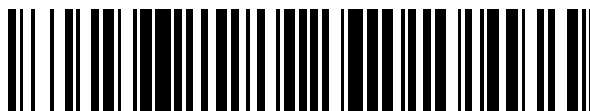


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 309**

51 Int. Cl.:

C07C 237/20 (2006.01)

C07C 255/60 (2006.01)

C07C 317/46 (2006.01)

C07D 295/145 (2006.01)

C07C 255/59 (2006.01)

C07D 295/15 (2006.01)

C07D 307/54 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2011 PCT/FI2011/050655**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12007644**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2011 E 11770471 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2593424**

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

30 Prioridad:

15.07.2010 FI 20105806

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

25.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 750 309 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 arilamida que tienen propiedades antiandrogénicas

5 Campo técnico de la invención

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

10

Antecedentes de la invención

Los andrógenos se producen por los testículos y las glándulas suprarrenales y desempeñan un papel crítico en el desarrollo y la fisiología de la próstata normal. La etiología de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y la neoplasia prostática que puede avanzar hasta adenocarcinoma es dependiente de los andrógenos. El tratamiento de elección para la HBP y el cáncer de próstata (CaP) es la reducción de la acción de los andrógenos en la próstata. De hecho, prácticamente un 90 % de los hombres con edades comprendidas entre los 40 - 90 años desarrollan HBP o CaP. El CaP es la segunda causa principal de muerte relacionada con el cáncer y la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en varones. El CaP sigue siendo incurable en un contexto metastásico. A medida que aumenta la incidencia del CaP con la edad, el número de nuevos casos diagnosticados aumenta continuamente debido al aumento de la esperanza de vida de la población.

El tratamiento inicial convencional para el CaP es hormonas o terapia de privación de andrógenos (TPA). La TPA experimental se describió por primera vez en 1941. La TPA mediante castración quirúrgica o mediante castración química usando agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante se acepta universalmente como terapia de primera línea en el CaP avanzado. Véase Perlmutter M, Lepor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer Rev Urol. 2007; 9 (Supl 1): S3-S8 y las referencias en el mismo.

El bloqueo máximo de andrógenos se logra combinando la TPA con un tratamiento antiandrogénos. Los antiandrogénos compiten con los andrógenos endógenos, la testosterona y la dihidrotestosterona, por la unión en el bolsillo de unión a ligando del receptor de andrógenos (RA). El RA pertenece a la superfamilia de receptores de hormonas nucleares y se expresa principalmente en los tejidos reproductivos y los músculos. La unión de ligandos al RA promueve su disociación de las proteínas de choque térmico y otras chaperonas, lo que da lugar a la dimerización del receptor, su fosforilación y su posterior traslocación al núcleo, donde el RA se une a elementos de respuesta a andrógenos presentes en las regiones reguladoras de múltiples genes implicados en el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de células de próstata.

El primer antiandrogénos no esteroideo, flutamida, fue aprobado para el 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 antiandrogénos esteroideos en aplicaciones clínicas debido a la ausencia de reactividad cruzada con otros receptores de esteroides y a su biodisponibilidad oral mejorada. De esta clase estructural de antiandrogénos de propanamida, la bicalutamida es el más potente, el mejor tolerado y el principal antiandrogénos en el mercado. La bicalutamida se describe en las referencias de patente, por ejemplo, en la Patente Europea EP 0100172. También se han descrito ciertos derivados de arilamida en los documentos US 2006/0241180 A1, WO 2010/116342 A2 y WO 2008/011072 A2 como moduladores selectivos del receptor de andrógenos.

Desafortunadamente, aunque la TPA y el tratamiento antiandrogénos normalmente dan como resultado respuestas beneficiosas tempranas, el CaP progresa posteriormente a un estado donde la privación de andrógenos no logra controlar la neoplasia maligna a pesar de los niveles mínimos de testosterona. 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 el CPRC surge tras cambios genéticos o epigenéticos en las células del cáncer de próstata y se caracteriza por la reactivación del crecimiento de las células cancerosas que se han adaptado al ambiente privado de hormonas en la próstata.

El crecimiento de las células cancerosas en el CPRC sigue dependiendo de la función del RA y estudios durante la última década han demostrado que las células del CPRC emplean múltiples mecanismos para reactivar el 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 en el mismo. Los principales mecanismos incluyen la amplificación del gen del RA o la regulación positiva del ARNm o la proteína del RA, mutaciones puntuales en el RA que permiten la activación del RA por ligandos no androgénicos o incluso antiandrogénos, cambios en los niveles de expresión de coactivadores y correpresores de la transcripción del RA y la expresión de variantes de corte y empalme alternativo y constitutivamente activas del RA. Por lo tanto, los fármacos que actúan selectivamente sobre la señalización del RA podrían seguir siendo eficaces en la prevención y el tratamiento del CPRC.

65

La utilidad limitada de los antiandrógenos disponibles en la actualidad está muy probablemente relacionada con una inhibición del RA incompleta en ciertas circunstancias (Taplin ME. Drug insight: role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. Abril de 2007;4(4):236-244). Múltiples mecanismos moleculares pueden contribuir al fracaso de los tratamientos antiandrógenos convencionales. El uso de antiandrógenos que se dirigen al dominio de unión a ligando del RA, tales como bicalutamida, puede dar lugar a la selección de células de cáncer de próstata que portan mutaciones puntuales en el dominio de unión a ligando. En algunos casos, estas mutaciones pueden provocar que las células de cáncer de próstata conviertan los antagonistas en agonistas. Las mutaciones del RA se encuentran en un 10 - 40 % de los tumores metastásicos. Se han descubierto más de 70 mutaciones en el RA, que dan como resultado una actividad basal del receptor aumentada o especificidad de ligando ampliada.

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

Además de las mutaciones puntuales en el RA, los niveles de receptor aumentados pueden provocar 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*, enero de 2004;10(1):33-39). La conversión de antagonista-agonista tiene una relevancia clínica significativa. Aproximadamente un 30 % de los hombres con CaP progresivo experimentan una paradójica caída brusca en los niveles séricos de antígeno específico de próstata tras el abandono del tratamiento con antiandrógenos.

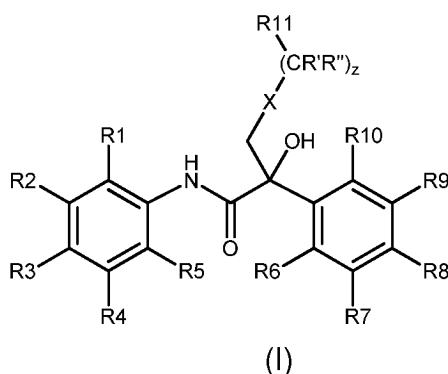
Hasta la fecha, el tratamiento para el CPRC ha sido decepcionante, con una supervivencia estimada en 7 - 16 meses y sin una mejora significativa con las terapias disponibles en la actualidad. Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes eficaces que actúen de manera selectiva sobre el RA.

Más específicamente, se necesitan nuevos compuestos antiandrógenos que sean más potentes que la bicalutamida para antagonizar las actividades de los andrógenos endógenos en el RA. También existe la necesidad de nuevos compuestos antiandrógenos que muestren un agonismo mínimo en el RA. De manera importante, existe la necesidad de nuevos antiandrógenos que no adquieran actividad agonista en los RA mutantes relacionados con el CPRC o en situaciones relacionadas con el CPRC en las que el RA está presente en grandes cantidades. Además, existe la necesidad de moléculas no esteroideas y no tóxicas con propiedades de tipo farmacológico que puedan usarse en el tratamiento de la HBP, el CaP y el CPRC.

Recientemente, se ha descubierto de manera sorprendente que los derivados de arilamida de acuerdo con la presente invención superan las desventajas relacionadas con la bicalutamida.

Sumario de la invención

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



y sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables; donde

cada uno de R' y R'' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo; z es un número entero de 0 a 3;

R1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, (per)haloalquilo, hidroxilo y (CH₂)_nCHO, donde n es un número entero de 0 - 6;

R2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, trifluorometilo, (halo)alquilo, hidroxilo y $(\text{CH}_2)_n\text{CHO}$, donde n es un número entero de 0 - 6;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en NO_2 , CN, COR, COOH, CONHR, donde R es hidrógeno o alquilo; halógeno e hidroxilo;

5 cada uno de R4 y R5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o R4 y R5 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo sustituido o no sustituido, alifático heteroalifático, aromático o heteroaromático;

10 cada uno de R6 - R10 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, donde R es como se ha definido anteriormente; NHCSCH_3 , alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo, con la condición de que al menos uno de R6 - R10 sea distinto de H; o

dos R6 - R10 adyacentes forman, con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo sustituido o no sustituido, alifático heteroalifático, aromático o heteroaromático;

15 X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(O), SO_2 y NR_{12} , donde R12 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, COCH_3 y COR, donde R es como se ha definido anteriormente; CH_2 y CO; o cuando z es 0, entonces X puede ser N y forma, junto con R11, un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en morfolina, 1,2,4-triazol, imidazol e imidazol N-sustituido; y

20 R11, cuando no forma un anillo con X como se ha definido anteriormente, se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, (per)haloalquilo, haloalqueno, alquil-CN y un arilo, heteroarilo, anillo alifático o heteroalifático de 5 - 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, NHSO_2R , donde R es como se ha definido anteriormente; NHCSCH_3 , alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo.

25 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más derivados de arilamida de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con un portador adecuado y excipientes convencionales.

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

35 La invención también se refiere a derivados de arilamida de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el receptor de andrógenos, tales como la hiperplasia benigna de próstata, el cáncer de próstata y/o el cáncer de próstata resistente a la castración.

Finalmente, la invención proporciona un proceso para preparar derivados de arilamida de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

40 Las arilamidas 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 están contempladas por la presente invención.

45 Mediante el término "alquilo", en la definición del grupo de compuesto de fórmula (I), se pretende una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El prefijo "halo" significa que dicho grupo alquilo está halogenado, por ejemplo, con flúor, cloro, bromo o yodo, parcial o completamente (per)halo.

50 Mediante el término "alqueno" se pretende una cadena de hidrocarburo insaturado que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 6 átomos de carbono.

55 Mediante la expresión "alifático, heteroalifático, aromático o anillo heteroaromático" se pretende un anillo saturado o insaturado de 4 - 7 miembros, donde 1 - 3 átomos de carbono pueden estar reemplazados por heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Dicho anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, donde R es hidrógeno o alquilo; NHCSCH_3 , alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo; siendo el sustituyente o sustituyentes preferentemente CN, CF_3 , F o Cl. Algunos ejemplos típicos de grupos formados por los anillos que entran dentro de la expresión "alifático, heteroalifático, aromático o anillo heteroaromático" y el anillo benceno, al que están condensados, son naftaleno, tetrahidronaftaleno, quinolina y benzofurano.

60 Mediante la expresión "arilo, heteroarilo, anillo alifático o heteroalifático de 5 - 7 miembros" en la definición de R11 se pretende un anillo saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 miembros de anillo, siendo 0 a 3 de los cuales un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, siendo los otros miembros átomos de carbono. Algunos ejemplos típicos de R11 como se ha definido anteriormente son fenilo, piridilo, ciclopentilo, furilo y tetrahidrofurilo. El anillo puede estar sustituido con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO_2 , COR, COOH, CONHR, NR_2 , NHCOCH_3 , NHCOCF_3 , NHCOR, NHCONHR, NHCOOR,

OCONHR, donde R es hidrógeno o alquilo; NHCSCH₃, alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo; siendo el sustituyente o sustituyentes preferentemente CN, CF₃, F o Cl.

5 Son compuestos preferidos de fórmula (I) aquellos donde z es 0 o 1.

Son compuestos adicionalmente preferidos de fórmula (I) aquellos en los que R₂ es Cl, F o CF₃.

Son también preferidos aquellos en los que R₃ es nitro o ciano.

10 Son compuestos adicionalmente preferidos de fórmula (I) aquellos en los que uno o ambos de R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, Cl, F, ciano, metoxi y CF₃.

15 Son compuestos especialmente preferidos de fórmula (I) aquellos en los que R₂ es Cl, F o CF₃; R₃ es nitro o ciano y uno o ambos de R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, Cl, F, ciano, metoxi y CF₃.

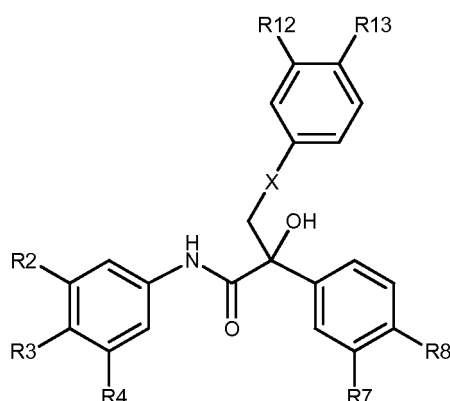
También son preferidos aquellos en los que R₁₁ es etilo.

20 Son arilamidas preferidas de la presente invención aquellas de fórmula (I) en las que z es 0; R₁ es H, halógeno o (per)haloalquilo; R₂ es halógeno o (per)haloalquilo; R₃ es CN, NO₂ o CONH₂; R₄ y R₅ son H o alquilo o R₄ y R₅ forman, junto con el anillo de benceno, un anillo naftaleno; R₆ - R₁₀ son H, (per)haloalquilo, halógeno, NO₂, CN o CONH₂; X es SO₂ u O; y R₁₁ es alquilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, fenilo o furilo opcionalmente sustituido.

25 Otro grupos preferido de compuestos de fórmula (I) comprende aquellos donde z es 0; R₁, R₄ y R₅ son H; R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y trifluorometilo; R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en NO₂, CONH₂ y CN; R₆, R₇ y R₁₀ son H; R₈ y R₉ se seleccionan entre el grupo que consiste en H, halógeno y trifluorometilo, con la condición de que al menos uno de R₈ y R₉ sea distinto de H; X se selecciona entre el grupo que consiste en O y SO₂; y R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono, fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno o con 1 átomo de halógeno y un sustituyente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en CN, NO₂, CONHR, NHCOR, NHSO₂R, donde R es como se define en la reivindicación 1, y alquilsulfonilo; y furilo.

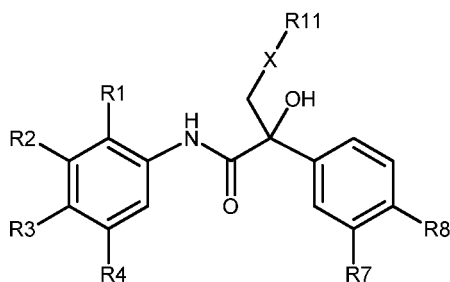
35 Se prefieren más los compuestos de fórmula (I) en la que z es 0; R₁, R₄ y R₅ son H; R₂ es trifluorometilo; R₃ es CN; R₆, R₇ y R₁₀ son H; R₈ es trifluorometilo; R₉ es H; X es SO₂; y R₁₁ es alquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono; y los compuestos de fórmula (I), donde R₁, R₄ y R₅ son H; R₂ es cloro; R₃ es CN; R₆, R₇ y R₁₀ son H; R₈ es trifluorometilo; R₉ es H; X es SO₂; y R₁₁ es 4-fluorofenilo; y los compuestos de fórmula (I) en la que R₈ y R₉ son ambos halógeno o uno de R₈ y R₉ es halógeno y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en CN, NO₂, CONHR, NHCOR, NHSO₂R y alquilsulfonilo.

40 Son compuestos preferidos aquellos de fórmula:



(I-a)

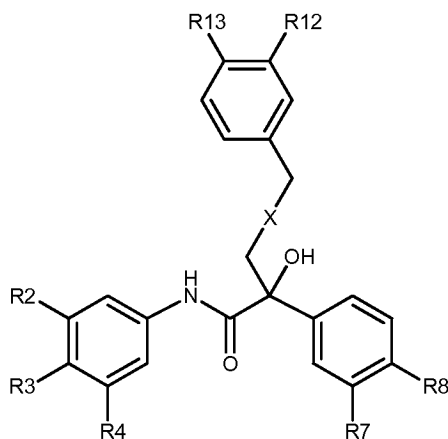
45 en la que R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ son como se han definido anteriormente, y cada uno de R₁₂ y R₁₃ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, ciano y (per)haloalquilo.



(I-b)

en la que R1, R2, R3, R4, R7 y R8 son como se han definido anteriormente, y R11 es como se ha definido anteriormente, preferentemente alquilo C₁₋₄;

5 y



(I-c)

10 en la que R2, R3, R4, R7 y R8 son como se han definido anteriormente, y cada uno de R12 y R13 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, ciano y (per)haloalquilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son I-a, I-b y I-c preferidos aquellos en los que R2 es Cl, F o CF₃.

15 Son I-a, I-b y I-c preferidos aquellos en los que R3 es nitro o ciano.

Son I-a, I-b y I-c preferidos aquellos en los que uno o ambos de R7 y R8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, Cl, F, ciano, metoxi y CF₃.

20 Son I-a, I-b y I-c especialmente preferidos aquellos en los que R2 es Cl, F o CF₃; R3 es nitro o ciano y uno o ambos de R7 y R8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, Cl, F, ciano, metoxi y CF₃.

Son I-a y I-c preferidos aquellos en los que cada uno de R12 y R13 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, Cl, F, ciano y CF₃.

25 Son I-b preferidos aquellos en los que R11 es etilo.

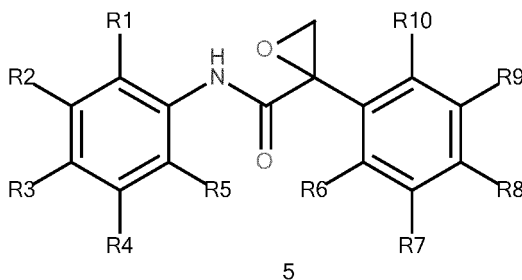
Son ejemplos de compuestos específicos particularmente preferidos:

30 N-[4-ciano-3-(trifluoro-metil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluoro-metil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-[(3-metilbutano)-sulfonil]propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluoro-metil)fenil]-3-[(furan-2-ilmetano)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-ciano-fenil)-3-[(4-fluoro-benceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluoro-metil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-propanamida;

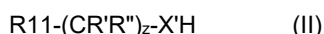
N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 5 N-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-3-[(4-ciano-3-fluorobenceno)sulfonil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida;
 N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-3-[(4-ciano-3-fluorobenceno)sulfonil]-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiopropanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiopropanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorobenceno)sulfonil]-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiopropanamida;
 10 N-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-[(4-ciano,3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-fluoro-4-(metoxi)fenil]propanamida;
 15 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-2-[4-(clorofenil)propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-((3-fluoro-4-metoxi)fenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-fluorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(cloro)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(cloro)fenil]propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiopropanamida;
 20 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[(4-fluorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxiopropanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxiopropanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 25 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxiopropanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxiopropanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 30 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxiopropanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxiopropanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxiopropanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(propano-1-sulfonil)propanamida;
 35 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(propano-1-sulfonil)propanamida;
 N-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

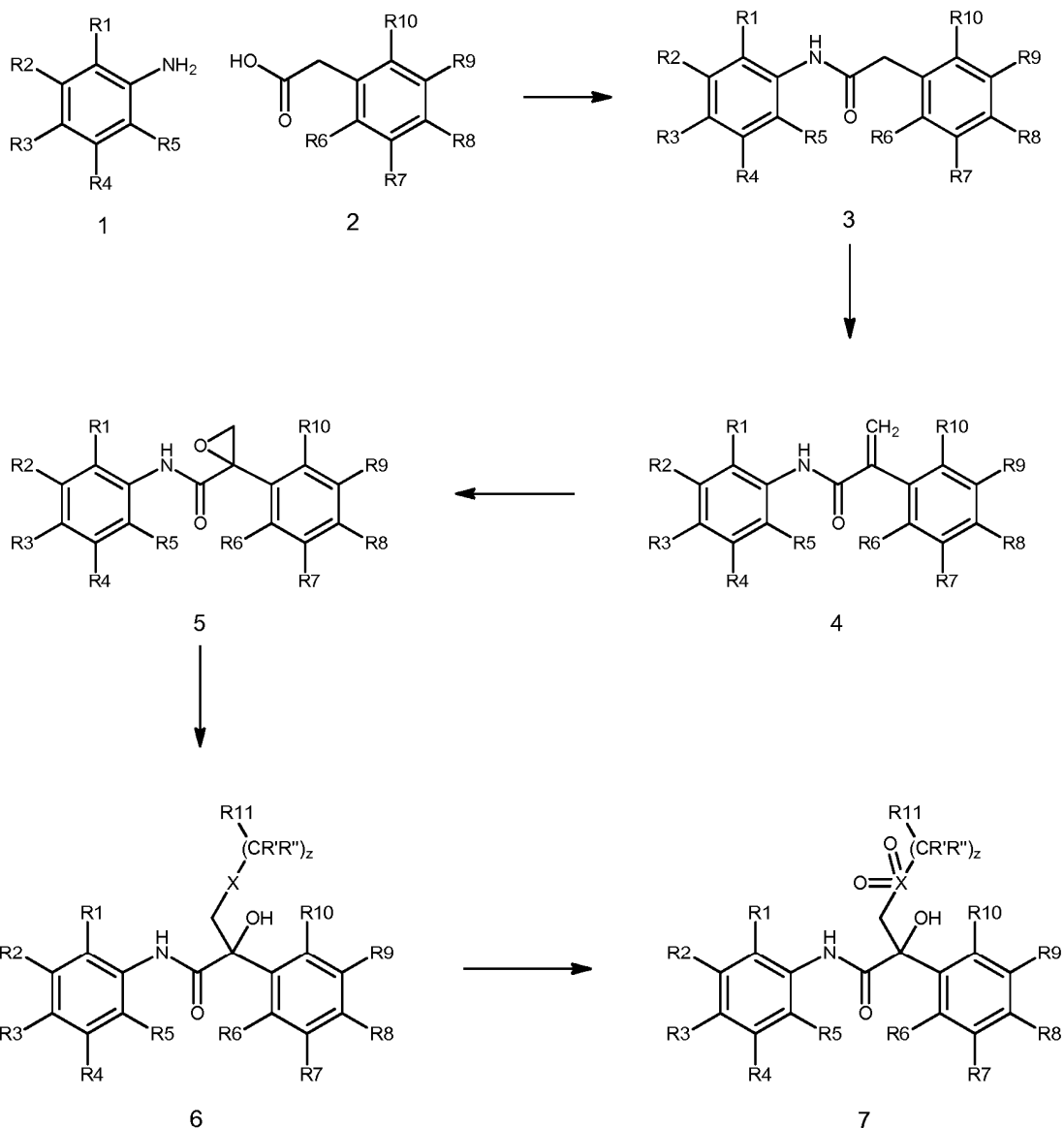
Las arilamidas de la invención pueden prepararse por métodos descritos más adelante. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), donde X es O, SO o SO₂, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto epoxi de fórmula (5),



donde R1 - R10 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (II),



donde R11, R', R'' y z son como se han definido anteriormente y X' es O o S, para obtener un compuesto de fórmula (I), donde X es O o S y, si se desea, oxidando el compuesto obtenido para obtener un compuesto de fórmula (I), donde X es SO o SO₂. El proceso se realiza preferentemente mediante las siguientes etapas de reacción:



PROCEDIMIENTO GENERAL DE SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando anilinas, ácidos fenilacéticos, tioles, fenoles y aminas disponibles en el mercado como materiales de partida. Se sintetizó 4-ciano-3-fluorotiofenol a partir de 4-ciano-3-fluorofenol usando el método descrito en el documento WO 2008/008022. Se sintetizó 4-ciano-3-cloro-2-fluoroanilina a partir de 3-cloro-2-fluoroanilina usando el método descrito en el documento US 2005/0197359.

Método general para la síntesis del intermedio (3)

Un ácido fenilacético correspondiente (2) (3,89 mmol) se disolvió en diclorometano y se enfrió en un baño de hielo a +5 - 0 grados. Se gotearon 0,66 ml (2 equivalentes) de cloruro de oxalilo en diclorometano mientras se mantenía la temperatura a +5 - 0 grados. Después de que se completara la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente (TA). Después de agitar durante 4 horas, la mezcla se enfrió a 0 grados y se añadió la anilina (1) (3,89 mmol) en dimetilacetamida (10 ml). La mezcla resultante se agitó a TA y se controló por TLC. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar (3).

Método general para la síntesis del intermedio (4)

Se mezclaron 1,7 mmol de (3), 0,075 g (1,8 equivalentes) de paraformaldehído y 0,412 g de K₂CO₃ en NMP (N-metil pirrolidona, 2 ml). La mezcla se calentó a 90 grados y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar a TA, se

añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo con éter di-isopropílico (2 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 10 ml) y se evaporó para dar (4). El producto se usó para la síntesis de (5) sin purificación adicional.

Método general para la síntesis del intermedio (5)

Se disolvió 1,0 mmol del intermedio (4) y 10 mg de 2,6-ditercbutil-4-metilfenol en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añadieron 0,5 g (2 equivalentes) de MCPBA. La mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se extrajo con Na₂CO₂ y agua. La fase orgánica se evaporó al vacío para dar el epóxido (5). El producto se usó sin purificación adicional para la síntesis de (6).

Método general para la síntesis de (6)

A 3,0 (2 equivalentes) mmol de K₂CO₃ en THF (5 ml), se añadieron 2,2 mmol (1,5 equivalentes) de un tiofenol o fenol correspondiente en THF (7,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadieron 1,5 mmol del epóxido (5) en THF (7,5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h, se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 12 h. Después de enfriar, la reacción se interrumpió con agua. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se concentró para obtener el material en bruto, que se usó para la síntesis de (7) sin purificación adicional. En caso de utilizar fenoles en las reacciones, los productos se purificaron usando cromatografía ultrarrápida.

Método general para la síntesis de (7)

Se disolvieron 0,45 mmol de (6) en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añadió MCPBA (0,90 mmol, 2 equivalentes) y la mezcla se agitó a TA. Después de la finalización de la reacción controlada por TLC, la reacción se interrumpió con una solución saturada de sulfito sódico en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de sulfito sódico, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Los productos se purificaron usando cromatografía ultrarrápida.

Preparación de compuestos de sulfínilo

Los compuestos de sulfínilo de la presente invención se prepararon a partir del intermedio (6) correspondiente de acuerdo con el procedimiento descrito por Bhise et al. en *Synthetic communications*, 2009, 39, 1516-1526, usando trihidrato de perborato sódico como un agente de oxidación.

Preparación de aminas aromáticas a partir del epóxido (5)

Las aminas aromáticas de la presente invención se prepararon a partir del intermedio (5) correspondiente de acuerdo con el procedimiento descrito por Dalton et al. en el documento US 2006/0241180.

Preparación de aminas alifáticas a partir del epóxido (5)

Las aminas alifáticas de la presente invención se prepararon a partir del intermedio (5) correspondiente usando un método similar al descrito en el caso de tioles y fenoles, pero se usó NaH como base en las reacciones.

Ejemplos

Los compuestos listados en la Tabla 1 posterior se prepararon usando el procedimiento sintético descrito anteriormente e ilustran la presente invención.

Tabla 1. Nombres y características de RMN ¹H de moléculas de Ejemplo de la presente invención

Ej.	Nombre	RMN
1	N-[4-ciano-3-(trifluoro-metil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 1,39 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,90-3,10 (2H, m), 3,55 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,14 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,88 (1H, s a), 7,11 (2H, m), 7,68 (2H, m), 7,78 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,06 (1H, m), 8,99 (1H, s a).
2	N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-[(3-metilbutano)-sulfonil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 0,90 (6H, m), 1,62-1,71 (3H, m), 2,84-3,03 (2H, m), 3,57 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,12 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,10 (2H, m), 7,68 (2H, m), 7,77 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,09 (1H, m), 9,06 (1H, s a).
3	N-[4-ciano-3-(trifluoro-metil)fenil]-3-[(furan-2-ilmetano)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,51 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,25 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,57 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,63 (1H, s a), 6,47 (1H, m), 6,63 (1H, m), 7,51 (1H, m), 7,67-7,91 (6H, m), 8,06 (1H, m), 8,95 (1H, s a).

(continuación)

Ej.	Nombre	RMN
4	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl3): 3,98 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,95 (1H, s a), 7,08 (2H, m), 7,40 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,59 (1H, m), 7,67 (4H, m), 7,80 (1H, m), 8,89 (1H, s a).
5	N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl3): 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,95-3,13 (2H, m), 3,48 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,15 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,93 (1H, s a), 7,22 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,93 (1H, m), 8,83 (1H, s a).
6	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl3): 3,92 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,20 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,98 (2H, m), 7,40 (1H, m), 7,43-7,54 (5H, m), 7,59 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,83 (1H, s a).
7	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorobenceno)sulfonil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl3): 3,86 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,21 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,81 (1H, s a), 6,96 (2H, m), 7,37 (1H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (2H, m), 7,59 (1H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, m), 8,83 (1H, s a).
8	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl3): 1,39 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,51 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,11 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,86 (1H, s a), 7,10 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,66 (2H, m), 7,93 (1H, m), 8,81 (1H, s a).
9	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl3): 1,41 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,95-3,11 (2H, m), 3,47 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,19 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,03 (1H, s a), 7,44 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,68 (2H, m), 7,82 (2H, m), 7,93 (1H, m), 8,87 (1H, s a).
10	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl3): 3,998 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,17 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,81 (1H, s a), 7,21 (1H, m), 7,35-7,49 (3H, m), 7,53 (2H, m), 7,59 (1H, m), 7,67 (2H, m), 7,79 (1H, m), 8,85 (1H, s a).
11	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-ciano-3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl3): 4,06 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,21 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,61 (1H, s a), 7,41 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,53 (2H, m), 7,60 (2H, m), 7,65 (2H, m), 7,72 (1H, m), 7,79 (1H, m), 8,79 (1H, s a).
12	N-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl3): 3,98 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,17 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,96 (1H, s a), 7,07 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,66 (4H, m), 7,80 (1H, m), 7,93 (1H, m), 8,92 (1H, s a).
13	N-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl3): 4,02 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,18 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,82 (1H, s a), 7,21 (1H, m), 7,45 (3H, m), 7,53 (2H, m), 7,67 (2H, m), 7,81 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,89 (1H, s a).
14	N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-3-[(4-ciano-3-fluorobenceno)sulfonil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl3): 4,03 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,22 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,51 (1H, s a), 6,98 (2H, m), 7,49 (3H, m), 7,62 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,96 (2H, m), 8,94 (1H, s a).
15	N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl3): 3,93 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,19 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,75 (1H, s a), 6,98 (2H, m), 7,27 (1H, m), 7,51 (4H, m), 7,84 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,97 (1H, m), 9,00 (1H, s a).
16	N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-3-[(4-ciano-3-fluorobenceno)sulfonil]-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl3): 4,07 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,17 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,52 (1H, s a), 7,24 (2H, m), 7,44 (3H, m), 7,58 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,96 (2H, m), 8,93 (1H, s a).
17	N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl3): 1,41 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,90-3,08 (2H, m), 3,50 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,18 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,97 (1H, s a), 7,68 (2H, m), 7,75-7,90 (4H, m), 8,05 (1H, m), 8,96 (1H, s a).
18	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorobenceno)sulfonil]-2-(4-clorofenil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (DMSO) 3,99 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,60 (1H, d, J = 14,7 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,38 (2H, m), 7,54 (2H, m), 7,62 (2H, m), 7,84 (4H, m), 8,09 (1H, m), 10,43 (1H, s a).
19	N-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-[(4-ciano-3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl3): 4,07 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,22 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,63 (1H, s a), 7,46 (2H, m), 7,53 (2H, m), 7,58 (1H, m), 7,66 (2H, m), 7,73 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,95 (1H, m), 8,83 (1H, s a).

(continuación)

Ej.	Nombre	RMN
20	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorobenceno)sulfonyl]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,96 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,17 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,92 (1H, s a), 7,36 (3H, m), 7,50 (2H, m), 7,57 (3H, m), 7,65 (2H, m), 7,77 (1H, m), 8,85 (1H, s a).
21	N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,98 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,18 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,98 (1H, s a), 7,07 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,67 (1H, m), 7,77 (2H, m), 7,91 (2H, m), 8,06 (1H, m), 8,99 (1H, s a).
22	N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonyl]-2-hidroxi-2-[3-fluoro-4-(metoxi)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,84 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,12 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,67 (1H, s a), 6,83 (1H, m), 7,22 (2H, m), 7,28 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,77 (2H, m), 7,96 (1H, m), 8,93 (1H, s a).
23	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-ciano,3-fluorobenceno)sulfonyl]-2-hidroxi-2-[3-fluoro-4-(metoxi)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,85 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,13 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,76 (1H, s a), 7,18-7,60 (8H, m), 7,79 (1H, m), 8,80 (1H, s a).
24	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(etanosulfonyl)-2-hidroxi-2-[4-(clorofenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 1,39 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,85-3,05 (2H, m), 3,50 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,11 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,87 (1H, s a), 7,38 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,60 (3H, m), 7,92 (1H, m), 8,80 (1H, s a).
25	N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-[(3-fluoro-4-metoxi)fenil]-3-(etanosulfonyl)-2-hidroxi-2-propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,80-3,05 (2H, m), 3,50 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,88 (3H, s), 4,08 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,83 (1H, s a), 6,97 (1H, m), 7,30-7,63 (4H, m), 7,92 (1H, m), 8,80 (1H, s a).
26	N-[3-cloro-4-cianofenil]-3-[(4-fluorofenil)metano]sulfonyl]-2-hidroxi-2-[4-(cloro)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,20 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,13 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,19 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,42 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,67 (1H, s a), 7,12 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,49 (4H, m), 7,55 (2H, m), 7,61 (1H, m), 8,75 (1H, s a).
27	N-[3-cloro-4-cianofenil]-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonyl]-2-hidroxi-2-[4-(cloro)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,20 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,13 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,19 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,65 (1H, s a), 7,37 (4H, m), 7,46 (3H, m), 7,54 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,74 (1H, s a).
28	N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(etanosulfonyl)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-2-propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 1,39 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,89-3,10 (2H, m), 3,52 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,11 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,89 (1H, s a), 7,39 (2H, m), 7,62 (2H, m), 7,77 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,04 (1H, m), 8,93 (1H, s a).
29	2-(4-clorofenil)-N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(3,4-difluorofenoxi)-2-hidroxi-2-propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,90 (1H, s), 4,01 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,81 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,60 (1H, m), 6,76 (1H, m), 7,07 (1H, m), 7,39 (2H, m), 7,66 (2H, m), 7,78 (1H, m), 7,92 (1H, m), 8,06 (1H, m), 9,02 (1H, s a).
30	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-fluorofenil)metano]sulfonyl]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,18 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,18 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,22 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,71 (1H, s a), 7,38-7,50 (5H, m), 7,60-7,77 (5H, m), 7,96 (1H, m), 8,76 (1H, s a).
31	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonyl]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,19 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,18 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,23 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,48 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,74 (1H, s a), 7,13 (3H, m), 7,38-7,77 (7H, m), 7,96 (1H, m), 8,77 (1H, s a).
32	N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[(4-fluorofenil)metano]sulfonyl]-2-hidroxi-2-propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,22 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,87 (3H, s), 4,11 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,18 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,41 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,64 (1H, s a), 6,96 (1H, m), 7,12 (2H, m), 7,28 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,46-7,55 (3H, m), 7,61 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,75 (1H, s a).
33	N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonyl]-2-hidroxi-2-propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,84 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,74 (1H, s a), 7,22-7,59 (9H, m), 7,79 (1H, m), 8,81 (1H, s a).
34	N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonyl)-2-hidroxi-2-propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 1,41 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,90-3,07 (2H, m), 3,47 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,13 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,95 (1H, s a), 7,22 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,79 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,05 (1H, m), 8,93 (1H, s a).
35	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(etanosulfonyl)-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 1,41 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,90-3,15 (2H, m), 3,48 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,18 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,97 (1H, s a), 7,46 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,64 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,93 (1H, m), 7,98 (1H, m), 8,84 (1H, s a).

(continuación)

Ej.	Nombre	RMN
36	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[[4-clorofenil]metano]sulfonil]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,22 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,87 (3H, s), 4,10 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,16 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,41 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,61 (1H, s a), 6,96 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,30-7,51 (6H, m), 7,61 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,74 (1H, s a).
37	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,98 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,19 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,95 (1H, s a), 7,27 (2H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,52 (2H, m), 7,58 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,81 (1H, m), 8,89 (1H, s a).
38	N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,88 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,16 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,88 (1H, s a), 7,05 (1H, m), 7,25-7,60 (8H, m), 7,78 (1H, m), 8,84 (1H, s a).
39	N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(3,4-difluorofenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,87 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,19 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,90 (1H, s a), 7,07 (1H, m), 7,27-7,52 (6H, m), 7,55 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,95 (1H, m), 8,99 (1H, s a).
40	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[[4-fluorofenil]metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,21 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,19 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,22 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,44 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,77 (1H, s a), 7,12 (2H, m), 7,48 (4H, m), 7,61 (2H, m), 7,79 (1H, m), 7,98 (2H, m), 8,81 (1H, s a).
41	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[[4-clorofenil]metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,21 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,19 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,22 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,75 (1H, s a), 7,36-7,57 (6H, m), 7,63 (2H, m), 7,78 (1H, m), 7,93 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,80 (1H, s a).
42	N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,84 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,20 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,96 (1H, s a), 7,08 (1H, m), 7,17 (2H, m), 7,31 (1H, m), 7,42 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,77 (2H, m), 7,81 (1H, m), 8,88 (1H, s a).
43	N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-[[4-fluorofenil]metano]sulfonil]-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,17 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,14 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,21 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,45 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,73 (1H, s a), 7,13 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,34 (1H, m), 7,49 (3H, m), 7,62 (1H, m), 7,96 (1H, m), 8,76 (1H, s a).
44	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[[4-clorofenil]metano]sulfonil]-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,16 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,13 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,20 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,70 (1H, s a), 7,18 (2H, m), 7,34 (1H, m), 7,41 (2H, m), 7,48 (3H, m), 7,63 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,75 (1H, s a).
45	N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(propano-1-sulfonil)propanamida	Mezcla de dos diastereómeros, RMN 1H (CDCl ₃): 1,07 (3H, m), 1,80 (2H, m), 2,70-2,95 (2H, m), 2,99/3,29 (1H, d/d, J = 12,8/13,2 Hz), 3,71/3,72 (1H, d/d, J = 12,8/13,2 Hz), 6,80/6,94 (1H, s a/s a), 7,10 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,77 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,07/8,13 (1H, m/m), 9,09/9,19 (1H, s a/s a).
46	N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(propano-1-sulfonil)propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,86 (2H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 3,56 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,08 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,89 (1H, s a), 7,11 (2H, m), 7,67 (2H, m), 7,78 (1H, m), 7,86 (1H, m), 8,05 (1H, m), 8,95 (1H, s a).
47	N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-hidroxi-3-(morfolin-4-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 2,48 (2H, m), 2,57 (2H, m), 2,67 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,62 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,67 (4H, m), 5,95 (1H, s a), 7,47 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,61 (2H, m), 7,80 (2H, m), 7,91 (1H, m), 9,14 (1H, s a).
48	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(dietilamino)-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 0,98 (6H, m), 2,55 (4H, m), 2,65 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,70 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,46 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,60 (2H, m), 7,81 (2H, m), 7,92 (1H, m), 9,24 (1H, s a).
49	N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-fluorofenil)amino]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 3,41 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,21 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,46 (1H, s a), 6,69 (2H, m), 6,90 (2H, m), 7,47 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,67 (2H, m), 7,85 (2H, m), 7,94 (1H, m), 8,92 (1H, s a).
50	N-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida	RMN 1H (CDCl ₃): 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,99 (2H, m), 3,49 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,12 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,93 (1H, s a), 7,20 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,55 (1H, m), 8,40, 9,12 (1H, s a).

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

5 Los derivados de arilamida de la presente invención muestran una alta actividad antagonista en el RA. La actividad antagonista en el RA se refiere a la potencia del compuesto para competir y/o inhibir la actividad de los ligandos naturales del RA, tales como la dihidrotestosterona (DHT) y la testosterona. La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad antagonista en el RA para competir con y/o inhibir la actividad de ligandos del RA no naturales, tales como andrógenos o antiandrógenos sintéticos usados como medicamento (pero que pueden provocar efectos secundarios perjudiciales).

Además, la presente invención proporciona compuestos que demuestran una potente actividad antiandrogénica de una manera dependiente de la dosis. Una desventaja principal de la bicalutamida es el antagonismo incompleto del RA. En el caso de la bicalutamida, las concentraciones crecientes no proporcionan un beneficio adicional significativo (véase la tabla 2). Pueden necesitarse antiandrógenos más potentes que la bicalutamida para tratar el estadio avanzado del CaP, caracterizado por la elevación de los niveles de RA, por lo que existe la necesidad de antiandrógenos potentes que puedan compensar los niveles elevados de RA de una manera dependiente de la dosis. La presente invención proporciona compuestos que ejercen efectos agonistas mínimos en el RA.

20 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades relacionadas con el RA, tales como la HBP y el CaP. Los compuestos también pueden usarse para tratar el CPRC. Además, los compuestos pueden usarse en combinación con otros tratamientos antiandrógenos.

Los compuestos de la presente invención no adquieren actividad agonista en las mutaciones relacionadas con el CPRC. Por mutaciones relacionadas con el CPRC, se entienden todas las mutaciones que afectan al desarrollo, la progresión o la gravedad de la enfermedad. La mutación relacionada con el CPRC puede ser el resultado del enriquecimiento de células de cáncer de próstata que portan dicha mutación inducido por la privación de andrógenos. Por ejemplo, se hace referencia a la mutación de triptófano 741 a leucina o a cisteína y también a la mutación de treonina 877 a alanina.

Los compuestos de la presente invención conservan sus actividades antagonistas cuando los niveles de RA se encuentran elevados.

Los siguientes ensayos y resultados se proporcionan a fin de demostrar la presente invención de una manera ilustrativa y no han de considerarse como limitantes del alcance de la invención. Además, las concentraciones de los compuestos en los ensayos son ejemplares y no deben interpretarse como limitantes. Un experto en la materia puede definir concentraciones farmacéuticamente relevantes con métodos conocidos en la técnica.

EXPERIMENTOS

40 Para dilucidar la potencia de los compuestos de la presente invención para funcionar como antiandrógenos y para demostrar que los compuestos de la presente invención conservan su actividad antagonista en condiciones que se sabe que confieren actividades agonistas en las medicaciones antiandrógenos de primera línea en uso clínico (tales como flutamida o bicalutamida, BIC), se diseñó una serie de estudios *in vitro*. Estos estudios se basaron en la medición de la transactivación del RA usando un ensayo de gen indicador, que es un ensayo de referencia bien establecido en la investigación del RA. Dependiendo de la presencia o ausencia de ligando de RA natural, tal como testosterona, este ensayo de gen indicador puede usarse para determinar la actividad tanto agonista antagonista como agonista de los compuestos. Se usó BIC como compuesto de referencia en todos los estudios, representando el tratamiento antiandrógeno convencional disponible en la actualidad.

Ensayo de transactivación del RA

Se cultivaron células COS-1 (American Type Culture Collection) en DMEM complementado con FBS al 10 %, penicilina (6,25 U/ml) y estreptomycin (6,25 µg/ml) y se sembraron en placas de 48 pocillos (50 000 células/pocillo) un día antes de la transfección. El medio de transfección, que contenía FBS desnudado con carbón al 2,5 % en DMEM, se cambió sobre las células 4 h antes de la transfección. Se transdujeron las células con 50 ng de plásmido de gen indicador (pPB-286/+32-LUC; PB, promotor de probasina), 5 ng de plásmido de expresión de RA (pSG5-hAR) y 5 ng de pCMVβ (un control interno de beta-galactosidasa para la eficacia de la transfección y el crecimiento celular) usando el reactivo TransIT-LT1 (Mirus Bio Corporation) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Un día después de la transfección, los pocillos por triplicado recibieron o bien (i) vehículo (EtOH-DMSO), (ii) testosterona 50 nM (agonista de referencia, de Makor o Steraloids Inc.), (iii) concentraciones crecientes de BIC (antagonista de referencia) o (iv) compuestos de la presente invención solos (para evaluar 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 un contexto competitivo (50 nM; para evaluar el antagonismo de la transcripción del RA inducida por testosterona). Después de 18 h, se determinaron las actividades de los genes indicadores (LUC y beta-galactosidasa) de acuerdo con métodos convencionales. Los datos se expresan como actividad de LUC relativa

(unidades de luz de luciferasa divididas entre la A420_{nm} de beta-galactosidasa para controlar respecto de la eficacia de la transfección) de un compuesto dado en relación con la actividad de un artículo de ensayo de referencia (=100 %).

5 Agonismo en RA TS

Se midió el agonismo en el RA TS de los compuestos de la presente invención en un ensayo de transactivación de RA en células COS-1 exponiendo a las células transfectadas a compuestos de ensayo solos como se han descrito anteriormente. La testosterona se usó como agonista de referencia. Se midió la actividad de LUC relativa que representa el nivel de activación de RA. La respuesta obtenida por el agonista de referencia se estableció como el 100 %. Los compuestos de la presente invención no mostraron agonismo en el RA TS.

Antagonismo en RA de tipo silvestre (TS)

15 Se midió el antagonismo en el RA TS de los compuestos de la presente invención en un ensayo de transactivación de RA en células COS-1 en una situación competitiva usando testosterona como agonista de referencia, como se ha descrito anteriormente. Se usó el conocido antiandrógeno, BIC, como antagonista de referencia. La actividad de LUC relativa que representa la transcripción dependiente de RA obtenida mediante exposición solo a testosterona se estableció como el 100 %. Los compuestos de la presente invención fueron eficaces antagonistas en el RA TS (tabla 2).

Tabla 2. Antagonismo en RA TS

Ej.	Actividad de LUC relativa (%) que indica la actividad residual de andrógenos en relación con la testosterona (100 %)	
	1 microM	10 microM
1	24	9
2	12	3
3	17	3
4	21	1
5	33	7
6	7	5
10	23	6
17	18	3
18	7	1
19	11	1
21	24	1
22	9	3
25	22	6
27	14	1
32	24	2
33	5	1
35	18	6
39	14	2
40	22	2
BIC	20	12

25 Una de las principales limitaciones en el uso de los antiandrógenos actualmente disponibles, tales como flutamida y BIC, es la conversión antagonista-agonista observada en el RA mutado.

Agonismo en RA mutante en W741L

30 Se midió el agonismo en RA W741L de los compuestos de la presente invención en un ensayo de transactivación de RA en células COS-1, como se ha descrito anteriormente, excepto que se usó el vector de expresión de RA que portaba la mutación W741L en lugar del RA TS. Las células transfectadas se expusieron únicamente a compuestos de ensayo. Se usó BIC como compuesto de referencia. Como se ha informado en las referencias, BIC funciona como agonista en esta variante mutante de RA y la actividad de LUC relativa que representa la transcripción dependiente de RA inducida por BIC se estableció como el 100 %. Los compuestos de la presente invención no mostraron agonismo en RA W741L (tabla 3).

Agonismo en RA mutante en T877A

40 Se midió el agonismo en RA T877A de los compuestos de la presente invención en un ensayo de transactivación de RA en células COS-1, como se ha descrito anteriormente, excepto por que se usó un vector de expresión de RA que

portaba la mutación T877A. Las células transfectadas se expusieron únicamente a compuestos de ensayo. Se usó testosterona como agonista de referencia y su actividad de LUC relativa que representa la transcripción dependiente de RA se estableció como el 100 %. Los compuestos de la presente invención no mostraron agonismo en RA T877A (tabla 3).

5

Tabla 3. Agonismo en RA mutante en W741L y T877A

Ej.	Actividad de LUC relativa (%) en RA W741L en relación con BIC (100 %)	Actividad de LUC relativa (%) en RA T877A en relación con testosterona (100 %)
	10 microM	10 microM
1	12	14
3	4	3
4	8	1
5	18	9
10	3	1
18	27	6
19	9	2
21	3	4
25	9	9
27	6	1
32	3	2
40	2	1
BIC	100	14

Antagonismo en RA mutante en T877A

10 Para confirmar que los compuestos de la presente invención conservan el antagonismo en el RA mutante, se sometió a los compuestos de la presente invención a un ensayo de transactivación de RA en un contexto competitivo junto con testosterona, como se ha descrito anteriormente, excepto por que se usó un vector de expresión de RA que portaba la mutación T877A. La actividad de LUC relativa que representa la transcripción dependiente de RA obtenida mediante exposición solo a testosterona se estableció como el 100 %. Los compuestos de la presente
15 invención conservaron sus propiedades antagonistas en RA mutante en T877A.

Expresión génica en células VCaP

20 Se usó RT-PCR cuantitativa para estudiar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la expresión del gen diana de RA. Se sembraron células VCaP en placas de 12 pocillos (3×10^5 células/pocillo) y los pocillos por triplicado se trataron con (i) vehículo (EtOH-DMSO) o (ii) R1881 1 nM (agonista de referencia, Perkin-Elmer) o (iii) concentraciones crecientes de BIC (antagonista de referencia) o (iv) el compuesto de ensayo junto con el agonista de referencia (1 nM) (todas concentraciones finales). Después de 18 h, se extrajo el ARN total usando reactivo TRIzol® (Invitrogen Life Technologies) y se convirtió en ADNc usando el kit de síntesis de ADNc
25 Transcriptor First Strand (Roche Diagnostics GmbH) siguiendo las instrucciones del fabricante. El ADNc se usó como molde en la RT-qPCR, que se llevó a cabo usando un sistema de PCR en tiempo real Mx3000P (Stratagene), mezcla maestra FastStart SYBR Green (Roche) y cebadores específicos para genes diana de RA, *PSA*, *TMPRSS2* y *FKBP51*. Se usaron los niveles de ARNm de GAPDH analizados para normalizar las cantidades de ARN total entre las muestras. Se calcularon los múltiplos de cambio (inducciones de ligando) usando la fórmula $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$, donde $\Delta\Delta Ct$ es $\Delta Ct_{(ligando)} - \Delta Ct_{(EtOH-DMSO)}$, ΔCt fue $Ct_{(gen X)} - Ct_{(GAPDH)}$ y Ct fue el ciclo en el que se superó el umbral. Los datos de expresión génica se expresaron como nivel de ARNm relativo (nivel de ARNm del gen de interés dividido entre el nivel de ARNm de GAPDH) de cada gen para un compuesto dado. Los compuestos de la presente invención
30 silenciaron eficazmente la expresión del gen diana de RA en las células VCaP.

35 Ensayo de proliferación de LNCaP

Se estudió la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir el crecimiento de células de cáncer de próstata en una línea celular de adenocarcinoma de próstata humano sensible a andrógenos, LNCaP. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (5000 células/pocillo) y se cultivaron durante 72 h. Los pocillos por triplicado se trataron con (i) vehículo (EtOH-DMSO) o (ii) R1881 0,1 nM (agonista de referencia, Perkin-Elmer) o (iii) concentraciones crecientes de BIC (el antagonista de referencia) o (iv) el compuesto de ensayo junto con el agonista de referencia (0,1 nM) (todas concentraciones finales) durante 5 días. La proliferación de células LNCaP se midió en el día 0, el día 1, el día 3 y el día 5 usando el kit de ensayo de proliferación celular Cell Titer 96® AQueous One Solution de Promega de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se añadieron 20 μ l del reactivo Cell Titer en
40 100 μ l de medio de cultivo celular en cada pocillo y se dejaron crecer las células durante una hora en la incubadora. El medio de cultivo se transfirió en 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.

Ensayo de unión a RA

5 Se midió la capacidad de los compuestos de ensayo para unirse al RA mediante la inhibición relativa de la unión (IRU), es decir, su capacidad para desplazar el agonista sintético R1881 marcado con ^3H del RA expresado en
10 células COS-1. Se transfectaron células COS-1 como se ha indicado anteriormente para los ensayos de gen indicador, excepto por que se usaron placas de 24 pocillos (100 000 células/pocillo) y 50 ng de pSG5-AR (en ausencia de otros plásmidos). Cuarenta horas después de la transfección, se retiró el medio, se lavaron las células una vez con PBS y 0,5 ml de DMEM (sin suero) y 5 microl de [^3H]R1881 (Perkin Elmer; 72 Ci/mmol, 1 microCi/microl) que se diluyó en 1 + 129 con DMEM (proporcionando una concentración final de [^3H]R1881 1 nM en el pocillo). Los pocillos por triplicado recibieron: (i) nada de ligando "frío" (EtOH + DMEM), (ii) R1881 "frío" 20 nM, (iii) R1881 "frío" 200 nM, (iv) BIC "frío" o (v) compuesto de ensayo "frío" a una concentración de 200 nM, 2000 nM y 10000 nM. Después de la incubación durante 2 h a 37 °C, se midió la radiactividad. La actividad relativa de ^3H (cpm) de R1881 se estableció como el 100 % y se contó la inhibición relativa de la unión para los compuestos de ensayo. Los compuestos de la presente invención mostraron una afinidad de unión a RA dependiente de la concentración.

15 Los compuestos de la presente invención muestran poca o ninguna actividad agonista frente al receptor de andrógenos. Debido a que estos compuestos son potentes antagonistas del RA, pueden usarse no solo para tratar el cáncer de próstata, sino para tratar otras afecciones relacionadas con el receptor de andrógenos y enfermedades tales como la hiperplasia benigna de próstata, pérdida del cabello, acné, hirsutismo, hipersexualidad masculina o síndrome del ovario poliquístico.

20 Debido a que se refiere al tratamiento del cáncer, los compuestos de la presente invención se usan más preferentemente solos o en combinación con tratamientos contra el cáncer antiandrogénicos. Dichos compuestos también pueden combinarse con agentes que suprimen la producción de testosterona circulante, tales como agonistas o antagonistas de LHRH o con castración quirúrgica.

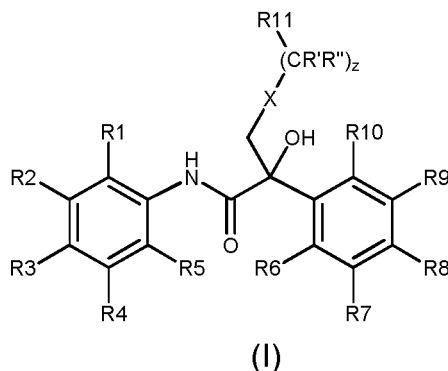
25 La presente invención también contempla el uso de un antiestrógeno y/o un inhibidor de aromatasa en combinación con un compuesto de la presente invención, por ejemplo, para ayudar a mitigar los efectos secundarios asociados con la terapia antiandrogénica, tales como la ginecomastia.

30 El RA pertenece a la superfamilia de receptores nucleares y los compuestos de la presente invención también pueden usarse como armazones para el diseño de fármacos para otros receptores de hormonas nucleares, tales como el receptor de estrógenos o el receptor activado por proliferador de peroxisomas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención también pueden optimizarse adicionalmente para su uso en el tratamiento de otras afecciones y enfermedades, tales como el cáncer de ovarios, cáncer de mama, diabetes, enfermedades cardíacas, enfermedades relacionadas con el metabolismo del sistema nervioso periférico y central en las que están implicados los receptores nucleares.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección intravenosa, mediante inyección en tejidos, por vía intraperitoneal, por vía oral o por vía nasal. La composición puede tener una forma seleccionada entre el grupo que consiste en una 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 arilamida que tiene la fórmula (I)



5

y sus estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables;
donde

- 10 cada uno de R' y R'' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo; z es un número entero de 0 a 3;
- 15 R1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, (per)haloalquilo, hidroxilo y (CH₂)_nCHO, donde n es un número entero de 0 - 6;
- R2 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, trifluorometilo, (halo)alquilo, hidroxilo y (CH₂)_nCHO, donde n es un número entero de 0 - 6;
- R3 se selecciona entre el grupo que consiste en NO₂, CN, COR, COOH, CONHR, donde R es hidrógeno o alquilo; halógeno e hidroxilo;
- 20 cada uno de R4 y R5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo y halógeno, o R4 y R5 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo 4-7 miembros saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, donde 1-3 átomos de carbono están opcionalmente reemplazados por heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, donde R es hidrógeno o alquilo; NHCSCH₃, alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo;
- 25 cada uno de R6 - R10 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, CONHR, donde R es como se ha definido anteriormente; NHCSCH₃, alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo, y cada uno de R7 y R8 puede independientemente seleccionarse adicionalmente entre metoxi; con la condición de que al menos uno de R6 - R10 sea distinto de H; o dos R6 - R10 adyacentes forman, con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo 4-7 miembros saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, donde 1-3 átomos de carbono están opcionalmente reemplazados por heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, donde R es hidrógeno o alquilo; NHCSCH₃, alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo;
- 30 X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(O), SO₂ y NR₁₂, donde R₁₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo, COCH₃ y COR, donde R es como se ha definido anteriormente; CH₂ y CO; o cuando z es 0, entonces X puede ser N y forma, junto con R₁₁, un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en morfolina, 1,2,4-triazol, imidazol e imidazol N-sustituido; y
- 40 R₁₁, cuando no forma un anillo con X como se ha definido anteriormente, se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, (per)haloalquilo, haloalqueno, alquil-CN y un arilo, heteroarilo, anillo alifático o heteroalifático de 5 - 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 - 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halógeno, (per)haloalquilo, CN, NO₂, COR, COOH, CONHR, NR₂, NHCOCH₃, NHCOCF₃, NHCOR, NHCONHR, NHCOOR, OCONHR, NHSO₂R, donde R es como se ha definido anteriormente; NHCSCH₃, alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo.

45

2. Un derivado de arilamida de acuerdo con la reivindicación 1, donde R4 y R5 son H y R1 es H, alquilo o halógeno.

3. Un derivado de arilamida de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1, R4 y R5 son H; R2 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y trifluorometilo; R3 se selecciona entre el grupo que consiste en NO₂, CONH₂ y CN; R6, R7 y R10 son H; R8 y R9 se seleccionan entre el grupo que consiste en H, halógeno y trifluorometilo, con la condición de que al menos uno de R8 y R9 sea distinto de H; X se selecciona entre el grupo que consiste en O y SO₂; y R₁₁ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono, fenilo

50

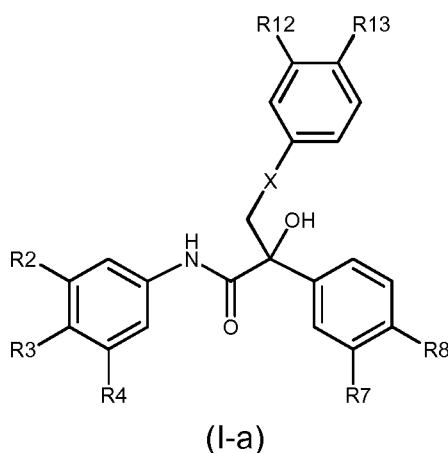
opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno o con 1 átomo de halógeno y un sustituyente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en CN, NO₂, CONHR, NHCOR, NHSO₂R, donde R es como se define en la reivindicación 1, y alquilsulfonilo; y furilo.

5 4. Un derivado de arilamida de acuerdo con la reivindicación 3, donde R1, R4 y R5 son H; R2 es trifluorometilo; R3 es CN; R6, R7 y R10 son H; R8 es trifluorometilo; R9 es H; X es SO₂; y R11 es alquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono.

10 5. Un derivado de arilamida de acuerdo con la reivindicación 3, donde R1, R4 y R5 son H; R2 es cloro; R3 es CN; R6, R7 y R10 son H; R8 es trifluorometilo; R9 es H; X es SO₂; y R11 es 4-fluorofenilo.

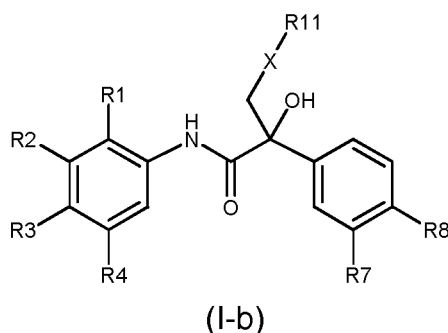
15 6. Un derivado de arilamida de acuerdo con la reivindicación 1, donde R8 y R9 son ambos halógenos o uno de R8 y R9 es halógeno y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en CN, NO₂, CONHR, NHCOR, NHSO₂R y alquilsulfonilo.

7. Un derivado de arilamida de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I-a)



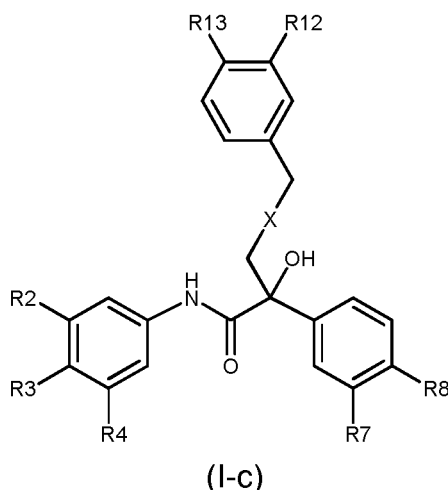
20 en la que R2, R3, R4, R7 y R8 son como se definen en la reivindicación 1, y cada uno de R12 y R13 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, ciano y (per)haloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 8. Un derivado de arilamida de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I-b)



30 en la que R1, R2, R3, R4, R7 y R8 son como se definen en la reivindicación 1, y R11 es como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un derivado de arilamida de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I-c)



en la que R2, R3, R4, R7 y R8 son como se definen en la reivindicación 1, y cada uno de R12 y R13 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, ciano y (per)haloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

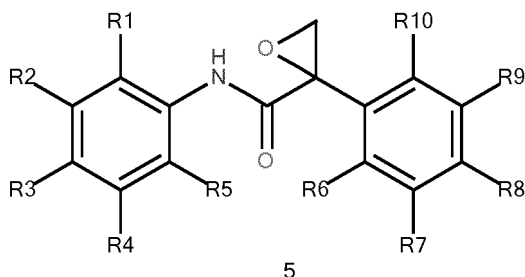
5

10. Un derivado de arilamida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de arilamida se selecciona entre el grupo que consiste en:

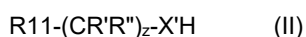
- 10 N-[4-ciano-3-(trifluoro-metil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluoro-metil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-[(3-metilbutano)-sulfonil]propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluoro-metil)fenil]-3-[(furan-2-ilmetano)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluoro-metil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-ciano-fenil)-3-[(4-fluoro-benceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluoro-metil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-propanamida;
 15 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(etanosulfonil)-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 20 N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-3-[(4-ciano-3-fluorobenceno)sulfonil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-3-[(4-ciano-3-fluorobenceno)sulfonil]-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorobenceno)sulfonil]-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-[(4-ciano,3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 25 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-[(3,4-difluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-fluoro-4-(metoxi)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-2-[4-(clorofenil)propanamida];
 30 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-((3-fluoro-4-metoxi)fenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-[3-cloro-4-cianofenil]-3-[(4-fluorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(cloro)fenil]propanamida;
 N-[3-cloro-4-cianofenil]-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(cloro)fenil]propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-(etanosulfonil)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 35 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[(4-fluorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-propanamida;
 40 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(3,4-difluorofenil)-3-[(3-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-2-[3-(trifluorometil)fenil]propanamida;
 45 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-fluorobenceno)sulfonil]-2-hidroxi-propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-[(4-fluorofenil)metano]sulfonil]-2-hidroxi-propanamida;
 N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-[(4-clorofenil)metano]sulfonil]-2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxi-propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(propano-1-sulfonil)propanamida;
 N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(propano-1-sulfonil)propanamida;

N-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)-2-(3,4-difluorofenil)-3-(etanosulfonil)-2-hidroxiopropanamida;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más derivados de arilamida o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con un portador adecuado y excipientes convencionales.
- 10 12. El derivado de arilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.
- 15 13. El derivado de arilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el receptor de andrógenos seleccionado entre hiperplasia benigna de próstata, cáncer de próstata y cáncer de próstata resistente a la castración.
- 20 14. El derivado de arilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, donde el trastorno es hiperplasia benigna de próstata.
- 25 15. El derivado de arilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, donde el trastorno es cáncer de próstata y cáncer de próstata resistente a la castración.
16. El derivado de arilamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 - 15, donde el uso se lleva a cabo en combinación con otro agente activo.
17. Un proceso para preparar un derivado de arilamida de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, donde X es O, SO o SO₂, que comprende hacer reaccionar un compuesto epoxi de fórmula (5),



30 donde R1 - R10 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (II),



35 donde R₁₁, R', R'' y z son como se definen en la reivindicación 1 y X' es O o S, para obtener un compuesto de fórmula (I), donde X es O o S y, si se desea, oxidando el compuesto obtenido para obtener un compuesto de fórmula (I), donde X es SO o SO₂.

40 18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, donde el proceso se realiza mediante las siguientes etapas de reacción

