considerarse como una limitación del ámbito de la invención. Asimismo, las concentraciones de los compuestos en los ensayos son ilustrativas y no deberán interpretarse como exhaustivas. Las personas especializadas en la técnica podrán definir las concentraciones farmacéuticamente pertinentes con los procedimientos conocidos en la técnica.

## Experimentos

Para esclarecer la potencia de los compuestos de la presente invención para funcionar como antiandrógenos y para demostrar que los compuestos de la presente invención retienen su actividad antagonista en condiciones conocidas para conferir actividades agonistas en las medicaciones antiandrógeno de primera línea en uso clínico (como por ejemplo flutamida o bicalutamida, BIC), se diseñó una serie de estudios *in vitro*. Estos estudios se basan en la medida de la transactivación de RA utilizando un ensayo de gen informador, perfectamente establecido y ensayo de referencia en la investigación de RA. Dependiendo de la presencia o ausencia de ligando del RA natural, como testosterona, este ensayo de gen informador se puede utilizar para determinar tanto la actividad antagonista como la actividad agonista de los compuestos. Se utilizó BIC como compuesto de referencia en todos los estudios, pues representa el tratamiento antiandrógeno actualmente disponible.

### Ensayo de transactivación de RA

Se cultivaron células COS-1 (Colección Americana de Cultivos Tipo, ATCC) en Medio Eagle modificado con Dulbecco (DMEM) suplementado con 10 % suero bovino fetal (FBS), penicilina (6,25 U/ml) y estreptomycin (6,25 µg/ml) y se sembró en placas de 48 pocillos (50 000 células/pocillo) un día antes de la transfección. Se cambió el medio de transfección que contenía 2,5% FBS depurado con carbón en DMEM sobre las células 4 h antes de la transfección. Se transfectaron las células con 50 ng de plásmido de gen informador de luciferasa (LUC) (pPB-286/+32-LUC; PB, promotor de la probasina), 5 ng de plásmido de expresión de RA (pSG5-hAR) y 5 ng de pCMVβ (un control de beta-galactosidasa interno para eficiencia de transfección y crecimiento celular) utilizando reactivo TransITLT1 (Mirus Bio Corporación) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Un día después de la transfección, los pocillos por triplicado recibieron (i) vehículo (EtOH-DMSO), o (ii) 50 nM testosterona (agonista de referencia de Makor o Steraloids Inc.), o (iii) concentraciones crecientes de BIC (antagonista de referencia) o (iv) compuesto de la presente invención en solitario (para determinar el agonismo), o (v) concentraciones crecientes de BIC (antagonista de referencia) o (vi) compuesto de la presente invención junto con el agonista de referencia en una situación competitiva (50 nM; para determinar el antagonismo de la transcripción de RA inducida por testosterona). Al cabo de 18 h, se determinaron las actividades del gen informador (LUC y beta-galactosidasa) de acuerdo con los procedimientos normales. Los datos se expresan como la actividad LUC relativa (unidades de luz de luciferasa dividido por beta-galactosidasa A420<sub>nm</sub> para controlar la eficiencia de transfección) de un compuesto determinado en relación con la actividad del artículo de ensayo de referencia (=100%).

Alternativamente, se utilizó el sistema comercial Human RA Reporter Assay System (INDIGO Biosciences). En este ensayo, se obtienen por ingeniería genética células de mamífero no humano para expresar RA de tipo silvestre humano con gen informador LUC unido a promotor sensible a RA. Se utilizó 400 pM 6- $\alpha$ -FI testosterona, FIT, como agonista de referencia en una situación competitiva. Los dos sistemas de gen informador tuvieron como resultado datos comparables.

### Agonismo en RA de tipo silvestre

Se midió el agonismo en RA de tipo silvestre de los compuestos de la presente invención en el ensayo de transactivación de RA en células COS-1 exponiendo las células transfectadas a los compuestos de ensayo en solitario, tal como se ha descrito. Se utilizó testosterona como agonista de referencia. Se midió la actividad LUC relativa que representa el nivel de activación de RA. Se estableció la respuesta obtenida con el agonista de referencia en 100 %. Los compuestos de la presente invención no presentaron agonismo en RA de tipo silvestre.

### Antagonismo en RA de tipo silvestre

Se midió el antagonismo en RA de tipo silvestre de los compuestos de la presente invención en ensayo de transactivación de RA en células COS-1 en una situación competitiva utilizando testosterona como agonista de referencia, tal como se ha descrito. Alternativamente, se utilizó el ensayo Human RA Reporter Assay System de INDIGO Bioscience. Se utilizó antiandrógeno BIC conocido como antagonista de referencia. Se estableció en 100 % la actividad LUC relativa que representa la transcripción dependiente de RA obtenida por exposición al agonista de referencia. Los compuestos de la presente invención fueron antagonistas eficientes en RA de tipo silvestre (Tabla 2).

Tabla 2. Antagonismo en RA de tipo silvestre

Ej.	Actividad LUC relativa (%) que indica actividad de andrógeno residual en referencia con agonista de referencia (100 %)	
	1 micrómetro	10 micrómetro
1	37	8
6	28	7
8	32	4

continuación

Ej.	Actividad LUC relativa (%) que indica actividad de andrógeno residual en referencia con agonista de referencia (100 %)	
	1 micrómetro	10 micrómetro
9	25	13
12	30	5
15	25	3
BIC	<b>25</b>	<b>13</b>

Una de las principales limitaciones del uso de los antiandrógenos disponibles actualmente, como flutamida y BIC, es la conversión antagonista-agonista que se observa en RA mutado.

#### 5 Agonismo en RA mutante W741L

Se midió el agonismo en RA W741L de los compuestos de la presente invención en el ensayo de transactivación de RA en células COS-1, tal como se ha descrito, con la excepción de que se utilizó el vector de expresión de RA que alberga la mutación W741L en lugar del RA de tipo silvestre. Se expusieron células transfectadas a los compuestos de ensayo en solitario. Se utilizó BIC como compuesto de referencia. Tal como se notifica en la bibliografía, BIC funciona como agonista en esta variante de RA mutante y la actividad LUC relativa que representa la transcripción dependiente de RA inducida por BIC fue establecida en 100 %. Los compuestos de la presente invención no presentaron agonismo en RA W741L (Tabla 3).

#### Agonismo en RA mutante T877A

Se midió el agonismo en RA T877A de los compuestos de la presente invención en el ensayo de transactivación RA en células COS-1, tal como se ha descrito, con la excepción de que se utilizó el vector de expresión de RA que alberga la mutación T877A. Se expusieron las células transfectadas para someter a ensayo los compuestos en solitario. Se utilizó testosterona como agonista de referencia y su actividad LUC relativa que representa la transcripción dependiente de RA fue establecida en 100 %. Los compuestos de la presente invención no presentaron agonismo en RA T877A (Tabla 3).

20 **Tabla 3. Agonismo en RA mutante W741L y T877A**

Ej.	Actividad LUC relativa (%) en RA W741L en relación con BIC (100 %)	Actividad LUC relativa (%) en RA T877A en relación con testosterona (100 %)
	10 micrómetros	10 micrómetros
1	6	13
6	31	4
8	4	2
9	23	3
12	3	4
BIC	100	14

#### Expresión de gen en células VCaP

Se utilizó PCR-TR cuantitativa para estudiar la capacidad de los compuestos de la presente invención de inhibir la expresión del gen diana RA. Se sembraron células VCaP en placas de 12 pocillos ( $3 \times 10^5$  células/pocillo) y se trataron los pocillos por triplicado con (i) vehículo (EtOH-DMSO), o (ii) 1 nM R1881 (agonista de referencia, Perkin-Elmer), o (iii) concentraciones crecientes de BIC (agonista de referencia), o (iv) el compuesto de ensayo junto con el agonista de referencia (1 nM) (todas concentraciones finales). Al cabo de 18 horas, se extrajo el ARN total utilizando



reactivo TRI-zol® (Invitrogen Life Technologies) y se convirtió a ADNc utilizando el equipo de síntesis de ADNc Transcriptor First Strand (Roche Diagnostics GmbH) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se utilizó ADNc como matriz en PCRq-RT, que se llevó a cabo utilizando un sistema de PCR en tiempo real Mx3000P (Stratagene), Mezcla maestra FastStart SYBR Green Master Mix (Roche) y cebadores específicos para genes diana RA, PSA, *TMPRSS2* y *FKBP51*. Se utilizaron los niveles de ARNm GAPDH analizados para normalizar las cantidades de ARN total entre las muestras. Se calcularon los cambios cada vez (inducciones con ligando) aplicando la fórmula  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , en la que  $\Delta\Delta Ct$  es  $\Delta Ct_{(ligando)} - \Delta Ct_{(EtOH-DMSO)}$ ,  $\Delta Ct$  fue  $Ct_{(gene X)} - Ct_{(GAPDH)}$  y Ct fue el ciclo en el que se cruzó el umbral. Los datos de expresión de gen fueron expresados como nivel de ARNm relativo (nivel de ARNm del gen de interés dividido por el nivel de ARNm de GAPDH) de cada gen para un compuesto determinado. Los compuestos de la presente invención silenciaron eficazmente la expresión del gen diana RA en células VCaP.

### Ensayo de proliferación de LNCaP

Se estudió la capacidad de los compuestos de la presente invención de inhibir el crecimiento de células de cáncer de próstata en una línea celular de adenocarcinoma de próstata humano sensible a andrógeno, LNCaP. Las células LNCaP también pueden modificarse genéticamente para sobre-exresar RA, imitando así CPRC. Se sembraron las células en placas de 96 pocillos (5000 células/pocillo) y se cultivaron durante 24 h. Se trataron los seis pocillos replicados con (i) vehículo (DMSO) o (ii) 0,1 nM R1881 (agonista de referencia, Perkin-Elmer), o (iii) concentraciones crecientes de BIC (el agonista de referencia) o (iv) el compuesto de ensayo junto con el agonista de referencia (0,1 nM) (todas las concentraciones finales) durante 5 días. Se midió la proliferación de células LNCaP el día 0, el día 1, el día 3 y el día 5 utilizando un kit de ensayo Cell Titer 96® Aqueous One Solution Cell Proliferación Assay de Promega de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se añadieron 20 µl de reactivo de Cell Titer en 100 µl de medio de cultivo celular en cada pocillo y se dejaron crecer las células durante una hora en la incubadora. Se transfirió el medio de cultivo a los pocillos de la placa de medición y se registró la absorbancia a 492 nm. Los compuestos de la presente invención inhibieron la proliferación de LNCaP.

Los compuestos de la invención presentan una escasa actividad agonista para el receptor de andrógeno, o ninguna. Dado que estos compuestos son potentes antagonistas de RA, se pueden utilizar no solamente para tratar cáncer de próstata, sino también otras afecciones y enfermedades relacionadas con el receptor de andrógeno, como hiperplasia benigna de próstata, pérdida del cabello, acné, hirsutismo, hipersexualidad masculina o síndrome de ovario poliquístico.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar en solitario o combinado, es decir, se puede administrar de forma simultánea, por separado o secuencialmente con otros agentes activos.

Dado que concierne al tratamiento de cáncer, los compuestos de la presente invención se utilizan de forma sobre todo preferente en solitario o en combinación con tratamientos antiandrogénicos contra el cáncer. Dichos compuestos se pueden combinar también con agentes que suprimen la producción de testosterona en la circulación, tales como agonistas o antagonistas LHRH o con castración quirúrgica.

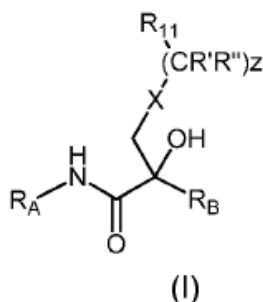
La presente invención contempla asimismo el uso de un inhibidor de antiestrógeno y/o aromatasa en combinación con un compuesto de la presente invención, como por ejemplo, para ayudar a mitigar los efectos secundarios asociados con la terapia antiandrogénica, tales como ginecomastia.

RA pertenece a la superfamilia de receptores nucleares y los compuestos de la presente invención se pueden utilizar también como armazones para el diseño de fármacos para otros receptores de hormona nuclear, tales como receptor de estrógeno o receptor activado con proliferadores de peroxisoma. Por lo tanto, es posible optimizar aún más los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de otras afecciones y enfermedades, tales como cáncer de ovario, cáncer de mama, diabetes, enfermedades cardíacas, enfermedades relacionadas con el metabolismo, del sistema nervioso central y periférico, en el que los receptores nucleares desempeñan un papel.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por inyección intravenosa, por inyección en el tejido, por vía intraperitoneal, oral o nasal. La composición puede presentarse en una forma seleccionada del grupo que consiste en solución, dispersión, suspensión, polvo, cápsula, comprimido, píldora, cápsula de liberación controlada, comprimido de liberación controlada y píldora de liberación controlada.

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de heteroarilamida que tiene la fórmula (I)



y N-óxidos, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;  
5 en la que

R' y R'' se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en H y alquilo;  
z es un número entero de 0 a 3;

X se selecciona del grupo que consiste en O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, NR<sub>12</sub>, en el que R<sub>12</sub> se selecciona del grupo que  
consiste en H, alquilo, y COR, en el que R es hidrógeno o alquilo; CH<sub>2</sub> y CO; o

cuando z es 0, entonces X puede ser N y forma junto con R<sub>11</sub> un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que  
consiste en morfolina, 1,2,4-triazol, imidazol e imidazol N-sustituido; y

R<sub>11</sub>, cuando no forma un anillo con X, tal como se ha definido, se selecciona del grupo que consiste en alquilo,  
alqueno, (per)haloalquilo, haloalqueno, CN-alquilo y un arilo, heteroarilo, un anillo alifático o heteroalifático, de  
3 - 7-miembros opcionalmente sustituido con 1 - 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo,  
alcoxi, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR, CONHR, NR<sub>2</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR,  
NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, NHSO<sub>2</sub>R, NHCSCH<sub>3</sub>, SR, SOR y SO<sub>2</sub>R, en las que R es tal como se ha  
definido anteriormente;

R<sub>B</sub> es un anillo heteroaromático que tiene 6 miembros de anillo y que opcionalmente está sustituido en uno o  
más de los átomos de carbono, en el que 1 o 2 miembros del anillo son átomos N y los otros miembros del anillo  
son átomos de carbono, o

R<sub>B</sub> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido,  
seleccionándose el (los) sustituyente(s) en R<sub>B</sub> del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno,  
(per)haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR, CONHR, NR<sub>2</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR,  
CONHR, en el que R es tal como se ha definido anteriormente; NHCSCH<sub>3</sub>, SR, SOR y SO<sub>2</sub>R, en el que R es tal  
como se ha definido; o,

cuando R<sub>B</sub> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, entonces dos sustituyentes adyacentes también pueden  
formar con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo alifático, heteroalifático o heteroaromático  
sustituido o sin sustituir; y

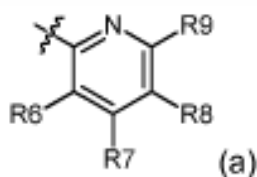
R<sub>A</sub> es un sistema de anillo mono- o bicíclico heteroaromático que tiene de 6 a 10 miembros de anillo y que está  
opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo, en el que 1 a 4 miembros del anillo son  
átomos N y los demás miembros del anillo son átomos de carbono, de manera que, cuando R<sub>B</sub> es un grupo fenilo  
opcionalmente sustituido, entonces el anillo unido al grupo NH contiene al menos un átomo N como miembro del  
anillo, o

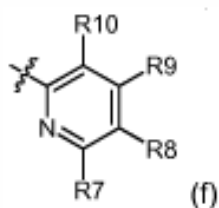
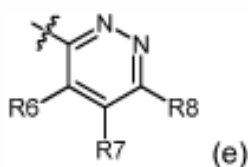
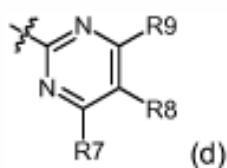
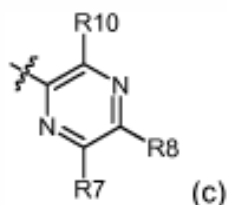
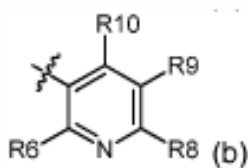
cuando R<sub>B</sub> es un anillo heteroaromático opcionalmente sustituido, entonces R<sub>A</sub> puede ser también un grupo fenilo  
opcionalmente sustituido,

seleccionándose el (los) sustituyente(s) en R<sub>A</sub> del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno,  
(per)haloalquilo, hidroxilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHO, en el que n es un número de entero de 0 a 6; CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOH y  
CONHR, en el que R es tal como se ha definido anteriormente,

o cuando R<sub>A</sub> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, entonces dos sustituyentes adyacentes pueden formar  
también con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo alifático, heteroalifático o heteroaromático  
sustituido o sin sustituir.

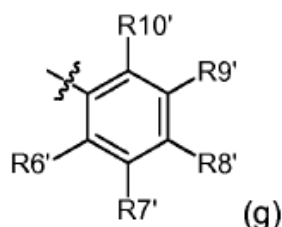
2. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>B</sub> se selecciona entre:





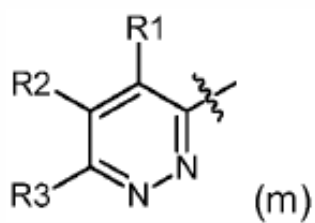
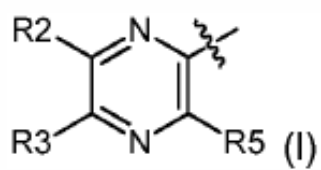
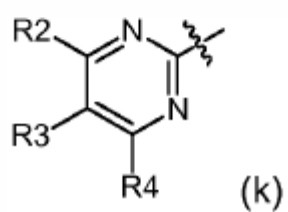
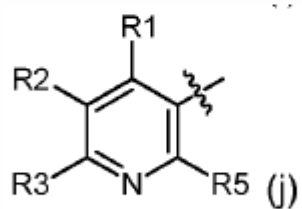
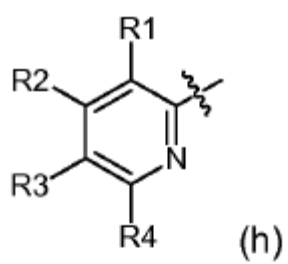
en las que R6 - R10 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alquilo, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR, NR<sub>2</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, en las que R es hidrógeno o alquilo; NHCSCH<sub>3</sub>, SR, SOR y SO<sub>2</sub>R.

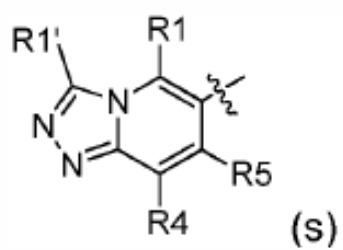
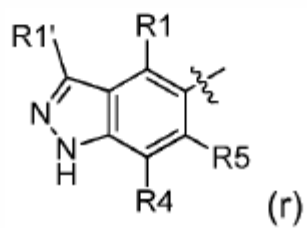
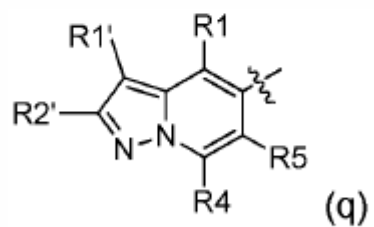
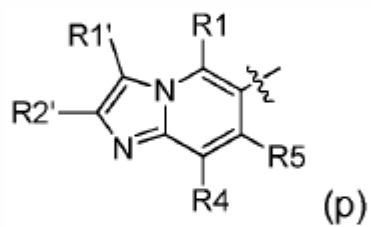
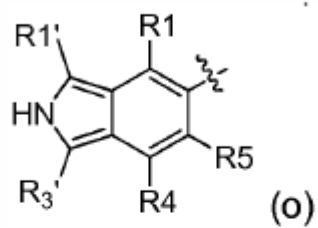
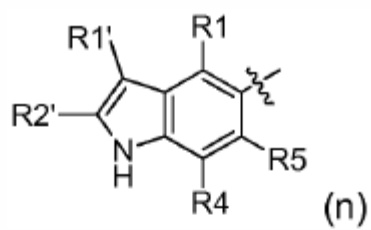
- 5 3. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>B</sub> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de fórmula:

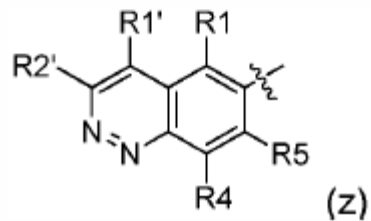
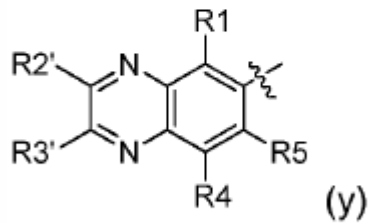
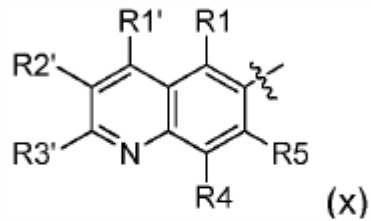
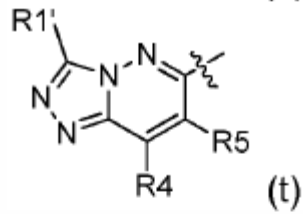


- 10 en la que R6' - R10' se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR, NR<sub>2</sub>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, en las que R es hidrógeno o alquilo; NHCSCH<sub>3</sub>, SR, SOR y SO<sub>2</sub>R, en las que R es hidrógeno o alquilo o dos sustituyentes adyacentes también pueden formar con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo alifático, heteroalifático o heteroaromático sustituido o sin sustituir.

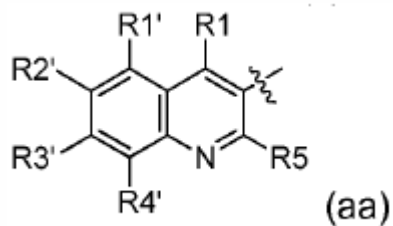
4. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sub>A</sub> se selecciona entre:





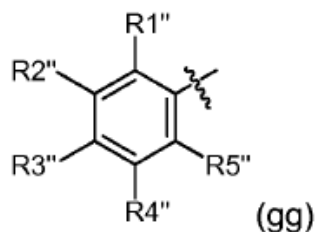


y



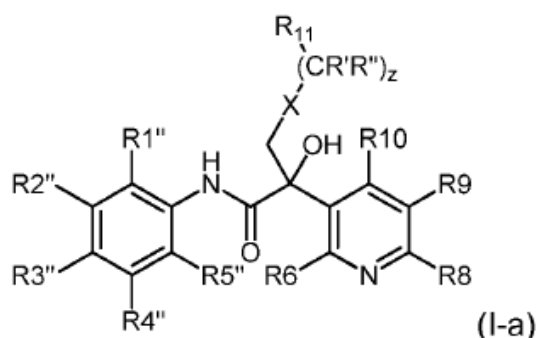
5 en las que R1 a R5 y R1' a R4' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHO}$ , en el que n es un número entero de 0 a 6; CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR y CONHR, en las que R es hidrógeno o alquilo.

5. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R<sub>A</sub> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido de fórmula



5 en la que R1'' - R5'' se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, (per)haloalquilo, hidroxilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHO, en el que n es un número entero de 0 a 6; CN, NO<sub>2</sub>, COR, COOR y CONHR, en las que R es hidrógeno o alquilo o dos sustituyentes adyacentes también pueden formar con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo alifático, heteroalifático o heteroaromático sustituido o sin sustituir.

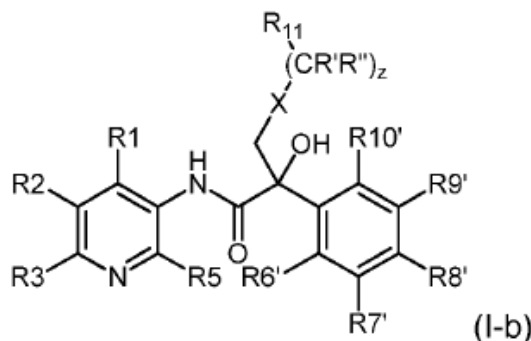
6. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de heteroarilamida tiene la fórmula



10 en la que R1'' - R5'' son como se define en la reivindicación 5, R6, R8, R9 y R10 son como se define en la reivindicación 2, y R11, R', R'', X y z son como se define en la reivindicación 1; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 7. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R1'', R4'', R5'', R6 y R10 son hidrógeno; R2'' es trifluorometilo o halo, especialmente cloro; R3'' es ciano; R8 es CF<sub>3</sub> o halo, especialmente cloro o flúor; R9 es hidrógeno o halo, especialmente flúor; z es 0 o 1 (R'=R''=H); X es SO<sub>2</sub>; y R11 es alquilo, especialmente metilo, etilo, terc-butilo, ciclopropilo, isopropilo, o isopentilo o fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con halo, especialmente cloro, cuando z es 0, o fenilo opcionalmente sustituido con halo, especialmente cloro, cuando z es 1.

8. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de heteroarilamida tiene la fórmula

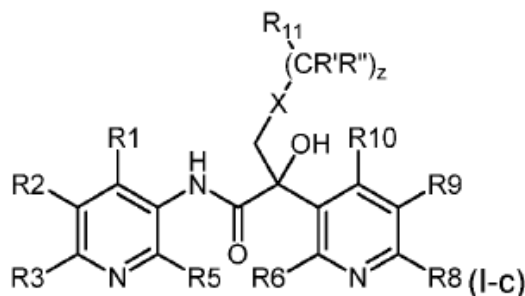


20 en la que R1, R2, R3, y R5 son como se define en la reivindicación 4, R6' - R10' son como se define en la reivindicación 3, y R11, R', R'', X y z son como se define en la reivindicación 1; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 9. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R1, R5, R6', R7' y R10' son hidrógeno; R2 es trifluorometilo o halo, especialmente cloro; R3 es ciano; R8' es halo, especialmente cloro o flúor; R9' es hidrógeno o halo, especialmente flúor; z es 0; X es SO<sub>2</sub>; y R11 es alquilo, especialmente metilo, etilo, terc-butilo, ciclopropilo, isopropilo, o isopentilo.

10. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de heteroarilamida tiene

la fórmula



en la que R1, R2, R3 y R5 son como se define en la reivindicación 4, R6, R8, R9 y R10 son como se define en la reivindicación 2, y R11, R', R'', X y z son como se define en la reivindicación 1; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R1, R5, R6, R7 y R10 son hidrógeno; R2 es trifluorometilo o halo, especialmente cloro; R3 es ciano; R8 es halo, especialmente cloro o flúor; R9 es hidrógeno o halo, especialmente flúor; z es 0; X es SO<sub>2</sub>; y R11 es alquilo, especialmente isopropilo.

12. Un derivado de heteroarilamida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de heteroarilamida se selecciona del grupo que consiste en:

- 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida;
- 2-ciano-5-[3-(etilsulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropan-amido]-3-(trifluorometil)piridin-1-óxido;
- N-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida;
- 5-[2-(4-clorofenil)-3-(etilsulfonil)-2-hidroxiopropanamido]-2-ciano-3-(trifluorometil)piridin-1-óxido;
- 2-(4-clorofenil)-N-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida;
- 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-[(3-metilbutano)sulfonil]propanamida;
- 2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-N-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazin-6-il]propanamida;
- N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[[4-clorofenil]metano]sulfonil]-2-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxiopropanamida;
- N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorobenceno)sulfonil]-2-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxiopropanamida;
- 3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-N-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazin-6-il]propanamida;
- 2-(4-clorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-N-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazol[4,3-b]piridazin-6-il]propanamida;
- 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-(propano-2-sulfonil)propanamida;
- 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-2-hidroxi-3-(propano-2-sulfonil)propanamida;
- 2-cloro-5-(1-((3-cloro-4-cianofenil)amino)-3-[(4-clorofenil)sulfonil]-2-hidroxi-1-oxopropan-2-il)piridin-óxido;
- N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(4-fluorobencenosulfonil)-2-hidroxi-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]propanamida;
- N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(6-cloropiridin-3-il)sulfonil]-2-hidroxiopropanamida;
- 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-(2-metilpropano-2-sulfonil)propanamida;
- 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(ciclopropanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida;
- 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-3-metanosulfonilpropanamida;
- 5-[3-(terc-butilsulfonil)-1-[(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino]-2-hidroxi-1-oxopropan-2-il]-2-cloropiridin-1 óxido;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más derivados de heteroarilamida o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 junto con un vehículo adecuado y excipientes convencionales.

14. Un derivado de heteroarilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como medicamento.

15. Un derivado de heteroarilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el receptor de andrógeno.

16. Un derivado de heteroarilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el trastorno es hiperplasia benigna de próstata.

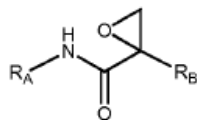
17. Un derivado de heteroarilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el trastorno es cáncer.

18. Un derivado de heteroarilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata y cáncer de próstata resistente a la castración.



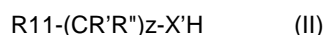
19. Un derivado de heteroarilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en el que dicho compuesto se administra de forma simultánea, o por separado o secuencialmente con otro agente activo.

20. Un procedimiento de preparación de un derivado de heteroarilamida de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en la que X es O, SO o SO<sub>2</sub>, que comprende un compuesto epoxi de fórmula (5),



5

en la que RA y RB son como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula (II),



10 en la que R<sub>11</sub>, R', R'' y z son como se define anteriormente y X' es O o S, para obtener un compuesto de fórmula (I), en el que X es O o S y, si se desea, oxidando el compuesto obtenido en el que X es S para obtener un compuesto de fórmula (I), en la que X es SO o SO<sub>2</sub>.

21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el procedimiento se lleva a cabo a través de las siguientes etapas de reacción:

