

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 748**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

C07D 233/74 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2014 PCT/CA2014/000894**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15089634**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2014 E 14872056 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3083590**

54 Título: **Antiandrógenos y moduladores selectivos de los receptores de andrógenos no esteroideos con un resto de piridilo**

30 Prioridad:

19.12.2013 US 201361918133 P
11.12.2014 US 201414567970

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2020

73 Titular/es:

ENDORECHERCHE, INC. (100.0%)
2989, de la Promenade
Québec City, Québec G1W 2J5, CA

72 Inventor/es:

LABRIE, FERNAND;
SINGH, SHANKAR MOHAN;
LABRECQUE, RICHARD y
CIOBANU, LIVIU CONSTANTIN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 771 748 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

Antiandrógenos y moduladores selectivos de los receptores de andrógenos no esteroideos con un resto de piridilo

Antecedentes de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevos inhibidores de la actividad de los andrógenos, por ejemplo, con compuestos no esteroideos que presentan actividad antagónica sobre los receptores de andrógenos. Más particularmente, la invención se refiere a determinados compuestos no esteroideos que comprenden cadenas laterales específicas (por ejemplo, que contienen un resto de piridilo) y que pueden interactuar con la hélice 12 de los receptores de andrógenos, así como con los metabolitos de éstos que pueden bloquear la acción de los andrógenos, que entre otros mecanismos, pueden actuar a través de los receptores de andrógenos, sin activarlos en algunos o la totalidad de los tejidos sensibles a los andrógenos. Algunos compuestos de la invención son moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM) que presentan una actividad antagónica deseable en algunos tejidos (por ejemplo, en la próstata) y que presentan una actividad agónica deseable en otros tejidos (por ejemplo, en los músculos o en los tejidos relacionados con la función sexual).

Breve descripción de la técnica anterior

15 Durante el tratamiento de determinadas enfermedades dependientes de los andrógenos, es importante disminuir en gran medida los efectos inducidos por los andrógenos, o idealmente eliminarlos. Para este propósito, puede resultar deseable tanto bloquear el acceso a los receptores de andrógenos con "antiandrógenos", con lo que puede evitarse la unión de los andrógenos y la activación de los receptores, como disminuir la concentración de los andrógenos disponibles para activar los receptores. Es posible que, incluso en ausencia de andrógenos, los receptores de andrógenos no ocupados se encuentren activos desde el punto de vista biológico. Por lo tanto, los antiandrógenos que pueden unirse a estos receptores para bloquearlos pueden resultar útiles para obtener resultados terapéuticos superiores a los que pueden obtenerse con las terapias basadas solamente en la inhibición de la producción de andrógenos.

25 Los antiandrógenos pueden tener un efecto terapéutico beneficioso para retrasar o detener el progreso de las enfermedades dependientes de andrógenos, por ejemplo, enfermedades cuyo inicio o progreso es ayudado por el receptor de andrógenos o la activación del modulador del receptor de andrógenos.

30 Resulta deseable que un antiandrógeno usado en terapia para disminuir la activación de los receptores de andrógenos presente una buena afinidad por los receptores de andrógenos y carezca de una actividad androgénica inherente en los uno o más tejidos de interés. El primer requisito se refiere a la capacidad de un antiandrógeno de unirse a los receptores de andrógenos, y, por lo tanto, de bloquear el acceso a los receptores por parte de los andrógenos. El último requisito se refiere al efecto que presenta el antiandrógeno sobre los receptores una vez que se une a ellos. Algunos antiandrógenos pueden presentar una actividad androgénica inherente ("actividad agónica"), de modo tal que pueden activar los receptores de andrógenos cuya activación se desean bloquear, lo cual no resulta deseable. En otras palabras, un antiandrógeno que presenta una actividad androgénica indeseable intrínseca puede unirse correctamente a los receptores de andrógenos, con lo que puede bloquear de manera deseable el acceso a estos receptores por parte de los andrógenos naturales, pero también puede activar de manera no deseable los receptores en los tejidos donde se desea que tenga lugar una acción antiandrogénica exclusiva, por lo que se lo conoce como un antagonista/agonista mixto de los receptores de andrógenos.

40 Los antiandrógenos no esteroideos conocidos, tales como la flutamida, el casodex o el anandron, carecen de una actividad androgénica indeseable, pero pueden presentar una afinidad baja por los receptores, en comparación con los antiandrógenos esteroideos (es decir, los derivados de andrógenos que comprenden un núcleo esteroideo que ha sido modificado para obtener una actividad antiandrogénica). Sin embargo, se cree que los antiandrógenos esteroideos tienden a presentar propiedades agónicas indeseables con una mayor frecuencia que los antiandrógenos no esteroideos. Recientemente, se han descrito (Tucker y col., 1988, Balog y col., 2004, Kinoyama y col., 2004, Kinoyama y col., 2005, Kinoyama y col., 2006, McGinley y Koh, 2007, Salvati y col., 2008, Zhou y col., 2009, Xiao y col., 2010, Duke III y col., 2011, Guo y col., 2011, Guo y col., 2012, Yang y col., 2013, Gryder y col., 2013) y se han patentado (US 5411981, US 6071957, US 7141578, US 7001911, EP 0 100 172, FR 2671348, FR. 2693461, EP 002 892, EP 0 494 819, EP 0 578 516, EP 0 580 459, WO 95/18794, WO 96/19458, WO 97/00071, WO 97/19064, WO 97/23464, WO 98/53826, JP 200288073A, WO 00/37430 WO 01/16108, WO 01/16133, WO 02/24702, WO 2004/099188, WO 2004/111012, WO 2004/113309, WO 2005/040136, WO 2006/124118, WO 2007/005887, WO 2007/127010, WO 2008/044033, WO 2008/124000, WO 2009/055053, WO 2009/119880, WO 2010/143803, WO 2012/050868, WO 2012/143599, US 2010/0331418, US 2012/0184580, US 2012/0251551, US 2013/0116258, US 2013/0197009) nuevos antiandrógenos no esteroideos que comprenden sustituyentes largos y que presentan una actividad superior a la de los antiandrógenos no esteroideos que se mencionaron con anterioridad. Más aun, se provee una descripción detallada de los antiandrógenos en las publicaciones de Mohler y col., 2012, de Liu y col., 2010, y de Singh y col., 2000.

Sin embargo, los antiandrógenos esteroideos con una afinidad muy alta por el receptor de andrógenos y que carecen de características agonistas indeseables se describieron en WO 2005/066194. Estos compuestos poseen

cadena lateral específicas posicionadas en la posición 18 y que interactúan con la hélice 12. De manera similar, se revelaron antiandrógenos no esteroideos con una afinidad muy alta por el receptor de andrógenos y que carecen de características agonistas indeseables en el documento WO 2006/133567. Además, ambas solicitudes de patente han revelado algunos compuestos como moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM).

- 5 En WO 2008/124922 se desvelan antiandrógenos, andrógenos y moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM) esteroidales con una cadena lateral del tipo del 4-picolilo en la posición β 17. Recientemente, también se han descrito las características biológicas del antiandrógeno EM-5854 (Gauthier y col., 2012).

10 Por lo tanto, en la técnica existe una necesidad de antiandrógenos no esteroidales que presenten una afinidad elevada por los receptores de andrógenos, que carezcan sustancialmente de propiedades agónicas indeseables y que presenten una buena biodisponibilidad oral o parenteral para un uso sistémico.

Se ha sintetizado una nueva serie de antiandrógenos no esteroidales que comprenden una cadena lateral que es útil para modificar la interacción entre el esqueleto esteroide y los receptores de andrógenos.

15 Los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM) es una familia novedosa de compuestos que presentan una actividad antagonista deseable sobre determinados tejidos (por ejemplo, la próstata) y que carecen de actividad agónica sobre otros tejidos (por ejemplo, los huesos o los músculos) o que presentan una actividad agónica deseable en ellos. Algunos de ellos han sido descritos en WO 02/00617, en WO 2005/120483, en US 7803970, en US 7427682, en US 7268232 y en US 7759520. Algunos de estos SARM están siendo sometidos a análisis clínicos para determinar su capacidad de reconstruir los músculos o de promover la formación de los huesos (Ostarine, que fue desarrollado por GTx en los Estados Unidos) o su utilidad en el tratamiento del hipogonadismo, de la hiperplasia prostática benigna, de la osteoporosis, de la disfunción sexual femenina (LGD 2226 2941, que fue desarrollado por Ligand en los Estados Unidos) o de la declinación relacionada con la edad (BMS 564929, que fue desarrollado por Bristol-Myers Squibb en los Estados Unidos). Por otra parte, se describen moduladores selectivos de los receptores de andrógenos en las publicaciones de Zhang y Sui, 2013, de Zhang y col., 2009, de Mohler y col., 2009, de Jones, 2009, y de Chengalvala, y col., 2003 (también pueden consultarse las referencias en esta última publicación). Recientemente, se han descrito algunos otros SARM (Nique y col., 2012a, Nique y col., 2012b, Nagata y col., 2012, Poutiainen y col., 2012, Varchi y col., 2012, Zhang y col., 2013, Cozzoli y col., 2013) y se han desvelado (WO 2012/047617, WO 2012/143599, WO 2013/014627, WO 2013/055577, WO 2013/057372, WO 2013/128421, WO 2013/152170, US 2012/0004270, US 2012/0041046, US 2013/0041007, US 2013/0217762) otros SARM.

20 Los SARM también son drogas potencialmente útiles para reconstruir los huesos, para poner en práctica una osteotomía o un procedimiento anticonceptivo con hormonas masculinas o para prevenir o tratar la osteopenia, las fracturas en los huesos, la pérdida de hueso alveolar, las enfermedades relacionadas con el deterioro (el cáncer), la pérdida de masa magra, la obesidad, el daño en los músculos, los calores, la enfermedad periodontal, la periodontitis, la pérdida de hueso mandibular, el síndrome de Sjogren, la sequedad en los ojos, la sequedad en la piel, el cáncer de mama, la pérdida de masa muscular, la sarcopenia, la caquexia asociada al cáncer, la fragilidad, la disfunción eréctil, la disminución de la libido, el acné, el hirsutismo, la seborrea, la alopecia androgénica, la enfermedad del ovario poliquístico, la pubertad precoz, la feminización testicular, el síndrome metabólico, la ginecomastia, la endometriosis o posiblemente el cáncer de próstata, para lo cual idealmente han de carecer de actividad androgénica en la próstata.

30 En el transcurso del programa de desarrollo de antiandrógenos que se ha puesto en práctica, se ha sintetizado una serie de compuestos no esteroidales que presentan propiedades biológicas propias de los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos. En particular, la investigación se ha centrado en compuestos que presentan características biológicas apropiadas para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna o para la prevención del cáncer de próstata. Para ello, los SARM deben presentar una actividad antiandrogénica potente y una actividad agónica nula o despreciable sobre las células que son sensibles a los andrógenos. Los compuestos también deben presentar una buena actividad anabólica sobre los músculos esqueléticos, de modo tal de evitar la atrofia que suele producirse con el envejecimiento natural y con el uso de los antiandrógenos que se encuentran disponibles en la actualidad.

Sumario de la invención

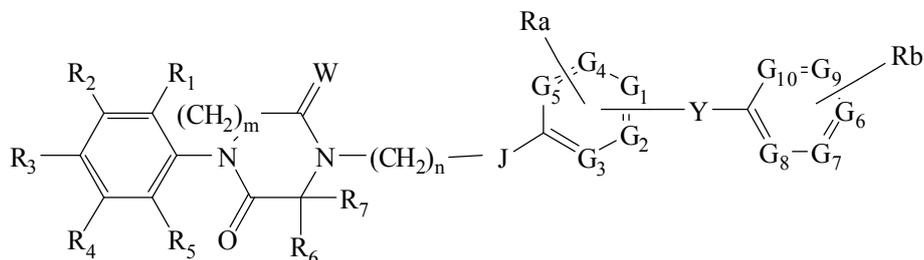
35 Es un objetivo de la presente invención proporcionar antiandrógenos, que tengan buena afinidad por el receptor de andrógenos, mientras que carezcan sustancialmente de actividad androgénica. Estos antiandrógenos pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades dependientes de andrógenos como se describe con más detalle a continuación:

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un compuesto que tiene las siguientes características:

- 55 a) se une a los receptores de andrógenos;
 b) interfiere de manera directa o indirecta con la hélice 12 de los receptores de andrógenos por medio de una cadena suficientemente estrecha y larga para pasar a través del canal que une el sitio de unión de andrógenos a la hélice 12; y
 c) y bloquea la posición normal de la hélice 12 observada cuando el receptor de andrógenos está unido por un

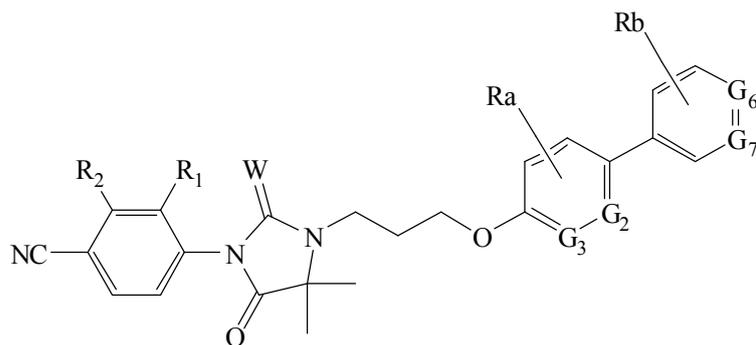
agonista.

Es un objetivo de la presente invención comprender proporcionar un compuesto de la fórmula:



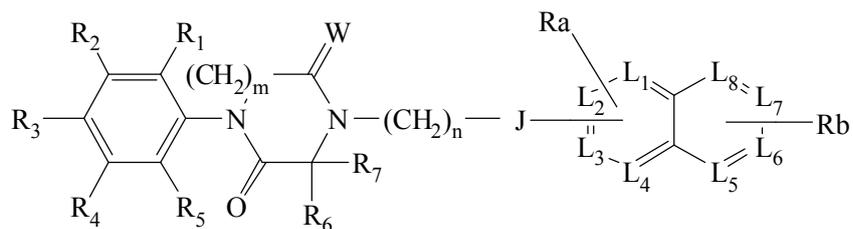
- 5 en la que n es un número entero de 0 a 6;
 en la que m es un número entero de 0 a 1;
 en la que J e Y son de manera independiente un enlace directo o se seleccionan del grupo que consiste en -O-, -CO-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CHR₁-, -C(R₁)₂- y -NR₁-;
 en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;
 10 en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₃; en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;
 en la que R₃ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, nitrilo, -COCH₃, -SO₂CH₃ y -NO₂;
 en la que R₄ y R₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂ y trifluorometilo o R₄ y R₅ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
 15 en la que R₆ y R₇ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ o R₆ y R₇ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
 en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre;
 en la que G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un máximo de dos nitrógenos u óxidos de nitrógeno en el anillo;
 en la que G₆, G₇, G₈, G₉ y G₁₀ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; y
 25 en la que Y está unido a G₁, G₂ o G₄; o una sal farmacéuticamente del mismo.

En una forma de realización, un compuesto presenta la siguiente fórmula:



- 30 en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;
 en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;
 en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;
 en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre;
 35 en la que G₂ y G₃ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un máximo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; y
 en la que G₆ y G₇ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otra forma de realización, el compuesto presenta la siguiente fórmula:



en la que n es un número entero de 0 a 6;

en la que m es un número entero de 0 a 1;

5 en la que J es de manera independiente un enlace directo o se selecciona del grupo que consiste en -O-, -CO-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CHR₁-, -C(R₁)₂- y -NR₁-;

en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;

en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₃;

10 en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;

en la que R₃ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, nitrilo, -COCH₃, -SO₂CH₃ y -NO₂;

en la que R₄ y R₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂ y trifluorometilo o R₄ y R₅ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y

15 azufre;

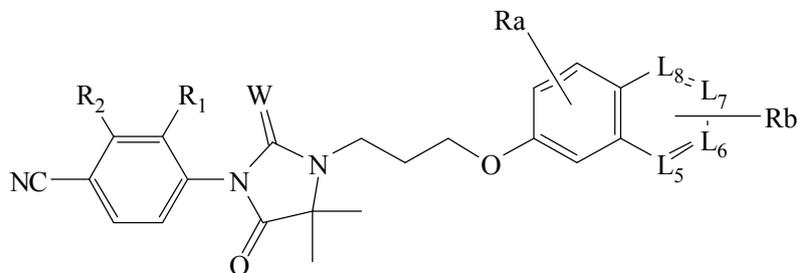
en la que R₆ y R₇ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ o R₆ y R₇ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre;

20 en la que L₁, L₂, L₃ y L₄ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un máximo de dos nitrógenos u óxidos de nitrógeno en el anillo; y

en la que L₅, L₆, L₇ y L₈ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra forma de realización, el compuesto presenta la siguiente fórmula:



en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;

en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;

30 en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;

en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre; y

en la que L₅, L₆, L₇ y L₈ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto que:

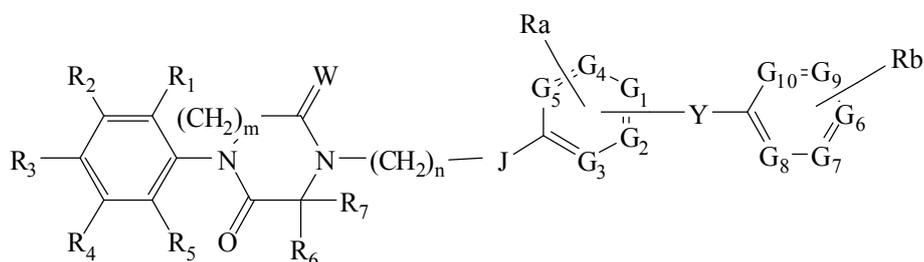
a) se une a los receptores de andrógenos;

40 b) interfiere de manera directa o indirecta con la hélice 12 de los receptores de andrógenos por medio de una cadena suficientemente estrecha y larga para pasar a través del canal que une el sitio de unión de andrógenos a la hélice 12; y

c) y bloquea la posición normal de la hélice 12 observada cuando el receptor de andrógenos está unido por un agonista.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente o

vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que n es un número entero de 0 a 6;

en la que m es un número entero de 0 a 1;

en la que J e Y son de manera independiente un enlace directo o se seleccionan del grupo que consiste en -O-, -CO-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CHR₁-, -C(R₁)₂- y -NR₁-;

en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;

en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₃;

en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;

en la que R₃ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, nitrilo, -COCH₃, -SO₂CH₃ y -NO₂;

en la que R₄ y R₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂ y trifluorometilo o R₄ y R₅ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

en la que R₆ y R₇ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ o R₆ y R₇ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre

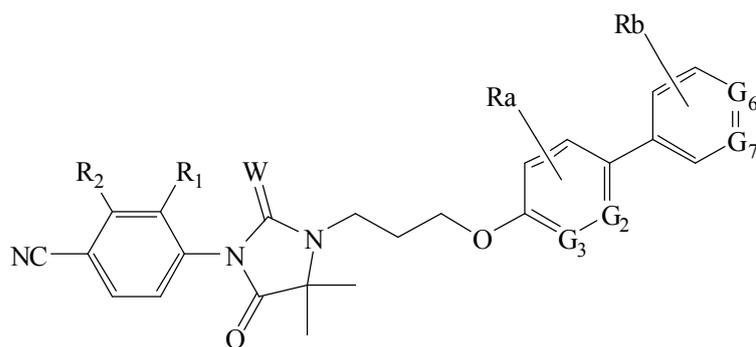
en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre;

en la que G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un máximo de dos nitrógenos u óxidos de nitrógeno en el anillo;

en la que G₆, G₇, G₈, G₉ y G₁₀ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; y

en la que Y está unido a G₁, G₂ o G₄; o una sal farmacéuticamente del mismo.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;

en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;

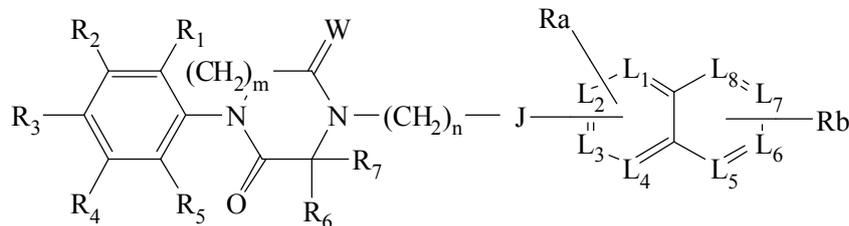
en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;

en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre;

en la que G₂ y G₃ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un máximo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; y

en la que G₆ y G₇ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

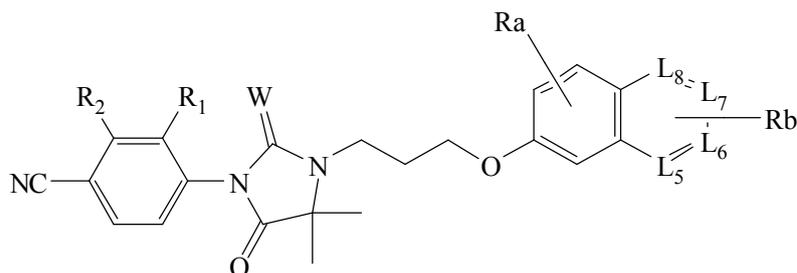
En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la siguiente fórmula:



- 5 en la que n es un número entero de 0 a 6;
 en la que m es un número entero de 0 a 1;
 en la que J es de manera independiente un enlace directo o se selecciona del grupo que consiste en -O-, -CO-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CHR₁-, -C(R₁)₂- y -NR₁-;
 10 en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;
 en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₃;
 en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;
 15 en la que R₃ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, nitrilo, -COCH₃, -SO₂CH₃ y -NO₂;
 en la que R₄ y R₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂ y trifluorometilo o R₄ y R₅ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;
 20 en la que R₆ y R₇ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ o R₆ y R₇ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre
 en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre;
 en la que L₁, L₂, L₃ y L₄ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un máximo de dos nitrógenos u óxidos de nitrógeno en el anillo; y
 25 en la que L₅, L₆, L₇ y L₈ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo;

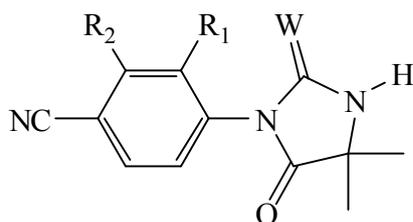
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la siguiente fórmula:



- 35 en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;
 en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;
 en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;
 en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre; y
 40 en la que L₅, L₆, L₇ y L₈ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se describe una composición farmacéutica que comprende un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en flúor y metilo;
 en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido,
 alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo; y
 en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre.

En otra forma de realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas tópicas o sistémicas que contienen a los compuestos de la invención junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, los compuestos de la invención, o las composiciones farmacéuticas que los contienen, son para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades cutáneas exacerbadas por andrógenos tales como acné, hirsutismo, seborrea, alopecia androgénica, calvicie masculina y similares.

En otra forma de realización, los compuestos de la invención, o las composiciones farmacéuticas que los contienen, son para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades sistémicas exacerbadas por andrógenos tales como cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, pubertad precoz, síndrome de ovario poliquístico, síndromes hiperandrogénicos y similares.

En otra forma de realización, los regímenes de tratamiento y prevención para enfermedades exacerbadas por andrógenos incluyen el uso de los compuestos descritos en el presente documento, como parte de una terapia de combinación que utiliza además otros compuestos activos seleccionados del grupo que consiste en inhibidor de la deshidrogenasa de los 17β-hidroxiesteroides del tipo 15, los inhibidores de la deshidrogenasa de los 17β-hidroxiesteroides del tipo 5, los inhibidores de la 5α-reductasa, los inhibidores de la 17α-hidroxilasa/17,20-liasa y otros inhibidores de la biosíntesis de andrógenos.

En otra forma de realización, los regímenes de tratamiento y prevención para enfermedades exacerbadas por andrógenos incluyen el uso de los compuestos descritos aquí y la orquiectomía o la administración de agonista o antagonista de LHRH.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención que tienen actividad antiandrogénica específica de tejido y actividad androgénica específica de tejido pueden usarse para tratar o reducir el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con la pérdida de estimulación androgénica.

Es otro objetivo proporcionar moduladores selectivos de los receptores de andrógenos, o composiciones farmacéuticas que los contienen, para su uso en el tratamiento (o reducción de la probabilidad de adquirir) enfermedades relacionadas con la pérdida de la estimulación androgénica, tales como atrofia y debilidad muscular, atrofia de la piel, pérdida ósea, osteoporosis, anemia, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, pérdida de energía, pérdida de bienestar, pérdida de libido, hipogonadismo masculino, sarcopenia, impotencia sexual, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, diabetes tipo 2 y acumulación de grasa abdominal.

Es otro objetivo proporcionar moduladores selectivos de los receptores de andrógenos, o composiciones farmacéuticas que los contienen, para su uso en el tratamiento o la reducción del riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con la pérdida de la estimulación androgénica, como atrofia y debilidad muscular, atrofia de la piel, pérdida ósea, osteoporosis, anemia, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, pérdida de energía, pérdida de bienestar, pérdida de libido, hipogonadismo masculino, sarcopenia, impotencia sexual, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, diabetes tipo 2 y acumulación de grasa abdominal.

En otro aspecto, los compuestos de la invención se usan en la fabricación de un medicamento que son útiles para tratar las enfermedades que se describen en la presente.

Es otro objetivo proporcionar compuestos farmacéuticos con buena biodisponibilidad sistémica.

Descripción breve de los dibujos

En la Figura 1 se muestra el efecto que presentó una concentración creciente de metiltrienolona (R1881), de testosterona (TESTO), de bicalutamida, de hidroxiflutamida (OH-FLU), de EM-9150 o de EM-9156 sobre la unión entre [³H]R1881 y los receptores de andrógenos humanos. La incubación se realizó con [³H]R1881 4 nM, a 0-4 °C durante 16 h, en presencia o ausencia de los compuestos no marcados en las concentraciones indicadas.

En la Figura 2 se representa el efecto que presentó una concentración creciente de metiltrienolona (R1881), de

testosterona (TESTO), de bicalutamida, de hidroxiflutamida (OH-FLU), de EM-9150 o de EM-9156 sobre la unión entre [³H]R1881 y los receptores de andrógenos en próstatas de rata. La incubación se realizó con [³H]R1881 4 nM, a 0-4 °C durante 16 h, en presencia o ausencia de los compuestos no marcados en las concentraciones indicadas.

5 En la Figura 3 se representa el efecto que presentó una concentración creciente de hidroxiflutamida (OH-FLU), de bicalutamida, de EM-9150 o de EM-9156 sobre la proliferación basal o estimulada con dihidrotestosterona (DHT; 0,3 nM) de las células mamarias de Shionogi sensibles a los andrógenos en un cultivo. Veinticuatro horas después de realizar una siembra en una densidad inicial de 2×10^4 células/2 cm², las células se expusieron durante 10 días a los compuestos en las concentraciones indicadas. Los medios se cambiaron a intervalos de 2 o 3 días. Los resultados se expresan como la media \pm el SEM de placas por triplicado. Cuando el SEM se superpone con el símbolo usado, solamente se provee el símbolo.

10 En la Figura 4 se representa el efecto que presentó una concentración creciente de bicalutamida, de EM-9150 o de EM-9156 sobre el nivel basal o estimulado con R1881 (1,0 nM) del antígeno prostático específico (PSA), que se determinó en un medio de cultivo apropiado después de un período de incubación de 72 h con células de cáncer de próstata humano LNCaP. Los resultados se expresan como la media \pm el SEM de placas por duplicado. Cuando el SEM se superpone con el símbolo usado, solamente se provee el símbolo.

15 En la Figura 5 se representa el nivel de EM-9150 y de dos de sus metabolitos (EM-9156 y EM-9260) que se obtuvo en el plasma después de una única administración oral de 20 mg/kg de EM-9150 en ratas macho con una edad de 8 semanas. La concentración en el plasma, que se determinó por medio de una CL-EM/EM, se expresa como la media \pm el SEM de 3 animales por grupo, y fue usada para calcular el área bajo la curva (AUC_{0-24h}).

20 En la Figura 6 se representa el efecto que presentó un tratamiento diario que se prolongó durante 7 días, en el que se emplearon dosis crecientes (entre 0,03 y 3 mg/rata: aproximadamente entre 0,3 y 30 mg/kg) de flutamida (FLU), de bicalutamida o de EM-9150, sobre el peso de la porción ventral de la próstata de ratas macho inmaduras castradas (CX) en las que se habían introducido implantes con DHT. Los resultados se expresan como la media \pm el SEM de 5 animales por grupo. El valor de la inhibición del peso de la próstata en presencia de una estimulación con DHT se expresa como un porcentaje. Los compuestos se administraron en forma de suspensiones en metilcelulosa acuosa al 0,4 %.

25 En la Figura 7 se representa el efecto que presentó un tratamiento diario que se prolongó durante 7 días, en el que se aplicaron 0,3 o 3 mg/rata (aproximadamente 3 o 30 mg/kg) de bicalutamida, de EM-9150 o de EM-9156, sobre el peso de la porción ventral de la próstata de ratas macho inmaduras castradas (CX), que tuvo por objeto verificar la ausencia de actividad androgénica. Los resultados se expresan como la media \pm el SEM (n=5). Los compuestos se administraron en forma de suspensiones en metilcelulosa acuosa al 0,4 %.

30 En la Figura 8 se representa el efecto que presentó un tratamiento diario que se prolongó durante 7 días, en el que se aplicaron 0,1 mg/rata o 0,5 mg/rata de EM-9251, sobre el peso de la porción ventral de la próstata, la vesícula seminal y el músculo bulbocavernoso de ratas macho inmaduras intactas, castradas o castradas con implantes con DHT. Los resultados se expresan como la media \pm el SEM de 3 animales por grupo.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

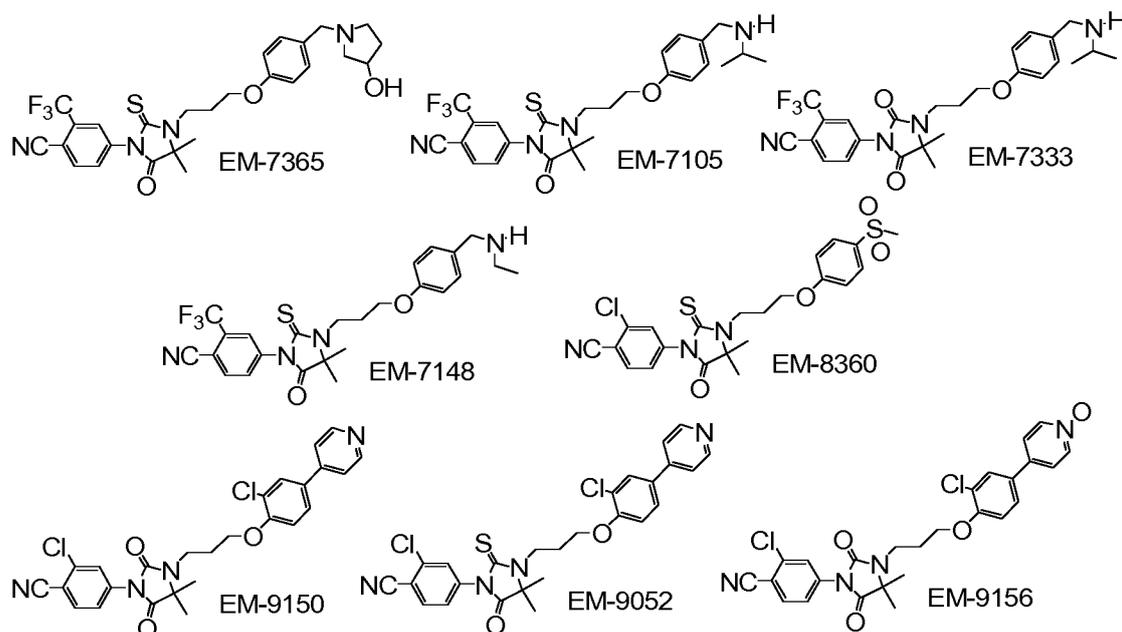
35 Los compuestos de la invención han sido diseñados especialmente para impedir el reposicionamiento de la hélice 12 que se encuentra hacia el extremo carboxilo de los receptores de andrógenos, de modo tal de bloquear la función de transactivación dependiente del ligando (AF-2), que se origina en el dominio donde tiene lugar la unión al ligando (ARLBD). Este concepto fue desarrollado con el fin de obtener una nueva clase de antiandrógenos, y fue posible merced a la caracterización de la estructura que presenta el dominio donde tiene lugar la unión al ligando de los receptores de andrógenos humanos (hARLBD) cuando éstos forman un complejo con el agonista EM-5744, un derivado la 5 α -dihidrotestosterona que comprende una cadena en la posición 18 (-CH₂OCH₂-3,5-F₂-Ph) (Cantín y col., 2007), de los derivados esteroideos antagonistas que comprenden una cadena en la posición 18 (WO 2005/066194) y de los derivados no esteroideos antagonistas (WO 2006/133567) que imitan los derivados esteroideos que se describen en WO 2005/066194.

La presente invención es una mejora de los compuestos de WO 2006/133567, en los que se han reemplazado las aminas secundarias y terciarias, los sulfóxidos y otras funciones en los extremos por un resto de piridilo.

40 En la siguiente Tabla se muestra una comparación de la actividad biológica de los compuestos preferidos en la publicación de solicitud de patente mundial WO 2006/133567 con los compuestos preferidos de la presente solicitud (es decir, EM-9150). La Tabla 1 muestra datos *in vitro* que incluyen la unión a receptores de andrógenos humanos y de rata y la actividad antiandrogénica en células Shionogi de carcinoma mamario de ratón y células LNCaP de carcinoma prostático humano. La Tabla 1 también muestra datos *in vivo* que incluyen actividad antagonista en la próstata ventral en la rata inmadura. Las explicaciones detalladas sobre cómo se recopilaron e informaron los datos siguen la Tabla.

Nombre	<i>In vitro</i>				<i>In vivo</i>	
	Unión a los receptores de andrógenos humanos	Unión a los receptores de andrógenos de rata	Actividad antiandrogénica en células de Shionogi	Actividad antiandrogénica en células LNCaP (PSA)	Ratas inmaduras CX + DHT Actividad antagónica sobre la porción ventral de la próstata	
	RBA (%) R1881 = 100	RBA (%) R1881 = 100	CI ₅₀ (nM)	% de inhibición, 10 ⁻⁷ M	% de inhibición, 0,1 mg/rata/po	% de inhibición, 0,5 mg/rata/po
1	2	3	4	5	6	7
EM-7365	24	ND	6,0	ND	ND	22
EM-7105	41 ± 30 (n=5)	3,9	9,4 ± 3,2 (n=4)	26	20 ± 7	51
EM-7333	~0,3	ND	139	ND	ND	33 (s.c.)
EM-7148	11 ± 1 (n=2)	ND	9,2 ± 3,0 (n=2)	33	ND	58 (s.c.)
EM-8360	18	ND	7,1	46	ND	56 ± 1
EM-9150	74 ± 19 (n=6)	6,5	13 ± 3 (n=5)	~57	30 ± 7 (n=3)	55 ± 5
EM-9052	2010 ± 640 (n=2)	ND	61 ^a	26	21 ± 5	59 ± 0
EM-9156	17 ± 4 (n=8)	5,3	14 ± 3 (n=7)	~50	27 ± 3 (n=5)	ND

^a31 % de estimulación sobre la proliferación basal de las células de Shionogi en una concentración de 10⁻⁷ M
 ND = no determinado
 s.c. = vía subcutánea



Leyendas de la Tabla 1:

En la columna 1, se indica el nombre de laboratorio de los antiandrógenos.

La columna 2, representa la afinidad de unión relativa (RBA) de los antiandrógenos, expresada como un porcentaje (%), por los receptores de andrógenos humanos en las células transfectadas, con relación a R1881, que fue calculada con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de RBA} = 100 \times \text{CI}_{50} \text{ de R1881} / \text{CI}_{50} \text{ del compuesto}$$

Se prefieren los valores más elevados.

La columna 3, representa la afinidad de unión relativa (RBA) de los antiandrógenos, expresada como un porcentaje (%), por los receptores de andrógenos en el citosol de la próstata de las ratas, con relación a R1881, que fue calculada con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de RBA} = 100 \times \text{CI}_{50} \text{ de R1881} / \text{CI}_{50} \text{ del compuesto}$$

Se prefieren los valores más elevados.

La columna 4, representa la dosis (expresada en nM) que da como resultado una inhibición de 50 % (CI₅₀) sobre la cantidad de células de carcinoma mamario de ratón de Shionogi estimuladas con DHT. Se prefieren los valores más bajos.

La columna 5, representa el % de inhibición del nivel del PSA que se obtuvo con los compuestos en una concentración de 10⁻⁷ M en las células de carcinoma de próstata humano LNCaP que fueron estimuladas con R1881. Se prefieren los valores más elevados.

La columna 6, representa el % de eficacia antiandrogénica oral en la próstata de las ratas que se obtuvo con una dosis de 0,1 mg/animal, expresado como el porcentaje de inhibición.

El porcentaje de inhibición (% de inhibición) se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100.$$

W es el peso de la próstata.

Se prefieren los valores más elevados.

La columna 7, representa el % de eficacia antiandrogénica oral en la próstata de las ratas que se obtuvo con una dosis de 0,5 mg/animal, expresado como el porcentaje de inhibición.

El porcentaje de inhibición (% de inhibición) se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100.$$

W es el peso de la próstata.

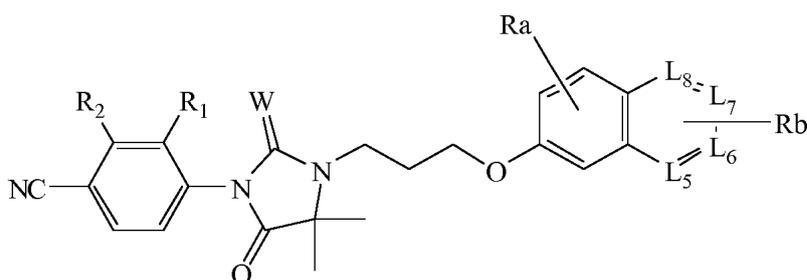
Se prefieren los valores más elevados.

Los compuestos preferidos de la Publicación de la Solicitud de Patente Mundial WO 2006/133567 son EM-7365, EM-7105, EM-7148 y EM-8360 y uno de los compuestos preferidos de la presente solicitud (EM-9150), tal como se lo presenta. En la Tabla 1 se provee información acerca de EM-9156, que es un metabolito activo conocido de EM-9150. Vale destacar que los compuestos EM-7365, EM-7105, EM-7148 y EM-8360 son derivados del tipo de la tiohidantoína (resto D en WO 2006/133567), mientras EM-9150 es un derivado del tipo de la hidantoína. Sobre la base de los resultados que se obtuvieron, particularmente en los análisis *in vitro*, fue posible concluir que hay algunas diferencias importantes entre los derivados del tipo de la hidantoína y los derivados del tipo de la tiohidantoína. Con el fin de realizar la mejor comparación posible entre los dos grupos de compuestos provenientes de las solicitudes que se han citado, en la Tabla 1 también se provee información acerca de algunos derivados del tipo de la hidantoína y de algunos derivados del tipo de la tiohidantoína. En este contexto, en la Tabla 1 se provee información acerca de EM-7133, que es un derivado del tipo de la hidantoína que corresponde a EM-7105, que es un derivado del tipo de la tiohidantoína. Del mismo modo, en la Tabla 1 se provee información acerca de EM-9052, que es un derivado del tipo de la tiohidantoína que corresponde a EM-9150, que es un derivado del tipo de la hidantoína. No hay compuestos equivalentes disponibles para los otros compuestos que se proveen en la Tabla. A continuación, se detallan las observaciones principales que se realizaron sobre la base de comparación de la actividad biológica de EM-7365, de EM-7105, de EM-7148 y de EM-8360 con la de EM-9150: a) en una dosis de 0,5 mg, EM-9150 presenta una actividad *in vivo* equivalente a la de EM-7105, la de EM-7148 y la de EM-8360 (aunque algo menor), en función del porcentaje de inhibición del peso de la próstata de las ratas que se detalla en la columna 7 (es decir, 22 % para EM-7365, en comparación con 51 % para EM-7105, 58 % para EM-7148, 56 % para EM-8360 y 55 % para EM-9150); b) EM-9150 presenta una afinidad por los receptores de andrógenos que es superior a la de EM-7365, la de EM-7105, la de EM-7148 y la de EM-8360 (columna 2, RBA: 74 en comparación con 24, 41, 11 y 18, respectivamente); c) EM-9150 presenta una afinidad por los receptores de andrógenos de rata que es superior a la de EM-7105 (columna 3, RBA: 6,5 en comparación con 3,9); d) EM-9150 presenta una actividad antiproliferativa sobre las células de carcinoma de mama de ratón de Shionogi estimuladas con DHT que es comparable a la de EM-7365, la de EM-7105, la de EM-7148 y la de EM-8360, y que probablemente no difiere de manera significativa (columna 4, CI₅₀, nM: 13 en comparación con 6,0, 9,4, 9,2 y 7,1, respectivamente); y e) EM-

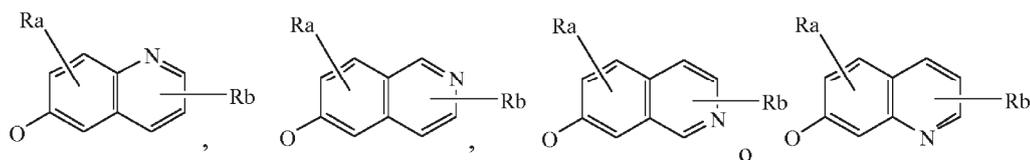
9150 presenta una potencia sobre el nivel del PSA en una concentración de 10^{-7} M en las células de carcinoma de próstata humano LNCaP estimuladas con R1881 que es superior a la de EM-7105, la de EM-7148 y la de EM-8360 (columna 5, porcentajes de inhibición: 57 en comparación con 26, 33 y 46, respectivamente). En particular, vale destacar que EM-9150 presenta una de las afinidades más elevadas por los receptores de andrógenos humanos entre los derivados del tipo de la hidantoína que se detallan en la presente solicitud (EM-9150, RBA = 74) y en la Publicación de la Solicitud de Patente Mundial WO 2006/133567 (EM-7334 y EM-7612, RBA = 0,5). La diferencia más importante entre los derivados del tipo de la tiohidantoína y los derivados del tipo de la hidantoína equivalentes (por ejemplo, EM-9052 en comparación con EM-9150 o EM-7105 en comparación con EM-7333) es su afinidad por los receptores de andrógenos (RBA(hAR)). De hecho, EM-9052 puede unirse a los receptores de andrógenos humanos con una afinidad 27 veces superior a la que presenta EM-9150 (RBA: 2010 en comparación con 74), mientras que EM-7105 puede unirse humanos con una afinidad 140 veces superior a la que presenta EM-7333 (RBA: 41 en comparación con aproximadamente 0,3). Aunque no hay información disponible acerca de la afinidad por los receptores de andrógenos que presentan todos los derivados del tipo de la hidantoína que corresponden a los derivados del tipo de la tiohidantoína que se mencionan en WO 2006/133567, se estima que no debería haber valores superiores a 5-10, por lo que su afinidad sería mucho menor que la de EM-9150 (RBA = 74). También se ha observado que los derivados del tipo de la tiohidantoína podrían ser transformados *in vivo* en derivados del tipo de la hidantoína, por lo que puede inferirse que la actividad *in vitro* de los compuestos EM-7365, EM-7105, EM-7148 y EM-8360 sería menor que la esperada en el contexto de una administración *in vivo*. EM-9156, un metabolito activo de EM-9150, se caracteriza por una actividad biológica similar a la de EM-9150. En conclusión, EM-9150 presenta una RBA por los receptores de andrógenos que es mayor que la de los derivados del tipo de la tiohidantoína que se describen en la Tabla 1 de WO 2006/133567 (EM-7365, EM-7105, EM-7148 y EM-8360). De hecho, la RBA(hAR) de EM-9150 es entre 1,8 y 6,7 veces mayor que la de los derivados del tipo de la tiohidantoína que se describen. La inhibición del nivel del PSA en las células LNCaP humanas por parte de EM-9150 es 2 o más veces mayor que la que puede obtenerse con los derivados del tipo de la tiohidantoína. En función de estas observaciones, y especialmente sobre la base de la mayor afinidad de unión por los receptores de andrógenos humanos, puede anticiparse que EM-9150 presentará una actividad en los seres humanos *in vivo* que será superior a la de los mejores derivados del tipo de la tiohidantoína que se describen en WO 2006/133567, incluso cuando su actividad antagonista en ratas hubiera sido similar.

Cuando se llevó a cabo una comparación de la misma índole entre los mejores moduladores selectivos de los receptores de andrógenos de la invención (véase la Tabla 4) y los mejores moduladores selectivos de los receptores de andrógenos de WO 2006/133567 (véase la Tabla 3), también fue posible demostrar la superioridad de los compuestos de la invención sobre los que se describen en WO 2006/133567.

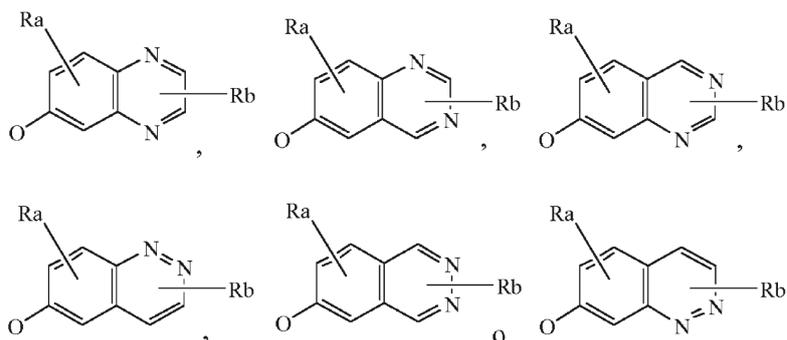
La presente invención abarca derivados del tipo de la quinolina o de la isoquinolina en los que se ha sustituido el resto de fenilpiridina. Los restos de quinolina o de isoquinolina toman la forma de anillos condensados que comprenden restos de fenilpiridina. De la misma manera, los restos de quinoxalina son anillos condensados que comprenden restos de fenilpirazina, los restos de quinazolina son anillos condensados que comprenden restos de fenilpirimidina y los restos de cinolina y de ftalazina son anillos condensados que comprenden restos de fenilpiridazina. La porción derecha preferida de



40 consiste en



o el óxido de nitrógeno correspondiente cuando uno de los grupos L₅, L₆, L₇ o L₈ es un átomo de nitrógeno o un óxido de nitrógeno, o



o el óxido de nitrógeno correspondiente cuando uno de los grupos L_5 , L_6 , L_7 o L_8 es un nitrógeno o un óxido de nitrógeno.

- 5 Se prefiere que m sea 0, en el que n sea 3, en el que J sea un átomo de oxígeno, en el que G_1 , G_8 y G_{10} sean átomos de carbono o grupos metino, en el que Y sea un enlace directo, en el que J e Y se encuentren en una relación para y en el que G_6 , G_7 o G_9 sean átomos de nitrógeno u óxidos de nitrógeno.

Se prefiere que R_1 sea un hidrógeno o un metilo.

Se prefiere que R_2 sea un flúor, cloro o trifluorometilo.

Se prefiere que R_3 sea un nitrilo.

- 10 Se prefiere que R_4 y R_5 sean de hidrógeno.

Se prefiere que R_6 y R_7 sean metilo.

Se prefiere que m sea 0.

Se prefiere que W sea un oxígeno o azufre.

Se prefiere que n sea 3.

- 15 Se prefiere que J sea un oxígeno.

Se prefiere que G_1 , G_2 , G_3 , G_4 , G_5 , G_8 y G_{10} sean independientemente carbono o metino.

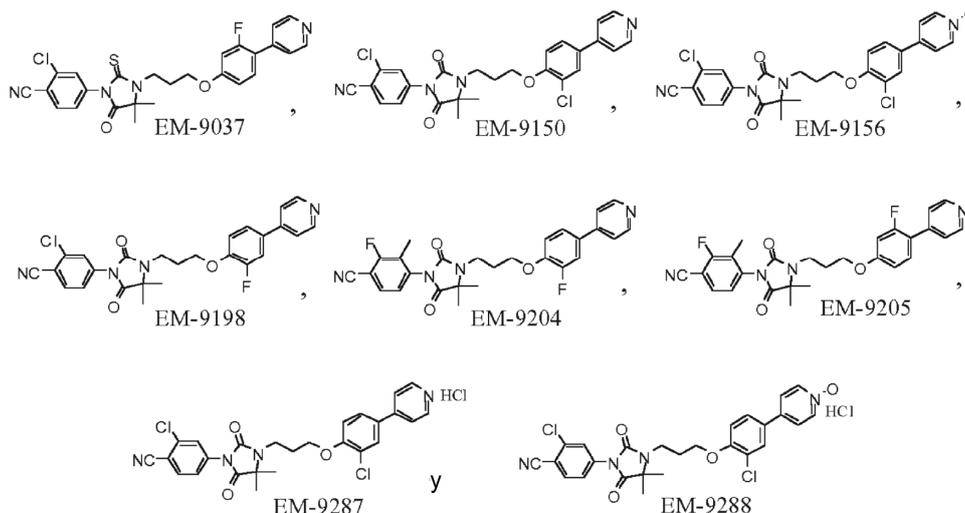
Se prefiere que G_6 , G_7 y G_9 sean independientemente nitrógeno, óxidos de nitrógeno, carbono o metino.

Se prefiere que Ra y Rb sean independientemente hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, metilo o nitrilo.

Se prefiere que Y sea un enlace directo y que se encuentre en una relación para con J.

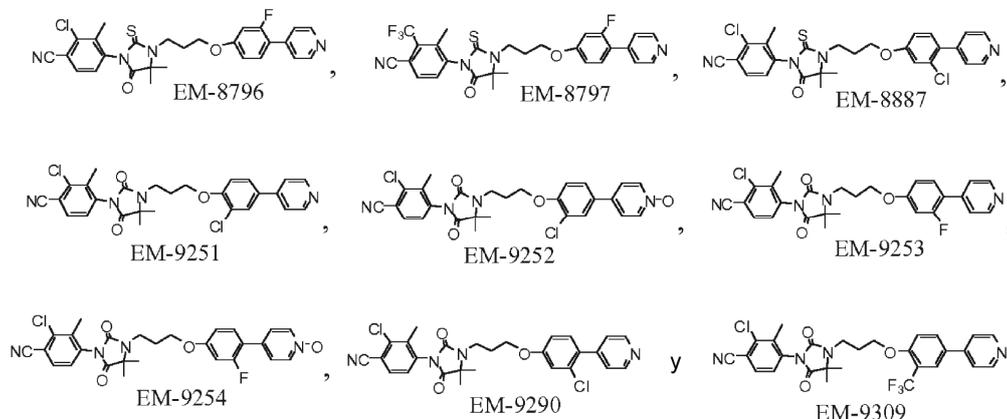
- 20 En formas de realización preferidas, dos o preferentemente más de las preferencias del presente documento se usan en combinación.

En particular, se prefieren aquellos antiandrógenos que tienen una estructura molecular que se selecciona del grupo que se detalla a continuación, y las composiciones farmacéuticas que los comprenden.



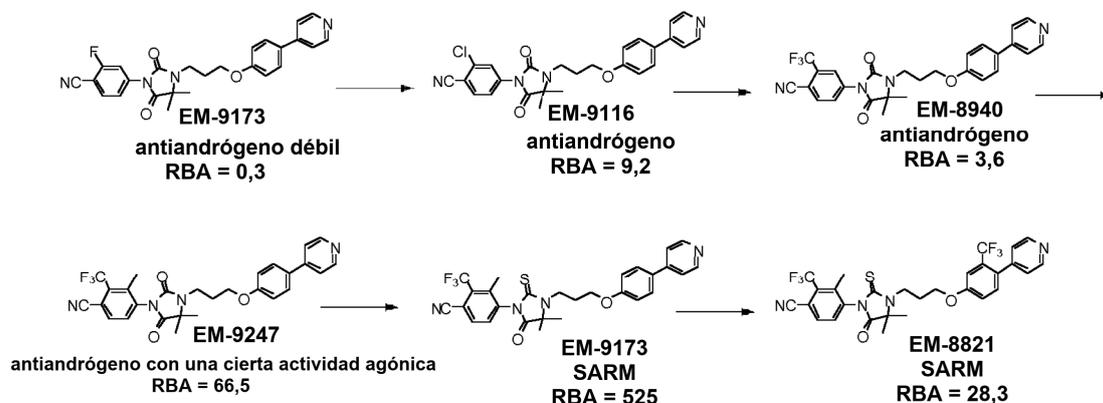
- Además de los compuestos preferidos (Tabla 3), se representan las propiedades biológicas de EM-9150 y de su metabolito EM-9156 en las Figuras 1-7. En resumen, por medio de estudios preclínicos en los que se analizó el desplazamiento de los andrógenos del tipo de la metiltienolona (R1881) que son estables ante el metabolismo de los AR humanos, se demostró que EM-9150 fue 247 veces más potente que la bicalutamida (casodex, CAS) y 352 veces más potente que la OH-flutamida (OH-FLU), el metabolito activo de la flutamida (FLU), mientras que EM-9156 fue 57 veces más potente que la bicalutamida y 81 veces más potente que la OH-flutamida (a modo de ejemplo, véase la Figura 1). En el análisis con AR de rata, EM-9150 fue 32 veces más potente que la bicalutamida y 65 veces más potente que la OH-flutamida, mientras que EM-9156 fue 27 veces más potente que la bicalutamida y 53 veces más potente que la OH-flutamida (Figura 2). En el contexto de la reversión de la proliferación estimulada con DHT de las células de carcinoma de ratón de Shionogi que son sensibles a los andrógenos, EM-9150 fue 5,2 veces más potente que la OH-flutamida y 14,6 veces más potente que la bicalutamida, mientras que EM-9156 fue 4,5 veces más potente que la OH-flutamida y 12,7 veces más potente que la bicalutamida, y no se observó estimulación alguna sobre el nivel de proliferación basal de las células en una concentración de 10^{-7} M (a modo de ejemplo, véase la Figura 3). En el contexto del bloqueo de la secreción del PSA estimulada por R1881 en la línea de células de carcinoma de próstata humano LNCaP, EM-9150 fue 9,2 veces más potente que la bicalutamida y EM-9156 fue 11,0 veces más potente que la bicalutamida, y tampoco se observó estimulación alguna sobre el nivel de proliferación basal de las células en una concentración de 10^{-7} M (Figura 4). Después de realizar una única administración oral de 20 mg de EM-9150/kg en ratas macho, el valor del AUC_{0-24h} correspondiente al nivel basal en el plasma de EM-9150 fue de 123 ng·h/ml, el correspondiente a EM-9156 fue de 1708 ng·h/ml y el correspondiente a EM-9260 fue de 14931 (Figura 5). Después de aplicar una dosificación oral diaria en un período de 7 días, EM-9150 y EM-9156 no presentaron actividad agónica alguna sobre el peso de la porción ventral de la próstata en las ratas inmaduras castradas (Figura 7), mientras que su actividad antagonista en las ratas castradas inmaduras que fueron tratadas con DHT fue comparable a la de la bicalutamida y la de la flutamida (a modo de ejemplo, véase la Figura 6).
- En determinadas circunstancias (por ejemplo, en presencia de concentraciones específicas), los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden resultar androgénicos y pueden ser usados de acuerdo con la invención, en el contexto de la prevención o el tratamiento de aquellas enfermedades que pueden beneficiarse con los andrógenos, como es el caso de la atrofia y la debilidad muscular, la acumulación de grasa abdominal, la atrofia de la piel, la anemia, la pérdida de hueso, la osteoporosis, la anemia, la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2, la pérdida de energía, la pérdida de bienestar, la pérdida de libido, el hipogonadismo masculino, la sarcopenia, la impotencia sexual, la disfunción eréctil o la disfunción sexual femenina. El fundamento de la utilidad de los andrógenos en el tratamiento de las enfermedades que se mencionaron con anterioridad se detalla en las publicaciones de Negro-Vilar, 1999 (en el contexto de la atrofia y la debilidad muscular, la osteoporosis, la anemia, las enfermedades cardiovasculares, el hipogonadismo masculino, la pérdida de libido y la acumulación de grasa abdominal), Liu y col., 2003 (en el contexto de las enfermedades cardiovasculares, la acumulación de grasa abdominal, la aterosclerosis, la diabetes tipo 2, la pérdida de libido y la disfunción eréctil), Labrie 2004, (en el contexto de la atrofia y la debilidad muscular, la pérdida de hueso, la osteoporosis, la acumulación de grasa abdominal, la atrofia de la piel, la pérdida de energía, la pérdida de bienestar, la pérdida de libido y la diabetes tipo 2), Labrie y col., 2014 (en el contexto de la atrofia y la debilidad muscular y la disfunción sexual femenina), Labrie y col., 2009 (en el contexto de la atrofia y la debilidad muscular, la acumulación de grasa abdominal, la pérdida de masa ósea, la diabetes tipo 2, la pérdida de libido y la disfunción sexual femenina), Pelletier y col., 2012 y 2013 (en el contexto de la disfunción sexual femenina), Bhasin y col., 2011 (en el contexto de la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2, la sarcopenia y la disfunción eréctil), y Aucoin y col. 2006 (en el contexto de pérdida de libido, la impotencia sexual y la disfunción eréctil).
- En particular, se prefieren aquellos moduladores selectivos de los receptores de andrógenos que presentan una

estructura molecular que se selecciona del grupo que se representa a continuación, así como las composiciones farmacéuticas que los comprenden.



Además de los compuestos preferidos (Tabla 4), se representa una de las propiedades biológicas de EM-9251 en la Figura 8. Por medio de estudios preclínicos *in vivo*, se ha demostrado que EM-9251, después de administrárselo a ratas inmaduras castradas por vía oral durante 7 días, presentó actividad agónica/antagónica mixta sobre la próstata y sobre la vesícula seminal y actividad agónica sobre el músculo bulbocavernoso. Sin embargo, en las ratas inmaduras intactas, presentó actividad antagónica sobre la próstata y sobre la vesícula seminal y actividad agónica sobre el músculo bulbocavernoso.

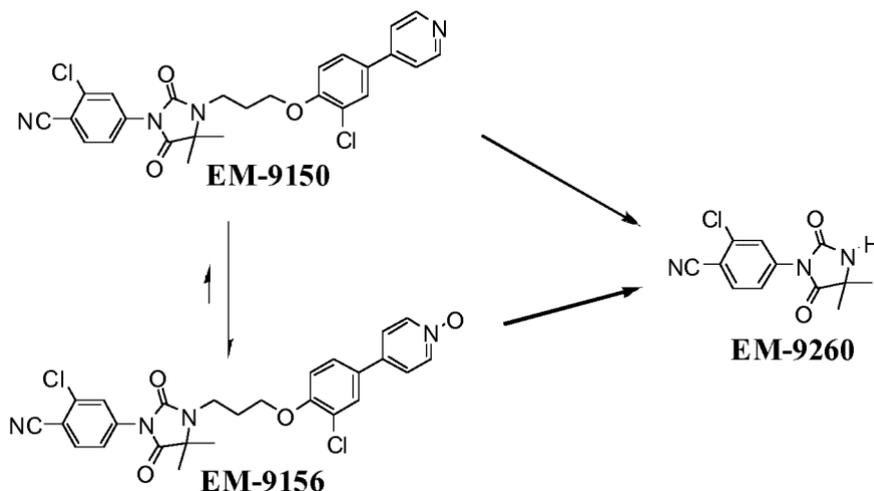
En el transcurso del programa de desarrollo de antiandrógenos que se ha puesto en práctica, y más específicamente en el contexto del desarrollo de los derivados del tipo de la hidantoína o de la tiohidantoína que comprendieron cadenas de fenilpiridilo, se han descubierto compuestos que presentan características propias de los SARM (se los describe en la presente). A partir de un antiandrógeno puro, se observó que un pequeño incremento en el tamaño de la molécula de izquierda a derecha puede dar como resultado un SARM. Los sustituyentes preferidos en estos compuestos son R₁, R₂, W, Ra y Rb (véanse las fórmulas en los párrafos [0015]-[0018]). A modo de ejemplo, cuando se reemplazó R₂ por un grupo más grande en el antiandrógeno débil EM-9173, fue posible obtener EM-9116 y EM-8940, que son antiandrógenos superiores, ya que presentan una afinidad mayor por los receptores de andrógenos (el cambio de F por Cl dio como resultado EM-9116, mientras que el cambio de Cl por CF₃ dio como resultado EM-8940). Por otro lado, cuando se introdujo un grupo metilo en la posición R¹, se obtuvo EM-9247, que es un antiandrógeno que presenta una cierta actividad agónica. Más aun, cuando se sustituyó un átomo de oxígeno por un átomo de azufre en la posición W (EM-8691), fue posible obtener un SARM potente, con una afinidad alta por los receptores de andrógenos. Por último, mediante la introducción de un grupo trifluorometilo en la posición Ra (EM-8821), fue posible obtener un SARM más débil, caracterizado por una afinidad menor. En contraste con el trabajo análogo que se había llevado a cabo con antiandrógenos esteroidales (WO 2008/124922), no se obtuvieron andrógenos cuando se incrementó el tamaño de los sustituyentes. Como consecuencia, no es sencillo realizar buenas predicciones sobre la actividad biológica de los compuestos de esta familia, incluso cuando puedan observarse determinadas tendencias.



Se ha estudiado el metabolismo de algunos de los compuestos que se detallan en las Tablas 3-5 (véase el esquema 1). A modo de ejemplo, cuando EM-9150 se administró por vía oral en ratas, fue posible hallar EM-9156 en la circulación. Esta transformación fue el resultado de la oxidación del resto de piridilo, que dio como resultado un resto de N-óxido de piridilo. Aunque fue posible observar el procedimiento inverso, es decir, la reducción de EM-9156 para

5 obtener EM-9150, aquél no se vio favorecido en comparación con la oxidación de EM-9150 que dio como resultado EM-9156. Por otra parte, EM-9150 y EM-9156 fueron sometidos a una N-desalquilación para obtener EM-9260, el derivado del tipo del 4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinilo (la hidantoína) correspondiente. En la Figura 5 se representa la concentración de EM-9150, de EM-9156 y de EM-9260 en el plasma de 3 ratas a las que se les administraron 20 mg/kg de EM-9150 por vía oral durante 24 horas. En función de estos resultados, fue posible calcular un valor del AUC_{0-24h} de 123 ng·h/ml para EM-9150, de 1708 ng·h/ml para EM-9156 y de 14931 ng·h/ml para EM-9260. En este contexto, los resultados que se obtuvieron con EM-9150 *in vivo* deben interpretarse como la suma de la acción de tres componentes, EM-9150 y sus dos metabolitos, EM-9156 y EM-9260.

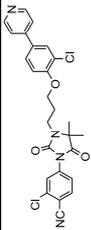
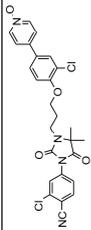
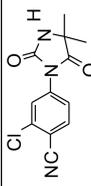
Esquema 1

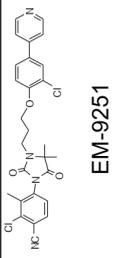
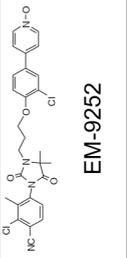
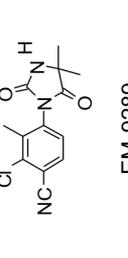


15 En la Tabla 2 se resumen las características biológicas de los compuestos EM-9150, EM-9156 y EM-9260, además de las de un grupo de otros tres compuestos que actúan a través de la misma vía metabólica, EM-9251, EM-9252 y EM-9289. De acuerdo con la Tabla 2, los compuestos del primer grupo (EM-9150, EM-9156 y EM-9260) actuaron como antiandrógenos en los modelos que se analizaron (presentaron actividad antiandrogénica en las células de Shionogi *in vitro* (columna 2), presentaron actividad antiandrogénica en la próstata, la vesícula seminal y el músculo bulbocavernoso de las ratas *in vivo* (columnas 4-6) y carecieron de actividad androgénica en la próstata, la vesícula seminal y el músculo bulbocavernoso de las ratas *in vivo* (columnas 7-9)). Por otra parte, los compuestos del segundo grupo (EM-9251, EM-9252 y EM-9289) actuaron como moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM) en los modelos que se analizaron (presentaron una actividad mixta en las células de Shionogi *in vitro* (columna 2), presentaron una actividad mixta en la próstata y la vesícula seminal de las ratas *in vivo* (columnas 4, 5, 7 y 8) y presentaron actividad androgénica en el músculo bulbocavernoso de las ratas *in vivo* (columnas 6 y 9)).

20

Tabla 2

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonónica			CX Actividad agónica		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Testosterona		11,1 ± 0,3 (n=269)	ND	ND	ND	99 (s.c.)	115 (s.c.)	171 (s.c.)
 EM-9150	13 ± 3 (n=5)	74 ± 19 (n=6)	55	92	67	0	0	1
 EM-9156	15 ± 3 (n=7)	17 ± 4 (n=8)	55 (0,3 mg/rata)	89 (0,3 mg/rata)	57 (0,3 mg/rata)	1	0	5
 EM-9260	~100	~0,1	71	96	84	0	2	4

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonónica			CX Actividad agónica		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	0,5 mg/rata/po % de inhibición		0,1 mg/rata/po % de estimulación			
			Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-9251	67,7 ^a	253	45	26	-46	41 ± 2 (n=2)	27 ± 1 (n=2)	119 ± 24 (n=2)
 EM-9252	>100 ^a	96,3	40	35	-101	46 ± 5 (n=2)	29 ± 5 (n=2)	105 ± 9 (n=2)
 EM-9289	~1000 ^a	1,0	47	50	-66	50 ± 6 (n=2)	38 ± 5 (n=2)	138 ± 15 (n=2)
^a Estos compuestos estimulan la proliferación basal de las células de Shionogi en una concentración de 10 ⁻⁷ M. ND = no determinado. s.c. = vía subcutánea								

Leyenda de la Tabla 2

En la columna 1, se indica la estructura molecular y el nombre de laboratorio de los antiandrógenos o de los SARM.

5 La columna 2, representa la dosis (expresada en nM) que da como resultado una inhibición de 50 % (CI₅₀) sobre la cantidad de células de carcinoma mamario de ratón de Shionogi estimuladas con DHT. Se prefieren los valores más bajos.

La columna 3, representa la afinidad de unión relativa (RBA) de los antiandrógenos o de los SARM, expresada como un porcentaje (%), por los receptores de andrógenos humanos en las células transfectadas, con relación a R1881, que fue calculada con la fórmula que se detalla a continuación:

10
$$\% \text{ de RBA} = 100 \times \text{CI}_{50} \text{ de R1881} / \text{CI}_{50} \text{ del compuesto}$$

Se prefieren los valores más elevados.

La columna 4, representa el % de eficacia antiandrogénica en la próstata de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.

El porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

15
$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100.$$

W es el peso de la próstata.

Se prefieren los valores más elevados.

20 La columna 5, representa el % de eficacia antiandrogénica en la vesícula seminal de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.

El porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100.$$

W es el peso de la vesícula seminal.

25 Se prefieren los valores más elevados.

La columna 6, representa el % de eficacia antiandrogénica en el músculo bulbocavernoso de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.

El porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

30
$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100.$$

W es el peso del músculo bulbocavernoso.

La columna 7, representa el % de eficacia antiandrogénica en la próstata de las ratas, expresado como el porcentaje de estimulación.

El porcentaje de estimulación se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

35
$$\% \text{ de estimulación} = [W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100.$$

W es el peso de la próstata.

Se prefieren los valores más bajos.

40 La columna 8, representa el % de eficacia antiandrogénica en la vesícula seminal de las ratas, expresado como el porcentaje de estimulación.

El porcentaje de estimulación se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de estimulación} = [W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100.$$

W es el peso de la vesícula seminal.

45 Se prefieren los valores más bajos.

La columna 9, representa el % de eficacia antiandrogénica en el músculo bulbocavernoso de las ratas, expresado como el porcentaje de estimulación.

El porcentaje de estimulación se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

50
$$\% \text{ de estimulación} = [W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100.$$

W es el peso del músculo bulbocavernoso.

Los antiandrógenos o los SARM de la invención preferentemente se formulan en combinación con diluyentes, excipientes o vehículos (incluyendo las cápsulas) farmacéuticamente aceptables, de modo tal de obtener

- composiciones farmacéuticas que comprenden concentraciones convencionales para los antiandrógenos de los antecedentes técnicos. Si se tiene en cuenta la potencia superior que presentan los compuestos de esta invención, el médico a cargo puede decidir modificar la concentración y/o la dosis con el fin de realizar un ajuste en función de la respuesta de cada paciente. Preferentemente, el médico a cargo, especialmente al principio del tratamiento, ha de monitorizar la respuesta y el nivel total del antiandrógeno o del SARM en el suero de cada paciente (en comparación con las concentraciones en el suero preferidas que se describirán más adelante) y ha de controlar la respuesta global del paciente ante el tratamiento, con el ajuste necesario de la dosis en presencia de anomalías en el metabolismo o de reacciones atípicas al tratamiento. Según se describirá con mayor detalle más adelante, los vehículos, los excipientes o los diluyentes pueden ser sólidos o líquidos. Cuando se prepara una composición que no ha de usarse de manera inmediata, suele incluirse un conservante conocido en la técnica (tal como el alcohol bencílico). Las nuevas composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse para tratar aquellas enfermedades que están relacionadas con los andrógenos o para reducir la probabilidad de contraerlas. Cuando se realiza una administración sistémica (por ejemplo, para el tratar el cáncer de próstata, la hiperplasia prostática benigna, la pubertad precoz, el síndrome del ovario poliquístico, las enfermedades relacionadas con la pérdida de estimulación androgénica (el hipogonadismo masculino, la disfunción sexual femenina, la disfunción eréctil y la sarcopenia) u otras enfermedades que no afectan principalmente a la piel), se emplean diluyentes o vehículos convencionales, conocidos en la técnica por ser farmacéuticamente aceptables en el contexto de un uso sistémico, como es el caso de la solución salina, el agua, el etanol acuoso o los aceites, entre otros. El vehículo suele ser una mezcla de ingredientes.
- En el contexto de una formulación para una aplicación sistémica, los antiandrógenos o los SARM pueden prepararse de modo tal que puedan administrarse de maneras convencionales, por ejemplo, por vía oral o por medio de una inyección. Un antiandrógeno puede administrarse, por ejemplo, por vía oral. Los compuestos de la presente invención pueden formularse con excipientes farmacéuticos convencionales, (por ejemplo, con lactosa secada por pulverización y estearato de magnesio), en forma de tabletas o cápsulas que pueden administrarse por vía oral. En el caso de las formas que han de ser administradas por vía oral, evidentemente es posible agregar sustancias útiles para mejorar el sabor. Cuando se desee elaborar cápsulas apropiadas para una ingestión oral, podrán emplearse cápsulas farmacéuticas conocidas en la técnica que hayan sido rellenas con los ingredientes activos de la invención, en presencia o ausencia de los diluyentes o los aditivos de otro tipo que se describen en la presente.
- Para obtener núcleos de tabletas o de grageas, el principio activo puede procesarse mezclándolo con sustancias portadoras sólidas en forma de polvos, tales como el citrato de sodio, el carbonato de calcio o el fosfato de dicalcio, y con aglutinantes como la polivinilpirrolidona, la gelatina o los derivados de la celulosa, para lo cual también pueden agregarse lubricantes como el estearato de magnesio, el lauril sulfato de sodio, el "Carbowax" o el polietilenglicol.
- En otras alternativas, pueden usarse cápsulas con tapones, que, por ejemplo, pueden ser cápsulas de gelatina dura, así como cápsulas cerradas de gelatina blanda que comprenden un suavizante o plastificante, tal como la glicerina. Las cápsulas con tapones preferentemente contienen la sustancia activa en una forma granulada, por ejemplo, en una mezcla con rellenos como la lactosa, la sacarosa, el manitol, los almidones, tales como el almidón de papa o la amilopectina, los derivados de la celulosa o los ácidos silícicos altamente dispersos. En las cápsulas de gelatina blandas, la sustancia activa preferentemente se disuelve o se suspende en líquidos apropiados, tales como los aceites vegetales o los polietilenglicoles líquidos.
- Puede recurrirse al uso de un sistema de administración seco como el que se describe en las Patentes de los EE. UU. n.º 3742951, 3797494 o 4568343.
- Como alternativa, el ingrediente activo puede colocarse en un parche transdérmico con una estructura conocida en la técnica, que, por ejemplo, puede ser como los que se describen en la Patente EP n.º 0279982.
- Cuando se desea obtener un efecto sistémico, también pueden usarse los disolventes o los dispositivos que se describen en las Patentes de los EE. UU. n.º 5064654, 5071644 o 5071657 para facilitar la penetración a través de la piel. En el contexto del tratamiento de las enfermedades sistémicas, debería modificarse el sitio donde se realiza la aplicación sobre la piel con el fin de evitar una concentración local excesiva de los antiandrógenos.
- En algunas formas de realización, los antiandrógenos de la invención se usan para tratar enfermedades en la piel que están relacionadas con los andrógenos, como es el caso del acné, la seborrea, el hirsutismo, la alopecia androgénica o la calvicie masculina. Cuando se los emplea para este propósito, los antiandrógenos preferentemente se administran por vía tópica, en combinación con un vehículo o un diluyente tópico convencional. Cuando se realiza una aplicación tópica, se prefiere que el diluyente o el vehículo no promuevan la penetración transdérmica de los ingredientes activos, de modo tal que no lleguen al torrente sanguíneo o a otros tejidos, donde pudieran provocar efectos sistémicos no deseados.
- Cuando el compuesto se administra en un vehículo o un diluyente cutáneo o tópico, el vehículo o el diluyente pueden seleccionarse entre aquellos que son conocidos en la cosmética y en la medicina, como es el caso de los geles, las cremas, las lociones, los ungüentos, los vehículos líquidos o no líquidos, los emulsionantes, los disolventes, los diluyentes líquidos y los otros vehículos semejantes que no tienen un efecto perjudicial sobre la piel o sobre otro tejido de los animales vivos. El vehículo o el diluyente generalmente son una mezcla de diversos

- ingredientes, lo que puede abarcar, sin limitaciones, los alcoholes líquidos, los glicoles líquidos, los polialquilenglicoles líquidos, el agua, las amidas líquidas, los ésteres líquidos, la lanolina líquida, las derivadas de la lanolina y los materiales semejantes. Los alcoholes incluyen los alcoholes monovalentes y los alcoholes polivalentes, como es el caso del etanol, el glicerol, el sorbitol, el isopropanol, el dietilenglicol, el propilenglicol, el etilenglicol, el hexilenglicol, el manitol o el metoxietanol. Los vehículos típicos también pueden abarcar los éteres, tales como el éter dietílico o el éter dipropílico, los metoxipolioxietilenos, las carboceras, los polietilengliceroles, los polioxietilenos o los sorbitoles. En general, un vehículo tópico incluye tanto agua como un alcohol, con el fin de maximizar la solubilidad hidrófila y lipófila, y, por ejemplo, puede tomar la forma de una mezcla de etanol o isopropanol con agua.
- Un vehículo tópico también puede incluir diversos ingredientes adicionales de uso habitual en los ungüentos y en las lociones, que han de resultar bien conocidos en la cosmética y en la medicina. A modo de ejemplo, puede haber fragancias, antioxidantes, perfumes, agentes gelificantes, agentes espesantes como la carboximetilcelulosa, agentes tensioactivos, estabilizadores, emolientes, agentes colorantes u otros agentes semejantes presentes.
- La concentración del ingrediente activo en un ungüento, en una crema, en un gel o en una loción típicamente es de aproximadamente entre 0,1 y 20 por ciento, preferentemente es de entre 0,5 y 5 por ciento, y lo más preferentemente es de 2 por ciento (en peso, con relación al peso total de la loción, de la crema, del gel o del ungüento). Dentro de los rangos preferidos, las concentraciones más elevadas posibilitan la obtención de una dosificación apropiada en el transcurso de la aplicación de la loción, del ungüento, del gel o de la crema, en una cantidad menor o con una frecuencia menor.
- En diversos ejemplos no limitativos más adelante, se describe la preparación de una loción y un gel típicos. Además de los vehículos que se mencionan, aquellos expertos en la materia han de poder seleccionar otros con el fin de adaptar la preparación a las necesidades dermatológicas específicas.
- Cuando los antiandrógenos o los SARM se administran de manera sistémica, la administración preferentemente se lleva a cabo por vía oral o parenteral. Naturalmente, cuando se desee que la acción tenga lugar en la piel, se preferirá una administración tópica.
- La concentración del antiandrógeno o el SARM activo varía de una manera conocida, en función del procedimiento con el que se efectúa administración de la composición farmacéutica. Una composición apropiada para una administración oral preferentemente incluye al menos un antiandrógeno, donde la concentración total de todos los antiandrógenos en la composición farmacéutica representa aproximadamente entre 1 % y 95 % de la composición (en peso), y preferentemente representa entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 %. Cuando se emplea una combinación de antiandrógenos, la dosis total de la suma de todos los antiandrógenos debe encontrarse dentro de los rangos de dosificación que se mencionaron con anterioridad. El nivel de un antiandrógeno en la sangre es un criterio preferido para determinar la dosificación apropiada, donde se tiene en cuenta la variación individual en la absorción y en el metabolismo.
- Cuando se realiza una preparación para una inyección parenteral, el antiandrógeno o el SARM preferentemente se añaden en una concentración de entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml (preferentemente de entre aproximadamente 2,5 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml).
- Cuando se desea obtener una actividad sistémica, solamente es necesario que el antiandrógeno o el SARM se administren en una forma y en una dosis apropiada para dar como resultado una concentración en el suero sanguíneo tal que se obtenga el nivel deseado. La concentración de un antiandrógeno en el suero normalmente debe mantenerse entre 0,1 y 1000 microgramos por litro, preferentemente entre 50 y 1000 microgramos por litro, y más preferentemente entre 50 y 500 microgramos por litro. La presencia de un nivel apropiado en el suero también puede determinarse en función de la respuesta del paciente ante la terapia.
- Para los pacientes típicos, la dosis de un antiandrógeno o de un SARM que es apropiada para obtener la concentración deseada en el suero es de entre 10 y 1500 miligramos del ingrediente activo por día cada 50 kg de peso corporal, en el contexto de una administración oral. Cuando la administración se basa en una inyección, se recomienda una dosis aproximada de entre 2 y 1000 mg por día cada 50 kg de peso corporal, preferentemente de entre 5 y 100 mg por día cada 50 kg de peso corporal.
- Para aplicar una loción tópica, un ungüento, un gel o una crema, es necesario frotarlos minuciosamente sobre la piel, de modo que no haya un exceso claramente visible, y preferentemente no debe lavarse la piel en la región tratada en un período de al menos 30 minutos. La cantidad aplicada en cada ocasión debe ser apropiada para proveer al menos 0,02 miligramos del antiandrógeno o del SARM por centímetro cuadrado (preferentemente entre 0,1 y 1 mg/cm²). Resulta deseable aplicar la composición tópica sobre la región que se desea tratar entre 1 y 6 veces al día, por ejemplo, 3 veces al día, a intervalos aproximadamente regulares.
- En algunas formas de realización de la invención, el antiandrógeno de la invención se emplea en combinación con otro ingrediente activo, como parte de una terapia combinada. Por ejemplo, uno de los antiandrógenos novedosos puede usarse en combinación con un inhibidor de la 5 α -reductasa, con un inhibidor de la deshidrogenasa de los 17 β -hidroxiesteroides del tipo 5 o 15 (un inhibidor de la deshidrogenasa reductasa de cadena corta de la próstata) o con un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17), que puede incorporarse en la misma composición

farmacéutica en la que se encuentra el antiandrógeno o puede administrarse por separado. Como consecuencia, una terapia combinada podría incluir un tratamiento con uno o más compuestos útiles para inhibir la producción de la dihidrotestosterona o de sus precursores. En algunas formas de realización preferidas de la invención, la composición farmacéutica tópica también incluye un inhibidor de la actividad de la 5 α -reductasa. Uno inhibidor de este tipo ("Propecia" o "Proscar") se encuentra disponible comercialmente en Merck Sharp & Dohme. Otro inhibidor, "Dutasteride", que es útil para inhibir las dos coenzimas de la 5 α -reductasa, también se encuentra disponible comercialmente en GlaxoSmithKline. Los inhibidores de la deshidrogenasa de los 17 β -hidroxiesteroides del tipo 5 (más particularmente el compuesto EM-1404) se describen en la publicación internacional WO 99/46279. EM-1791, un inhibidor de la deshidrogenasa de los 17 β -hidroxiesteroides del tipo 15, se describe en WO 2005/066194. Los inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17) se seleccionan del grupo que comprende el ketoconazol, el acetato de abiraterona, la galeterona (VN/124-1, TOK-001) y el orteronel (TAK-700).

5 Cuando se emplean inhibidores de la 5-alfa-reductasa en terapias combinadas, de acuerdo con la invención que se describe en la presente, la dosis oral preferentemente es de entre 0,1 mg y 100 mg por día cada 50 kg de peso corporal, más preferentemente es de entre 0,5 mg/día y 10 mg/día, y, por ejemplo, puede ser una dosis de 5,0 mg por día de finasterida o una dosis de 0,5 mg por día de dutasterida.

15 Cuando se emplean inhibidores de la deshidrogenasa de los 17 β -hidroxiesteroides del tipo 5 en terapias combinadas, de acuerdo con la invención que se describe en la presente, la dosis oral preferentemente es de entre 5 mg y 500 mg por día cada 50 kg de peso corporal, y más preferentemente es de entre 10 mg/día y 400 mg/día, por ejemplo, es una dosis de 300 mg por día de EM-1404.

20 Cuando se emplean inhibidores de la deshidrogenasa de los 17 β -hidroxiesteroides del tipo 5 o 15 en terapias combinadas, de acuerdo con la invención que se describe en la presente, la dosis oral preferentemente es de entre 10 mg y 1000 mg por día cada 50 kg de peso corporal, y más preferentemente es de entre 25 mg/día y 1000 mg/día, por ejemplo, es una dosis de 200 mg por día de EM-1404 o de EM-2881.

25 Cuando se emplean inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17) en terapias combinadas, de acuerdo con la invención que se describe en la presente, la dosis oral preferentemente es de entre 10 mg y 5000 mg por día cada 50 kg de peso corporal, y más preferentemente es de entre 100 mg/día y 3000 mg/día, por ejemplo, es una dosis de 1000 mg por día de acetato de abiraterona.

30 En algunas formas de realización de la invención, un antiandrógeno de la invención se usa en combinación con una orquidectomía o con un agonista o un antagonista de la LHRH, como parte de una terapia combinada. Los agonistas de la LHRH preferidos incluyen el acetato de leuprolide, que se encuentra disponible bajo las marcas comerciales "Lupron", de Abbott Laboratories Ltd., "Viadur", de Bayer AG, "Eligard", de Sanofi-Aventis, y "Prostap SR" y "Prostap 3", de Takeda, Reino Unido, el acetato de goserelina, que se encuentra disponible bajo las marcas comerciales "Zoladex" y "Zoladex IA", de AstraZeneca, la nafarelina, que se encuentra disponible bajo la marca comercial "Synarel", de Searle (ahora parte de Pfizer), el acetato de buserelina, que se encuentra disponible bajo las marcas comerciales "Suprefact" o "Suprefact Depot", de Sanofi-Aventis, y "CinnaFact" de CinnaGen, el acetato de histrelina, que se encuentra disponible bajo las marcas comerciales "Vantas" y "Supprelin IA", de Endo Pharmaceuticals, y el acetato o pamoato de triptorelina, que se encuentra disponible bajo las marcas comerciales "Decapeptyl", de Ipsen, "Diphereline" y "Gonapeptyl", de Ferring Pharmaceuticals, y "Trelstar", de Watson. Los antagonistas de la LHRH preferidos abarcan el abarelix, que se encuentra disponible bajo la marca comercial "Plenaxis", de Specialty European Pharma, el teverelix, que fue desarrollado en Ardana, el acetato de cetorelix, que se encuentra disponible bajo la marca comercial "Cetrotide", de Merck Serono, el acetato de ganirelix, que se encuentra disponible bajo la marca comercial "Antagon", de Organon International, el iturelix, que se encuentra disponible bajo la marca comercial "Antida", de Serono, la acilina, que fue desarrollada en Merrion Pharmaceuticals, el degarelix, que se encuentra disponible bajo la marca comercial "Firmagon", de Ferring Pharmaceuticals, y el ornirelix, que fue desarrollado en Oakwood Laboratories. Otros antagonistas de la LHRH abarcan la azalina B (de Salk Institute), el ozarelix (de Spectrum Pharmaceuticals), el LXT-101 (del Departamento de Química Farmacéutica del Instituto de Farmacología y Toxicología de Beijing), el elagolix (de Neurocrine Biosciences) y TAK-013 y TAK-385 (de Takeda). También podrá emplearse cualquier otro agonista o antagonista de la LHRH (o de la GnRH) que haya sido aprobado por la FDA.

50 La ruta más preferida para llevar a cabo la administración de un agonista o un antagonista de la LHRH es una inyección subcutánea o intramuscular de depósito. Un agonista de la LHRH preferentemente ha de administrarse a razón de aproximadamente entre 10 y 1500 μ g por día (preferentemente entre 50 y 500 μ g por día), mientras que un antagonista de la LHRH preferentemente ha de administrarse a razón de aproximadamente entre 100 y 2000 μ g por día, de acuerdo con las recomendaciones del distribuidor.

55 Un paciente en el que sea necesario tratar una enfermedad determinada o reducir el riesgo de que se desarrolle es alguien al que se le ha diagnosticado la enfermedad en cuestión o es alguien que es susceptible al desarrollo de la enfermedad en cuestión. La invención es especialmente útil para aquellas personas que, debido a la herencia, a factores ambientales o a otros factores de riesgo conocidos, se encuentran en una situación de riesgo de contraer las afecciones que se mencionan en la presente que es mayor que la que puede observarse en la población general.

Excepto cuando se indique lo contrario, la dosis preferida de los compuestos activos de la invención será idéntica para los fines terapéuticos y para los fines profilácticos. La dosificación de cada componente activo que se describe en la presente será idéntica independientemente de la enfermedad que se desee tratar (o prevenir).

5 Cuando en la presente se menciona el uso de dos o más agentes activos diferentes en el contexto de una terapia combinada (por ejemplo, un inhibidor de una enzima y un antiandrógeno), ha de administrarse una pluralidad de compuestos diferentes en lugar de un único compuesto con múltiples actividades.

Excepto cuando se indique lo contrario, el término "compuesto" y cualquier estructura molecular asociada a él pueden abarcar todos los estereoisómeros posibles, en forma de una mezcla racémica o en una con actividad óptica.

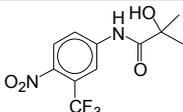
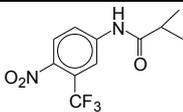
10 Excepto cuando se indique lo contrario o cuando lo contrario resulte evidente a partir del contexto, las dosificaciones que se mencionan en la presente hacen referencia al peso de los compuestos activos, no modificados por los excipientes, los diluyentes, los vehículos u otros ingredientes farmacéuticos, incluso cuando resulte deseable agregar ingredientes adicionales de estos tipos, según se detalla en los ejemplos más adelante. Cualquier forma de dosificación de uso habitual en la industria farmacéutica (las cápsulas, las tabletas, las inyecciones o las formas semejantes) será apropiada para emplearla en el contexto de la presente invención, y los términos "excipiente",
 15 "diluyente" y "vehículo" abarcan los ingredientes no activos que suelen usarse en combinación con los ingredientes activos en las formas de dosificación de los tipos que se han enumerado.

20 Todos los ingredientes activos que se emplean en las terapias combinadas que se describen en la presente pueden formularse en composiciones farmacéuticas que también incluyen uno o más ingredientes adicionales. Como alternativa, cada uno de ellos (o las estrategias en las cuales se los emplea) puede administrarse por separado, pero de una manera suficientemente simultánea en el tiempo para obtener el nivel deseado en la sangre del paciente o para obtener los beneficios deseados de otro modo. Por ejemplo, en algunas formas de realización preferidas de la invención, uno o más ingredientes activos han de ser formulados en una única composición farmacéutica. En otras
 25 formas de realización de la invención, se provee un conjunto de elementos que incluye al menos dos recipientes separados, al menos uno de los cuales contiene ingredientes activos como los que se describen en la presente. En las terapias combinadas de la invención, han de emplearse dos o más recipientes diferentes. Las terapias combinadas que se describen en la presente también abarcan el uso de un ingrediente activo de una combinación en la fabricación de un medicamento útil para tratar (o prevenir) una enfermedad determinada, donde en el tratamiento o en la prevención también puede emplearse otro ingrediente activo u otra estrategia de la combinación.
 30 A modo de ejemplo, en el contexto de la terapia del cáncer de próstata, puede usarse un agonista o un antagonista de la LHRH o un inhibidor de la deshidrogenasa de los 17β-hidroxiesteroides del tipo 3.

COMPUESTOS PREFERIDOS

35 En las Tablas a continuación, se presentan listas de compuestos preferidos y sus propiedades y eficacia. Las Tablas 3, 4 y 5 muestran datos *in vitro* que incluyen la unión al receptor de andrógenos humanos y la actividad antiandrogénica en células de Shionogi de carcinoma mamario de ratón. Las Tablas 3, 4 y 5 también muestran datos *in vivo* que incluyen actividad antagonista en tres tejidos de rata inmadura (próstata ventral, vesículas seminales y músculos bulbocavernosos). Además, las Tablas 4 y 5 informan la actividad agonista en los mismos tejidos. Las explicaciones detalladas sobre cómo se recopilaron e informaron los datos siguen las Tablas a continuación.

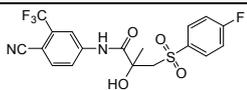
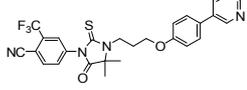
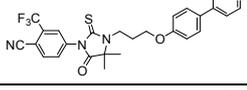
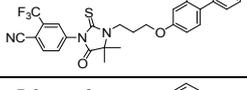
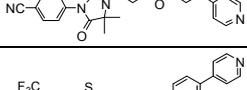
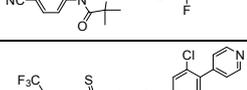
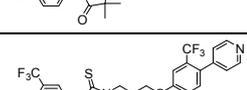
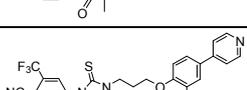
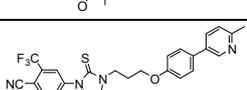
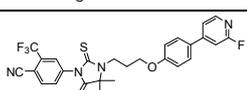
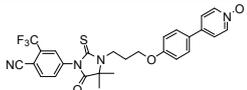
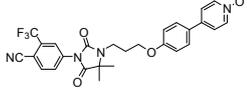
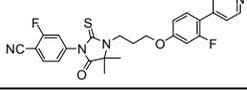
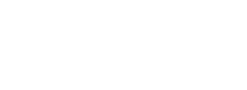
Tabla 3

Nombre	Estructura	<i>In vitro</i>		<i>In vivo</i> Ratas inmaduras		
		Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagónica 0,5 mg/rata/po % de inhibición		
		Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7
OH-FLU		67 ± 2 (n=312)	0,21 ± 0,09 (n=3)	ND	ND	ND
FLU		ND	ND	47,9 ± 0,6 (n=131)	82,8 ± 0,7 (n=131)	67,3 ± 1,6 (n=46)

40

ES 2 771 748 T3

(continuación)

Nombre	Estructura	<i>In vitro</i>		<i>In vivo</i> Ratas inmaduras		
		Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagónica 0,5 mg/rata/po % de inhibición		
		Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7
CAS		190 ± 36 (n=3)	0,3	53 ± 2 (n=26)	89 ± 1 (n=26)	74 ± 2 (n=23)
EM-8840		24 ± 6 (n=3)	1090 ± 500 (n=2)	62	80	42
EM-8841		73 ± 5 (n=2)	1200 ± 330 (n=2)	57	85	65
EM-8851		77 ± 20 (n=3)	3310 ± 1780 (n=2)	62	86	91
EM-8871		66	558 ± 102 (n=2)	41	70	66
EM-8872		36	723 ± 59 (n=2)	56	79	62
EM-8888		111	1880 ± 1040 (n=2)	57	81	57
EM-8890		13,2	59 ± 25 (n=2)	50	86	25
EM-8900		3,8	130 ± 60 (n=2)	54	79	29
EM-8908		50	944 ± 265 (n=2)	55	73	48
EM-8923		48	136	50	83	61
EM-8929		17 ± 10 (n=2)	100 ± 12 (n=2)	59	88	43
EM-9000		20 ± 10 (n=2)	1,5 ± 0,3 (n=2)	53	85	90
EM-9011		6,6 ± 0,8 (n=2)	43 ± 9 (n=2)	63	85	66

ES 2 771 748 T3

(continuación)

Nombre	Estructura	In vitro		In vivo Ratas inmaduras		
		Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagónica 0,5 mg/rata/po % de inhibición		
		Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7
EM-9025		2,7	39	51	76	61
EM-9037		8,7	1040 ± 350 (n=2)	71	89	61
EM-9039		4,3	762 ± 396 (n=2)	62	89	59
EM-9043		3,4	175	43 ± 8 (n=2) 0,1 mg/rata	61 ± 3 (n=2) 0,1 mg/rata	52 ± 8 (n=2) 0,1 mg/rata
EM-9049		6,8	269	51	78	53
EM-9050		12 ± 2 (n=2)	317 ± 122 (n=2)	54	92	64
EM-9052		61	2010 ± 640 (n=2)	59	84	70
EM-9055		10,6	7,3	51	91	73
EM-9066		11 ± 4 (n=2)	10,3 ± 1,3 (n=2)	50 ± 1 (n=2)	90 ± 1 (n=2)	64 ± 15 (n=2)
EM-9067		12,0	2,4	54	89	80
EM-9070		14,9	191	52	83	55
EM-9089		49	2,0	56	89	77
EM-9092		11,2	72	57	90	55
EM-9111		19,0	1,0 ± 0,0 (n=2)	53	87	63

ES 2 771 748 T3

(continuación)

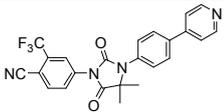
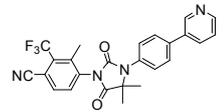
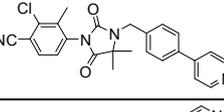
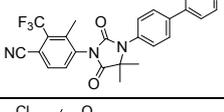
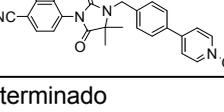
Nombre	Estructura	<i>In vitro</i>		<i>In vivo</i> Ratas inmaduras		
		Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagónica 0,5 mg/rata/po % de inhibición		
		Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7
EM-9114		19,2 ± 0,3 (n=2)	7,9 ± 4,1 (n=3)	65	88	98
EM-9115		18 ± 4 (n=5)	12,5 ± 2,3 (n=6)	63 ± 2 (n=2)	89 ± 2 (n=2)	93 ± 2 (n=2)
EM-9116		17 ± 5 (n=5)	9,2 ± 1,9 (n=5)	57 ± 2 (n=2)	88 ± 2 (n=2)	87 ± 2 (n=2)
EM-9117		31 ± 10 (n=5)	2,5 ± 0,5 (n=5)	61 ± 9 (n=2)	90 ± 2 (n=2)	91 ± 11 (n=2)
EM-9118		15 ± 3 (n=6)	2,2 ± 0,4 (n=6)	58 ± 3 (n=2)	90 ± 1 (n=2)	83 ± 7 (n=2)
EM-9119		12,1 ± 0,5 (n=2)	122	58	81	74
EM-9120		9,2 ± 0,8 (n=2)	106	48 (0,2 mg/rata)	82 (0,2 mg/rata)	76 (0,2 mg/rata)
EM-9126		173	<0,1	47	79	90
EM-9150		13 ± 3 (n=5)	74 ± 19 (n=6)	55	92	67
EM-9156		15 ± 3 (n=7)	17 ± 4 (n=8)	55 (0,3 mg/rata)	89 (0,3 mg/rata)	57 (0,3 mg/rata)
EM-9176		>100	~0,1	34 (0,1 mg/rata)	51 (0,1 mg/rata)	17 (0,1 mg/rata)
EM-9180		24	1,7	53	85	71
EM-9198		5,3	22	52	90	71
EM-9199		27	2,3	52	86	79

ES 2 771 748 T3

(continuación)

Nombre	Estructura	<i>In vitro</i>		<i>In vivo</i> Ratas inmaduras		
		Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagónica 0,5 mg/rata/po % de inhibición		
		Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7
EM-9200		66	2,5	56	95	78
EM-9201		9,7	70,8	10	48	29
EM-9204		7,0	22	62	91	66
EM-9205		14,8	17,9	65	87	73
EM-9208		55	2,2	52	88	76
EM-9221		10,6	2,7	50	83	82
EM-9225		25	0,8	32 0,1 mg/rata	68 (0,1 mg/rata)	30 (0,1 mg/rata)
EM-9226		23	2,4	54	87	73
EM-9227		16,4	4,9	61	93	84
EM-9228		53	0,4	57	94	81
EM-9261		27	2,5	57	88	85
EM-9267		16,0	5,5	55	87	76
EM-9287		12 ± 3 (n=3)	125 ± 9 (n=3)	37 (0,3 mg/rata)	101 (0,3 mg/rata)	71 (0,3 mg/rata)
EM-9288		9,2 ± 2,0 (n=3)	24 ± 8 (n=2)	50 (0,3 mg/rata)	101 (0,3 mg/rata)	80 (0,3 mg/rata)

(continuación)

Nombre	Estructura	<i>In vitro</i>		<i>In vivo</i> Ratas inmaduras		
		Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonista 0,5 mg/rata/po % de inhibición		
		Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7
EM-9340		126	0,2	58	90	89
EM-9342		66	0,4	60	96	98
EM-9343		21	6,1	33 (0,1 mg/rata)	64 (0,1 mg/rata)	38 (0,1 mg/rata)
EM-9344		51	0,8	35 ± 5 (n=2, 0,1 mg/rata)	65 ± 6 (n=2, 0,1 mg/rata)	56 ± 3 (n=2, 0,1 mg/rata)
EM-9345		~80	0,5	31 (0,1 mg/rata)	56 (0,1 mg/rata)	47 (0,1 mg/rata)
ND = no determinado						

Leyendas de la Tabla 3

En la columna 1, se provee el nombre de laboratorio de los antiandrógenos.

La columna 2, representa la estructura molecular de los antiandrógenos.

5 La columna 3, representa la dosis (expresada en nM) que da como resultado una inhibición de 50 % (Cl₅₀) sobre la cantidad de células de carcinoma mamario de ratón de Shionogi estimuladas con DHT. Se prefieren los valores más bajos.

La columna 4, representa la afinidad de unión relativa (RBA) de los antiandrógenos, expresada como un porcentaje (%), por los receptores de andrógenos humanos en las células transfectadas, con relación a R1881, que fue calculada con la fórmula que se detalla a continuación:

10
$$\% \text{ de RBA} = 100 \times \text{Cl}_{50} \text{ de R1881} / \text{Cl}_{50} \text{ del compuesto}$$

Se prefieren los valores más elevados.

La columna 5, representa el % de eficacia antiandrogénica en la próstata de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.

El porcentaje de inhibición (% de inhibición) se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

15
$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100.$$

W es el peso de la próstata.

Se prefieren los valores más elevados.

20 La columna 6, representa el % de eficacia antiandrogénica en la vesícula seminal de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.

El porcentaje de inhibición (% de inhibición) se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100.$$

W es el peso de la vesícula seminal

25 Se prefieren los valores más elevados.

ES 2 771 748 T3

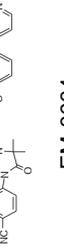
La columna 7, representa el % de eficacia antiandrogénica en el músculo bulbocavernoso de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.

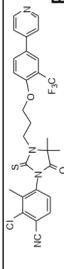
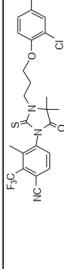
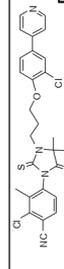
El porcentaje de inhibición (% de inhibición) se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

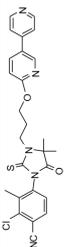
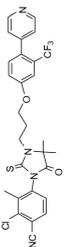
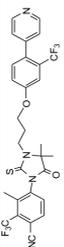
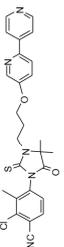
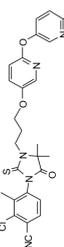
$$5 \quad \% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX}}{W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}} \right] \times 100.$$

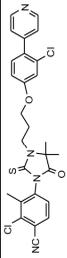
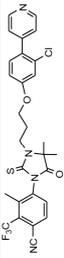
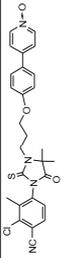
W es el peso del músculo bulbocavernoso
Se prefieren los valores más elevados.

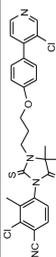
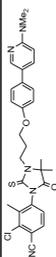
Tabla 4

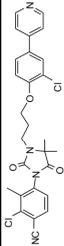
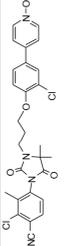
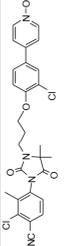
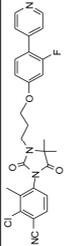
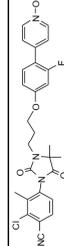
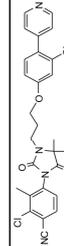
Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonista			CX Actividad agónica		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	0,5 mg/rata/po % de inhibición			0,1 mg/rata/po % de estimulación		
1	2	3	Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
			4	5	6	7	8	9
Testosterona		11,1 ± 0,3 (n=269)	ND	ND	ND	99 (s.c.)	115 (s.c.)	171 (s.c.)
 EM-8656	>100	477 ± 16 (n=2)	17	0	0	38	24	73
 EM-8664	>100	664	36	-25	-150	62	66	177
 EM-8685	>100	144	15	-18	-110	41	20	136

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonónica			CX Actividad agónica		
			Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	0,5 mg/rata/po % de inhibición					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-8773	125	28,1	61	16	-91	30	30	123
 EM-8793	48,2	412	35	-1	-46	29	42	139
 EM-8796	188	698	23	-119	-132	58	127	168
 EM-8797	108	400	28	-90	-94	50	58	143
 EM-8798	130	219	16	0	0	49	25	114
 EM-8799	116	877	0	0	0	58	55	126

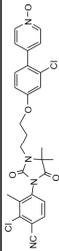
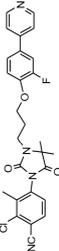
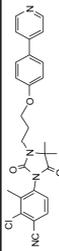
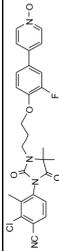
Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonónica			CX Actividad agónica		
			Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	0,5 mg/rata/po % de inhibición					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-8815	80	159	8 (0,2 mg/rata)	-24 (0,2 mg/rata)	-126 (0,2 mg/rata)	59	75	163
 EM-8820	21,8	263	26	1	-146	33	58	154
 EM-8821	11,5	28,3	34	-5	-134	22	22	74
 EM-8827	118 ± 14 (n=2)	113	3 (0,1 mg/rata)	1 (0,1 mg/rata)	-108 (0,1 mg/rata)	41	38	133
 EM-8828	96,5	112	31	-26	-137	40	31	161

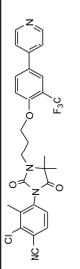
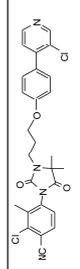
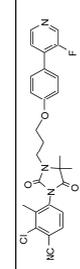
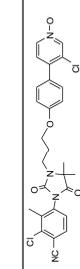
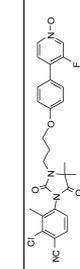
Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonica			CX Actividad agónica		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
1  EM-8887	2 133	3 1890 ± 1040 (n=2)	4 32	5 -64	6 -134	7 55	8 107	9 214
EM-8887	17,1	439	20	0	0	35	32	130
EM-8889 	>100	114	29	-59	-138	54	65	160
EM-8913 	79	414	20	0	0	52	54	134
EM-8922 	110	134	28	2	0	46	43	136
EM-8933								

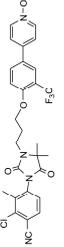
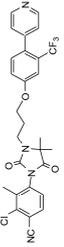
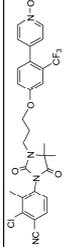
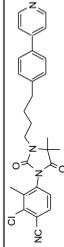
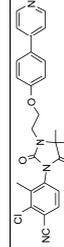
Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonista			CX Actividad agónica		
			Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	0,5 mg/rata/po % de inhibición					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
	112	41,9	34	11	-96	61	24	139
EM-8974								
	100	89,8	-11	-15	-121	72	65	194
EM-8977								
	59,5	4,8	24	-43	-74	50	61	123
EM-8993								
	100	48,9	27	-56	-78	49	53	131
EM-8996								
	>100	131	27 (0,1 mg/rata)	-50 (0,1 mg/rata)	-184 (0,1 mg/rata)	24 (0,02 mg/rata)	24 (0,02 mg/rata)	142 (0,02 mg/rata)
EM-9036								

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonista			CX Actividad agónica		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
1 	2	3	4	5	6	7	8	9
EM-9251 	67,7	253	45	26	-46	41 ± 2 (n=2)	27 ± 1 (n=2)	119 ± 24 (n=2)
EM-9252 	>100	96,3	40	35	-101	46 ± 5 (n=2)	29 ± 5 (n=2)	105 ± 9 (n=2)
EM-9253 	29,9	125	30	44	-44	34 ± 1 (n=2)	18 ± 2 (n=2)	114 ± 18 (n=2)
EM-9254 	54,8	38,8	45	53	-47	47 ± 6 (n=3)	23 ± 1 (n=3)	101 ± 5 (n=3)
EM-9290 	64,8	197	41	47	-75	39 ± 6 (n=2)	16 ± 2 (n=2)	88 ± 12 (n=2)

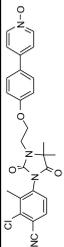
(continuación)

Estructura y nombre	<i>In vitro</i>		<i>In vivo</i> Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonista			CX Actividad agónica		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
 1	2	3	4	5	6	7	8	9
	75,5	64,2	42	56	-45	47 ± 7 (n=2)	21 ± 7 (n=2)	91 ± 2 (n=2)
 EM-9291	72,8	101	31 ± 11 (n=2, 0,1 mg/rata)	37 ± 7 (n=2, 0,1 mg/rata)	-57 ± 2 (n=2, 0,1 mg/rata)	31	26	120
 EM-9297	62,2	77,8	13 (0,1 mg/rata)	21 (0,1 mg/rata)	-11 (0,1 mg/rata)	40 ± 3 (n=2)	25 ± 2 (n=2)	127 ± 8 (n=2)
 EM-9300	55,7	34,6	28 ± 4 (n=2, 0,1 mg/rata)	32 ± 4 (n=2, 0,1 mg/rata)	-19 ± 13 (n=2, 0,1 mg/rata)	42 ± 1 (n=2)	29 ± 2 (n=2)	104 ± 17 (n=2)
 EM-9301	32,3	26,2	27 ± 3 (n=5, 0,1 mg/rata)	31 ± 5 (n=5, 0,1 mg/rata)	-45 ± 5 (n=5, 0,1 mg/rata)	34 ± 5 (n=2)	28 ± 3 (n=2)	110 ± 5 (n=2)
 EM-9305								

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonica			CX Actividad agónica		
			Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
	C ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	0,1 mg/rata/po % de estimulación					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-9309	66,9	157	19 ± 12 (n=2, 0,1 mg/rata)	19 ± 8 (n=2, 0,1 mg/rata)	-53 ± 8 (n=2, 0,1 mg/rata)	36 ± 1 (n=2)	24 ± 2 (n=2)	107 ± 9 (n=2)
 EM-9310	60,0	92,8	25 ± 8 (n=2, 0,1 mg/rata)	37 ± 3 (n=2, 0,1 mg/rata)	-39 ± 25 (n=2, 0,1 mg/rata)	44 ± 7 (n=2)	18 ± 2 (n=2)	109 ± 9 (n=2)
 EM-9311	>100	89,0	26 ± 13 (n=2, 0,1 mg/rata)	40 ± 1 (n=2, 0,1 mg/rata)	-41 ± 12 (n=2, 0,1 mg/rata)	39 ± 1 (n=2)	24 ± 3 (n=2)	119 ± 8 (n=2)
 EM-9313	>100	34,1	21 ± 8 (n=2, 0,1 mg/rata)	47 ± 20 (n=2, 0,1 mg/rata)	-31 ± 17 (n=2, 0,1 mg/rata)	36 ± 2 (n=2)	14 ± 9 (n=2)	88 ± 2 (n=2)
 EM-9318	100	46,1	30 ± 5 (n=2, 0,1 mg/rata)	51 ± 13 (n=2, 0,1 mg/rata)	-44 ± 2 (n=2, 0,1 mg/rata)	42 ± 3 (n=2)	14 ± 9 (n=2)	92 ± 27 (n=2)

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonónica			CX Actividad agónica		
			Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	0,5 mg/rata/po % de inhibición					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-9319	97,8	9,6	26 ± 3 (n=2, 0,1 mg/rata)	39 ± 19 (n=2, 0,1 mg/rata)	-59 ± 4 (n=2, 0,1 mg/rata)	39 ± 2 (n=2)	17 ± 10 (n=2)	110 ± 10 (n=2)
 EM-9333	73,0	64,1	29 ± 9 (n=3, 0,1 mg/rata)	32 ± 3 (n=3, 0,1 mg/rata)	-17 ± 2 (n=3, 0,1 mg/rata)	38 ± 2 (n=2)	19 ± 5 (n=2)	93 ± 23 (n=2)
 EM-9334	28,9	17,8	33 (0,1 mg/rata)	33 (0,1 mg/rata)	-21 (0,1 mg/rata)	30	17	86
 EM-9336	ND	32,3	15 (0,1 mg/rata)	29 (0,1 mg/rata)	13 (0,1 mg/rata)	27	8	59
 EM-9337	ND	28,3	35 (0,1 mg/rata)	36 (0,1 mg/rata)	3 (0,1 mg/rata)	33	17	95

(continuación)

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antiagónica			CX Actividad agónica		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
 EM-9339	2	3	4	5	6	7	8	9
	ND	4,0	30 (0,1 mg/rata)	30 (0,1 mg/rata)	-11 (0,1 mg/rata)	27	12	68

^aPrácticamente todos los compuestos estimulan la proliferación basal de las células de Shionogi en una concentración de 10⁻⁷ M.
 ND = no determinado.
 S.C. = vía subcutánea

Leyendas de la Tabla 4

En la columna 1, se indica la estructura molecular y el nombre de laboratorio de los SARM.

5 La columna 2, representa la dosis (expresada en nM) que da como resultado una inhibición de 50 % (CI₅₀) sobre la cantidad de células de carcinoma mamario de ratón de Shionogi estimuladas con DHT. Se prefieren los valores más bajos.

La columna 3, representa la afinidad de unión relativa (RBA) de los SARM, expresada como un porcentaje (%), por los receptores de andrógenos humanos en las células transfectadas, con relación a R1881, que fue calculada con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de RBA} = 100 \times \text{CI}_{50} \text{ de R1881} / \text{CI}_{50} \text{ del compuesto}$$

10 Se prefieren los valores más elevados.

La columna 4, representa el % de eficacia antiandrogénica en la próstata de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.

El porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

15
$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX}}{W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}} \right] \times 100.$$

W es el peso de la próstata.

Se prefieren los valores más elevados.

20 La columna 5, representa el % de eficacia antiandrogénica en la vesícula seminal de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.

El porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX}}{W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}} \right] \times 100.$$

W es el peso de la vesícula seminal.

Se prefieren los valores más elevados.

25 La columna 6, representa el % de eficacia antiandrogénica en el músculo bulbocavernoso de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.

El porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX}}{W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}} \right] \times 100.$$

30 W es el peso del músculo bulbocavernoso.

Se prefieren los valores más bajos.

La columna 7, representa el % de eficacia antiandrogénica en la próstata de las ratas, expresado como el porcentaje de estimulación.

El porcentaje de estimulación se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

35
$$\% \text{ de estimulación} = \left[\frac{W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX}}{W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}} \right] \times 100.$$

W es el peso de la próstata.

Se prefieren los valores más bajos.

40 La columna 8, representa el % de eficacia antiandrogénica en la vesícula seminal de las ratas, expresado como el porcentaje de estimulación.

El porcentaje de estimulación se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de estimulación} = \left[\frac{W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX}}{W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}} \right] \times 100.$$

W es el peso de la vesícula seminal.

Se prefieren los valores más bajos.

45 La columna 9, representa el % de eficacia antiandrogénica en el músculo bulbocavernoso de las ratas, expresado como el porcentaje de estimulación.

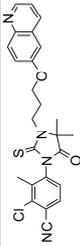
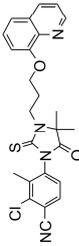
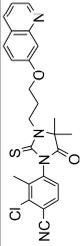
El porcentaje de estimulación se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

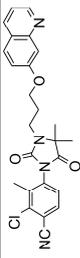
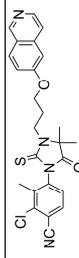
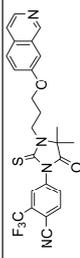
50
$$\% \text{ de estimulación} = \left[\frac{W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX}}{W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}} \right] \times 100.$$

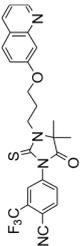
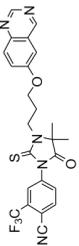
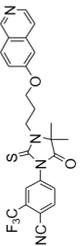
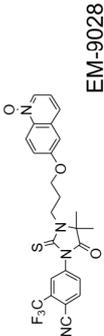
W es el peso del músculo bulbocavernoso.

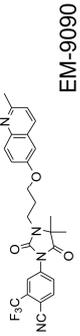
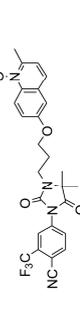
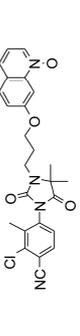
Se prefieren los valores más elevados.

Tabla 5

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonista			CX Actividad agonista		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	0,5 mg/rata/po % de inhibición			0,1 mg/rata/po % de estimulación		
1	2	3	Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
Testosterona		11,1 ± 0,3 (n=269)	ND	ND	ND	99(s.c.)	115(s.c.)	171(s.c.)
 EM-8728	53,4 ^a	125,4	11	0	0	48	25	98
 EM-8729	55,2	9,7	20	2	0	29	3	8
 EM-8730	105,3 ^a	140,5	0	0	0	59	73	178

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antiagónica			CX Actividad agónica		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	0,5 mg/rata/po % de inhibición			0,1 mg/rata/po % de estimulación		
1  EM-8786	2	3	Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
	191 ± 87 (n=2)	8,9 ± 0,2 (n=2)	51	35	-265	35 ± 10 (n=2)	10 ± 10 (n=2)	124 ± 32 (n=2)
 EM-8869	~1000 ^a	56	1	3	0	31	18	101
	31,1	38,1	32	51	20	1	0	3
 EM-8989	9,7	53,6	37	62	56	0	1	3

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonista			CX Actividad agónica		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
1  EM-8991	2 38,5	3 28,5	4 41	5 74	6 58	7 2	8 2	9 1
 EM-9010	10	29,5	37	44	50	0	0	5
 EM-9021	5,0 ^a	166,8	42	74	58	1	0	9
 EM-9028	2,6	25,3	42	64	10	2	2	1

Estructura y nombre	In vitro		In vivo Ratas inmaduras					
	Actividad antiandrogénica sobre las células de Shionogi	Unión a los receptores de andrógenos humanos (%)	CX + DHT Actividad antagonónica			CX Actividad agónica		
	Cl ₅₀ (nM)	RBA R1881 = 100	Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
 EM-9090	2		4	5	6	7	8	9
	33,1	3	6	31	28	1	0	11
 EM-9093	23,1	0,6	20 (0,2 mg/rata)	47 (0,2 mg/rata)	21 (0,2 mg/rata)	0	0	9
	109,8	1,3	9 (0,1 mg/rata)	10 (0,1 mg/rata)	-16 (0,1 mg/rata)	29	8	57
 EM-9302								

^aEstos compuestos estimulan la proliferación basal de las células de Shionogi en una concentración de 10⁻⁷ M. ND = no determinado. s.c. = vía subcutánea

Leyendas de la Tabla 5:

- En la columna 1, se indica la estructura molecular y el nombre de laboratorio de los antiandrógenos o de los SARM.
- 5 La columna 2, representa la dosis (expresada en nM) que da como resultado una inhibición de 50 % (CI₅₀) sobre la cantidad de células de carcinoma mamario de ratón de Shionogi estimuladas con DHT. Se prefieren los valores más bajos.
- La columna 3, representa la afinidad de unión relativa (RBA) de los antiandrógenos o de los SARM, expresada como un porcentaje (%), por los receptores de andrógenos humanos en las células transfectadas, con relación a R1881, que fue calculada con la fórmula que se detalla a continuación:
- 10
$$\% \text{ de RBA} = 100 \times \text{CI}_{50} \text{ de R1881} / \text{CI}_{50} \text{ del compuesto}$$
- Se prefieren los valores más elevados.
- La columna 4, representa el % de eficacia antiandrogénica en la próstata de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.
- El porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:
- 15
$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \frac{[W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100}{W \text{ en el control con CX}}$$
- W es el peso de la próstata.
- Se prefieren los valores más elevados.
- 20 En la columna 5, se representa el % de eficacia antiandrogénica en la vesícula seminal de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.
- El porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:
- $$\% \text{ de inhibición} = 100 - \frac{[W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100}{W \text{ en el control con CX}}$$
- W es el peso de la vesícula seminal.
- 25 Se prefieren los valores más elevados.
- La columna 6, representa el % de eficacia antiandrogénica en el músculo bulbocavernoso de las ratas, expresado como el porcentaje de inhibición.
- El porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:
- 30
$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \frac{[W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100}{W \text{ en el control con CX}}$$
- W es el peso del músculo bulbocavernoso.
- La columna 7, representa el % de eficacia antiandrogénica en la próstata de las ratas, expresado como el porcentaje de estimulación.
- El porcentaje de estimulación se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:
- 35
$$\% \text{ de estimulación} = \frac{[W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100}{W \text{ en el control con CX}}$$
- W es el peso de la próstata.
- Se prefieren los valores más bajos.
- 40 La columna 8, representa el % de eficacia antiandrogénica en la vesícula seminal de las ratas, expresado como el porcentaje de estimulación.
- El porcentaje de estimulación se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:
- $$\% \text{ de estimulación} = \frac{[W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100}{W \text{ en el control con CX}}$$
- W es el peso de la vesícula seminal.
- 45 Se prefieren los valores más bajos.
- La columna 9, representa el % de eficacia antiandrogénica en el músculo bulbocavernoso de las ratas, expresado como el porcentaje de estimulación.
- El porcentaje de estimulación se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:
- 50
$$\% \text{ de estimulación} = \frac{[W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX} / W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}] \times 100}{W \text{ en el control con CX}}$$
- W es el peso del músculo bulbocavernoso.

EFICACIA DE LOS INHIBIDORES PREFERIDOS

1) MATERIALES Y MÉTODOS**A. Análisis de la unión a los receptores de andrógenos (AR)****Transfección con los AR**

5 Preparación de las células de riñón embrionario humano (HEK-293) transfectadas con receptores de andrógenos humanos (hAR): Las células se cultivan en matraces Falcon de 6 cavidades, a razón de aproximadamente 3×10^5 células/cavidad, en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con la adición de 10 % de suero fetal bovino a 37 °C, en una atmósfera humidificada compuesta por 95 % de aire y 5 % de CO₂. Se transfectan cinco µg del plásmido pCMVneo-hAR usando un conjunto de elementos apropiado para efectuar una transfección con lipofectina (de Life Technologies, Ontario, Canadá). Después de incubar a 37 °C durante 6 h, se retira el medio para la transfección y se añaden 2 ml de DMEM. Las células se cultivan durante 48 h adicionales, y después se las transfiere a placas de Petri de 10 cm y se las cultiva en un DMEM que contiene 700 µg/ml de G-418, con el fin de inhibir el crecimiento de las células no transfectadas. El medio que contiene G-418 se cambia cada dos días hasta que se observan colonias resistentes. Los clones positivos se seleccionan por medio de una PCR. Las células HEK-293 transfectadas con los hAR se congelan hasta que se las emplea en el análisis de la unión.

15 Preparación del citosol de las células HEK-293 con los hAR: En la mañana del día en el que ha de realizarse el análisis de la unión, se descongela un precipitado de las células HEK-293 con los hAR y se lo suspende en el amortiguador A (que comprende Tris-HCl 25 mM, EDTA en forma de sal de sodio 1,5 mM, α-monotioiglicerol 10 mM, 10 % de glicerol y molibdato de sodio 10 mM y que tiene un pH de 7,4, a razón de 625000 células/0,1 ml). La suspensión que comprende las células se somete a un tratamiento con ultrasonido durante tres períodos de 30 segundos (con intervalos de enfriamiento) y después se centrifuga a 105000 xg durante 90 min.

20 Preparación del citosol de las próstatas de rata: En la mañana del día en el que se realizó el análisis de la unión, se homogenizó la porción ventral de las próstatas extraídas de las ratas que habían sido gonadectomizadas 24 h antes en el amortiguador A (1 g de tejido en 5 ml) y se centrifugó el homogenato como se describió con anterioridad.

Análisis de los receptores de andrógenos

25 La unión a los andrógenos se determina usando un análisis con hidroxipatita (HAP). En resumen, el esteroide radiactivo [³H]R1881 solubilizado en etanol se diluye con el amortiguador B (que comprende Tris-HCl 10 mM, EDTA en forma de sal de sodio 1,5 mM y α-monotioiglicerol 10 mM y que tiene un pH de 7,4). Se toman alícuotas de la preparación que comprende el citosol de las células o de la próstata (0,1 ml) y se las incuba con [³H]R1881 5 nM (0,1 ml, con aproximadamente 100000 cpm), en presencia o ausencia de las concentraciones indicadas de los compuestos no marcados (0,1 ml, preparados en el amortiguador B con 30 % de etanol), a 0-4 °C durante 16-18 h. Se agrega acetónido de triamcinolona (TAC; 100 nM) para enmascarar los receptores de progesterona. Los esteroides no unidos se separan por medio de una incubación con 0,3 ml de HAP preparado en el amortiguador P (que comprende Tris-HCl 50 mM y KH₂PO₄ 10 mM y que tiene un pH de 7,4), a 0-4 °C durante 40 min. Después de incubar con la HAP y centrifugar a 1000 G durante 10 min, se somete el precipitado a 3 lavados con 1 ml del amortiguador P. Posteriormente, se extrae la radiactividad del precipitado por medio de una incubación con 1 ml de etanol, a temperatura ambiente durante 60 min. Después de la centrifugación, se decanta el sobrenadante en un vial de centelleo y se extrae el precipitado nuevamente con etanol. Después de agregar el líquido de centelleo, se mide la radiactividad con un contador de centelleo líquido.

Cálculos

40 Las curvas de la respuesta a la dosis y el valor de la CI₅₀ de los compuestos que se analizaron (la concentración de cada compuesto que da como resultado el desplazamiento de 50 % del [³H]R1881) se calcularon por medio de una regresión de cuadrados mínimos, no lineal, iterativa y ponderada.

La afinidad de unión relativa (RBA) se calculó con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\text{RBA (\%)} = [\text{CI}_{50} \text{ de R1881} / \text{CI}_{50} \text{ del compuesto}] \times 100$$

45 B. Análisis *in vitro* de la actividad androgénica/antiandrogénica

La actividad androgénica/antiandrogénica *in vitro* se determinó usando células de carcinoma mamario de ratón Shionogi (clon 107) (Labrie y col., 1988a; Labrie y col., 1988b; Labrie y col., 1988c).

Materiales

50 El medio de cultivo esencial mínimo (MEM) y los aminoácidos no esenciales se adquirieron en Gibco BRL (NY, EE. UU.), mientras que el suero fetal bovino (FBS) sin carbón se adquirió en Wisent Inc. (Montreal, Canadá). La dihidrotestosterona (DHT) se obtuvo en Steraloids (Wilton, NH), mientras que los compuestos que se deseaba analizar se sintetizaron en el laboratorio.

Mantenimiento de los cultivos madre de células

- Las células de Shionogi fueron cultivadas rutinariamente en un MEM con la adición de DHT 100 nM, 5 % (v/v) de FBS sin carbón, 100 UI de penicilina/ml, 50 µg/ml de sulfato de estreptomycin y 1 % (v/v) de aminoácidos no esenciales (Labrie y col., 1988a; Labrie y col., 1988b; Labrie y col., 1988c), según se ha descrito con anterioridad. Las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada compuesta por 5 % de CO₂ y 95 % de aire. Las células se subcultivaron prácticamente hasta alcanzar la confluencia, por medio de una digestión suave con una solución de tripsina al 0,1 % (de Wisent Inc.), en un amortiguador a base de Hepes que contenía ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 3 mM (pH de 7,2). Las células se hicieron sedimentar por medio de una centrifugación, se las suspendió nuevamente en el medio de cultivo y se las sembró una vez más.

Determinación de la proliferación de las células

- Las células se sembraron en placas de 24 cavidades, en una densidad de 18000 células/cavidad, y se permitió que se adhirieran a la superficie de las placas durante 24 h. A continuación, se reemplazó el medio por un medio fresco que contenía 2 % (v/v) de FBS sin carbón y los compuestos en las concentraciones indicadas, que habían sido diluidos a partir de soluciones madre con una concentración 1000 veces superior, en etanol redistilado al 99 %, en presencia o ausencia de DHT (0,3 nM). Las células de control solamente fueron tratadas con el vehículo (EtOH al 0,1 % v/v). El etanol en esta concentración no afecta el crecimiento de las células. Se agregaron concentraciones crecientes de los agentes indicados en placas por triplicado y se cultivaron las células durante 10 días, con un cambio del medio cada 2-3 días. La cantidad de células se determinó sobre la base del contenido de ADN, según se ha descrito con anterioridad (Simard y col., 1990).

Cálculos

- Las curvas de la respuesta a la dosis y el valor de la CI_{50} de los compuestos que se analizaron se calculan por medio de una regresión de cuadrados mínimos, no lineal, iterativa y ponderada. Todos los resultados se expresan como la media \pm el SEM, excepto cuando el SEM se superpone con el símbolo usado, en cuyo caso solamente se provee el símbolo. La CI_{50} es la concentración de un compuesto que da como resultado una inhibición de 50 % de la acción de la DHT sobre el crecimiento de las células. El porcentaje de estimulación del nivel basal que se obtiene en presencia de una concentración específica de un compuesto (es decir, 10^{-7} M) se calcula como [(contenido de ADN en presencia del compuesto – contenido de ADN en ausencia del compuesto)/contenido de ADN en ausencia del compuesto] x 100.

Determinación del antígeno prostático específico (PSA) en células LNCaP

- Se cultivaron células LNCaP según se ha descrito con anterioridad (Qi y col., 2001). En resumen, antes de cada experimento, las células LNCaP se cultivaron durante 6 días en 1,0 ml de RPMI 1640 con la adición de 0,25 % de FCS con una cantidad reducida de hormonas. Al comienzo del experimento, la mitad del medio (0,5 ml) se reemplazó por 0,5 ml de un medio idéntico que contenía las concentraciones apropiadas de los compuestos que se deseaba analizar, en presencia o ausencia de R1881 1,0 nM. Después de incubar las células LNCaP con los compuestos durante 72 h, se tomaron 0,5 ml del medio de cultivo para la realizar el análisis del PSA. El nivel del PSA se determinó con el conjunto de elementos para analizar el PSA con ¹²⁵I IRMA (RK-10CT), de Izotop (Institute of Isotopes Ltd., Budapest, Hungría).

C. Determinación de la absorción oral de los compuestos

Experimento 1

Animales

- Se obtuvieron ratas macho intactas con una edad de 6 semanas (CrI:CD(SD)) y un peso de 150-205 g en Charles-River Canada Inc. (St-Constant, Quebec, Canadá) y se las alojó en una cantidad de hasta 3 en jaulas de plástico, en un ambiente con una temperatura controlada de entre 19 °C y 25 °C y una iluminación controlada con 12 h de luz por día. Antes del estudio farmacocinético (PK), se permitió que se aclimataran a las condiciones del laboratorio durante 2 semanas. Las ratas fueron alimentadas con una dieta para roedores (la dieta para roedores certificada de PMI Nutrition International n.º 5CR4 (con 14 % de proteínas)) y agua corriente *ad libitum*. Los animales tenían un peso de 165-200 g en el momento de la dosificación.

Dosificación y extracción de la sangre

- EM-9150 se administró mediante el uso de una sonda oral (por la tarde), en una dosis de 20 mg/kg (5 ml/kg), en 9 ratas macho intactas. Se lo administró como una suspensión en metilcelulosa acuosa al 0,4 % (MEC). Las muestras de sangre (aproximadamente 0,4 ml/punto de tiempo/rata) se recolectaron por medio de una punción en la vena yugular 0,5, 1, 2, 3,5, 7 y 24 h después de la dosificación, a partir de 3 animales/punto de tiempo. Se las colocó en tubos que contenían EDTA (K3) como anticoagulante y se las centrifugó a 2700 rpm, a 4 °C durante 10 min. El plasma resultante se separó y se colocó en 2 tubos de polipropileno, se lo congeló de inmediato en hielo seco y se lo mantuvo en un congelador con una temperatura controlada de 80 °C hasta el análisis.

- Análisis del plasma**

La concentración en el plasma de EM-9150 y de sus metabolitos EM-9156 y EM-9260 se determinó por medio de un análisis de detección que estuvo basado en una cromatografía líquida combinada con una espectrometría de masa (CL-EM/EM) de acuerdo con la práctica de laboratorio general. Se representó la concentración de cada uno de los compuestos en el plasma en función del tiempo (Figura 5) y se la empleó para calcular el área bajo la curva de la concentración en el plasma entre las horas 0 y 24 posteriores a la dosis ($AUC_{(0-24\text{ h})}$). El valor del $AUC_{(0-24\text{ h})}$ se calculó con un procedimiento trapezoidal lineal.

Experimento 2

Animales

En los estudios farmacocinéticos, se usaron ratas Sprague-Dawley macho castradas (CrI:CD(SD)Br) con un peso de 275-375 g. Los animales se mantuvieron en ayunas (solamente tuvieron acceso al agua) aproximadamente desde las 16:00 del día previo a la dosificación.

Dosificación y extracción de la sangre

EM-9150 se administró mediante el uso de una sonda oral (por la mañana), en una dosis de 0,5 mg/animal (1,0 ml/animal; 3 animales/compuesto). Se lo disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO, en una concentración final de 10 %) y se lo administró como una solución/suspensión con 0,9 % de NaCl y 1 % de gelatina). Las muestras de sangre (aproximadamente 0,5 ml/punto de tiempo) se recolectaron por medio de una punción en la vena yugular, que se llevó a cabo mientras los animales se mantenían bajo anestesia con isoflurano, 1, 2, 3, 4, 7 y 24 h después de la dosificación. Se las colocó en tubos que contenían EDTA (K3) como anticoagulante y se las centrifugó a 1700-2400 g, a 4 °C durante 10 min. El plasma resultante se congeló en hielo seco y se mantuvo a 80 °C hasta el análisis. Una vez terminada la recolección de la sangre que se realizó 7 h después de la dosificación, se extrajo la porción ventral de la próstata y el músculo bulbocavernoso de una rata de cada grupo para llevar a cabo la determinación de la concentración intraprostática e intramuscular de EM-9150 y de su metabolito EM-9156. Las próstatas y los músculos bulbocavernosos se congelaron en nitrógeno líquido y se mantuvieron a -80 °C hasta usarlos. A los tejidos se les agregó un amortiguador y una solución de etanol y acetona, después de lo cual se llevó a cabo una homogenización con un dispositivo Polytron. Se recolectó el sobrenadante, se lo evaporó hasta la sequedad y se lo reconstituyó en un amortiguador.

Análisis del plasma

La concentración en el plasma de EM-9150 y de su metabolito EM-9156 se determinó por medio de un análisis de detección que estuvo basado en una cromatografía líquida combinada con una espectrometría de masa (CL-EM/EM). La concentración de cada uno de los compuestos en el plasma en función del tiempo se empleó para calcular el área bajo la curva de la concentración en el plasma entre las horas 0 y 24 posteriores a la dosis ($AUC_{(0-24\text{ h})}$). El valor del $AUC_{(0-24\text{ h})}$ se calculó con un procedimiento trapezoidal lineal. La concentración intraprostática e intramuscular de los compuestos también se determinó por medio de una CL-EM/EM.

D. Actividad antiandrogénica/androgénica sistémica en ratas macho inmaduras castradas

Animales

Se obtuvieron ratas macho inmaduras (CrI:CD(SD)Br) que tenían una edad de entre 22 y 24 días y un peso de 60-80 g al comienzo del tratamiento en Charles-River, Inc. (St-Constant, Quebec, Canadá) y se las alojó en una cantidad de hasta 5 en jaulas de plástico, en una ambiente con una temperatura controlada de 23 °C ± 1 °C y una iluminación controlada con 12 h de luz por día, que se encendió a las 7:15. Las ratas fueron alimentadas con una dieta para roedores y agua corriente libitum. Los compuestos se analizaron en ratas castradas que fueron tratadas con un andrógeno (para determinar la actividad antagónica) y en ratas castradas que no fueron tratadas con un andrógeno (para determinar la actividad agónica). El día después de recibirlos, los animales fueron sometidos a una orquidectomía (CX) bajo anestesia con isoflurano (el primero día del estudio), a través de la ruta del escroto, y después fueron distribuidos al azar en grupos de entre 3 y 5 animales. En el momento de la orquidectomía, se insertó un implante tubular Silastic con una longitud de 1 cm, un diámetro interior de 0,078 pulgadas y un diámetro exterior de 0,125 pulgadas, que comprendió dihidrotestosterona (DHT) pura, por vía subcutánea en la región dorsal de los animales que habían sido asignados al análisis de la actividad antiandrogénica. En el caso de los experimentos que se llevaron a cabo con animales intactos, se omitió la orquidectomía y la instalación del implante Silastic.

Tratamientos

Los compuestos que se deseaba analizar se administraron por vía oral una vez al día, durante 7 días, entre el segundo día y el octavo día del estudio, en dosis que generalmente variaron entre 0,1 y 0,5 mg/animal. Los compuestos se solubilizaron en dimetilsulfóxido (DMSO, en una concentración final de 10 %) y se administraron como una solución/suspensión con 0,9 % de NaCl y 1 % de gelatina, o bien se administraron en forma de suspensiones en metilcelulosa acuosa al 0,4 %. Los animales de los grupos de control solamente fueron tratados con el vehículo correspondiente durante el período de 7 días. Algunos animales fueron tratados con el

antiandrógeno flutamida o casodex como referencia. El día 9 del estudio, aproximadamente 24 h después de la última dosificación, los animales fueron sacrificados por medio de una dislocación cervical bajo anestesia con isoflurano. Rápidamente, se disectó la porción ventral de la próstata, la vesícula seminal y el músculo bulbocavernoso y se los determinó su peso.

5 Cálculos

Para determinar la **actividad antagónica**, el porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX}}{W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}} \right] \times 100$$

10 Para determinar la **actividad agónica**, el porcentaje de inhibición se calcula con la fórmula que se detalla a continuación:

$$\% \text{ de estimulación} = \left[\frac{W \text{ en presencia del compuesto} - W \text{ en el control con CX}}{W \text{ en el control con DHT} - W \text{ en el control con CX}} \right] \times 100$$

15 En el contexto de los cálculos con los animales intactos, se reemplaza el control con DHT por el control intacto y se le sustrae 100 % al % de estimulación.

W representa el peso de la próstata, de la vesícula seminal o del músculo bulbocavernoso.

DISCUSIÓN

Se sintetizó una serie de compuestos no esteroideos que comprendieron un esqueleto de arilhidantoína o de ariltiohidantoína con un resto de fenilpiridina, de quinolina o de isoquinolina útil para modificar la interacción entre el esqueleto no esteroideo y los receptores de andrógenos. Según puede observarse en las Tablas 1 a 5 y en las Figuras 1 y 2, estos compuestos presentaron una afinidad de unión relativa (RBA) por los receptores de andrógenos humanos (y por los receptores de andrógenos de la rata) que varió entre un mínimo de aproximadamente 0,1 % y un máximo de 3310 % (para EM-8851), en comparación con el valor de 100 % que se le asignó a R1881, un andrógeno sintético bien conocido que es resistente al metabolismo, que presenta afinidad por los receptores de andrógenos humanos y que es similar a la DHT (dihidrotestosterona), el andrógeno natural más potente. Los RBA informados de estos nuevos compuestos son más altos que las referencias de antiandrógenos, a saber, hidroxiflutamida y bicalutamida (0,21 % y 0,3 %). Por ejemplo, los valores de RBA de algunos de nuestros antiandrógenos preferidos, a saber, EM-9150 (74 ± 19 %), EM-9198 (22 %), EM-9204 (22 %) y EM-9205 (17,9 %) son 352, 105, 105 y 85 veces mayor que el valor RBA de hidroxiflutamida, respectivamente. Además, los valores RBA de algunos de nuestros SARM preferidos, a saber, EM-9251 (253 %), EM-9253 (125 %), EM-9290 (197%) y EM-9309 (157 %) son 1200, 595, 938 y 748 veces mayor que el valor RBA de hidroxiflutamida, respectivamente. El efecto de la variación de algunos sustituyentes en la afinidad por el receptor de andrógenos se ha discutido previamente en el párrafo [0071].

Antiandrógenos de la invención

35 Todos los antiandrógenos de la invención se caracterizan por una actividad antiandrogénica potente y pura en las células de carcinoma de mama de ratón de Shionogi, la cual puede determinarse en ratas *in vivo* sobre la base del peso de la próstata o de la vesícula seminal. Estos compuestos son útiles para revertir la proliferación celular inducida con DHT 0,3 nM y se caracterizan por una CI_{50} con un valor que varía entre 2,6 nM (para EM-9028) y 126 nM, mientras que la CI_{50} de la hidroxiflutamida tiene un valor de 67 nM ± 2 nM y la de la bicalutamida tiene un valor de 190 nM ± 36 nM respectivamente (Tablas 1, 2, 3 y 5 y Figura 3). Por lo tanto, los valores de CI_{50} de algunos de los antiandrógenos preferidos, a saber, EM-9150 (13 ± 3 nM), EM-9198 (5,3 nM), EM-9204 (7,0 nM) y EM-9205 (14,8 nM) son 5,2, 6,4, 4,8 y 2,3 veces mayor que el valor CI_{50} de hidroxiflutamida en comparación en el mismo experimento.

45 Los antiandrógenos de la invención que presentaron la actividad más alta sobre la proliferación de las células de Shionogi inducida con DHT, EM-8900, EM-9025, EM-9028, EM-9039 y EM-9043 (cuya CI_{50} varió entre 2,6 y 4,3 nM), se caracterizaron por una potencia que fue aproximadamente entre 7 y 22 mayor que la de la hidroxiflutamida. Vale destacar que ninguno de estos compuestos presentó actividad alguna sobre el nivel de proliferación basal de las células Shionogi, lo que constituye una indicación de su actividad antiandrogénica pura.

50 Los antiandrógenos de la invención dieron como resultado una inhibición potente del nivel del antígeno prostático específico (PSA) determinado en el medio de cultivo después de un periodo de incubación de 23 h con células de cáncer de próstata humano LNCaP (Tabla 1 y Figura 4). A modo de ejemplo, EM-9150 fue 10 veces más potente que la bicalutamida en el bloqueo de la secreción del PSA estimulada con R1881, y no dio como resultado una estimulación en el nivel basal en una concentración de 10^{-7} M (Figura 4). Los mismos resultados se observaron con EM-9156 y con otros compuestos.

Estos compuestos se caracterizan por una biodisponibilidad oral entre buena y excelente (Figura 5). El metabolismo

de estos compuestos se ha descrito en los párrafos [0048], [0072] y [0073]. A modo de ejemplo, fueron particularmente interesantes los resultados que se obtuvieron 7 h después de administrar 0,5 mg de EM-9150 en ratas por vía oral, donde la concentración resultante en el plasma fue de 0,9 ng/ml, la concentración intraprostática fue de 2,9 ng/g y la concentración intramuscular fue de 1,2 ng/g, mientras que la concentración del metabolito activo EM-9156 en el plasma fue de 22,3 ng/ml, su concentración intraprostática fue de 19,3 ng/g y su intramuscular fue de 12,7 ng/g. Con este experimento, fue posible confirmar que estos dos compuestos alcanzaron los tejidos deseados. La concentración de EM-9150 en la próstata de las ratas fue aproximadamente 3 veces mayor que en el plasma, mientras que la concentración que se alcanzó en ambos tejidos con EM-9156 fue similar, pero superior a la que se obtuvo con EM-9150. Esta observación es muy importante, debido al hecho de que, como consecuencia de lo anterior, el metabolito más importante, EM-9260, que da como resultado aproximadamente 90 % de la exposición de EM-9150 en el plasma, no puede unirse a los receptores de andrógenos (su RBA es de aproximadamente 0,1 %), en contraste con EM-9150 y EM-9156, que se caracterizan por una afinidad muy buena (su RBA es de 74 % \pm 19 % y de 17 % \pm 4 %, respectivamente) (Tabla 2, Figura 5). Por otra parte, estos tres compuestos antiandrogénicos presentaron actividad tanto *in vitro* como *in vivo*.

El interés principal de estos compuestos es que presentaron una actividad antiandrogénica potente y pura en las ratas macho *in vivo*. Según puede observarse en las Tablas 1, 2, 3 y 5 y en la Figura 6, en las ratas macho inmaduras castradas en las que se habían introducido implantes con DHT, la administración oral diaria de 0,5 mg de estos compuestos por rata dio como resultado una reversión de 32-71 % y 44-96 % del efecto de estimulación propio de la DHT sobre el peso de la porción ventral de la próstata y de la vesícula seminal, respectivamente, un efecto comparable al que pudo obtenerse con una dosis idéntica de flutamida (0,5 mg/rata) (48 % de inhibición sobre el peso de la próstata y 83 % de inhibición sobre el peso de la vesícula seminal). A continuación, se detalla la inhibición del peso de la porción ventral de la próstata que se obtuvo con un tratamiento con DHT y una dosis de 0,5 mg/rata de algunos de los antiandrógenos preferidos que se sintetizaron: 55 % con EM-9150, 52 % con EM-9198, 62 % con EM-9204 y 65 % con EM-9205 (Tabla 3). A continuación, se detalla la inhibición del peso de la vesícula seminal que se obtuvo con un tratamiento con DHT y una dosis de 0,5 mg/rata de algunos de los antiandrógenos preferidos que se sintetizaron: 92 % con EM-9150, 90 % con EM-998, 91 % con EM-9204 y 87 % con EM-9205 (Tabla 3). En la Figura 6 se representa el efecto que se obtuvo como resultado de un tratamiento diario que se prolongó durante 7 días, en el que se emplearon dosis crecientes de flutamida (FLU), de bicalutamida o de EM-9150, sobre el peso de la porción ventral de la próstata de ratas macho inmaduras castradas (CX) en las que se habían introducido implantes con DHT. Estos compuestos presentaron actividades similares, pero el efecto de la bicalutamida pareció dejar de incrementarse con las dosis más altas, en contraste con EM-9150. Los antiandrógenos que se describen en la presente también inhibieron el peso del músculo bulbocavernoso en el modelo basado en ratas con implantes con DHT.

Curiosamente, la administración oral diaria de estos compuestos en las ratas inmaduras que fueron sometidas a una orquidectomía no dio como resultado una estimulación sobre el peso de la porción ventral de la próstata, de la vesícula seminal o del músculo bulbocavernoso, por lo que puede concluirse que estos compuestos presentan una actividad antiandrogénica pura, sin una actividad androgénica intrínseca (Tablas 3 y 5 y Figura 7).

En función de los resultados que se obtuvieron, puede concluirse que los antiandrógenos no esteroideos que se describen en la presente son más potentes en el contexto de los parámetros sensibles a los andrógenos que los antiandrógenos que se encuentran disponibles en la actualidad, por lo que estos compuestos deberían ser desarrollados como antiandrógenos sistémicos para el tratamiento de aquellas enfermedades que dependen de los andrógenos, especialmente del cáncer de próstata.

Sobre la base de los resultados que se obtuvieron, debido a que EM-9150 y EM-9156 son 10 veces más potentes que la bicalutamida en el bloqueo del efecto de estimulación del andrógeno R1881 sobre la secreción del PSA en las células LNCaP humanas y presentan una actividad similar en las ratas *in vivo*, además de carecer de efectos agónicos, y si se asume que el metabolismo del ser humano es similar del de la rata, puede concluirse que EM-9150 y EM-9156 podrían ser 10 veces más potentes que la bicalutamida en el contexto del tratamiento del cáncer de próstata en los pacientes humanos.

SARM de la invención

Como se observa en las Tablas 2, 4 y 5, los SARM de la invención generalmente presentaron una actividad androgénica/antiandrogénica mixta sobre la proliferación de las células de Shionogi. A continuación, se detalla el valor de la CI_{50} de algunos ejemplos de los SARM preferidos que se sintetizaron: 67,7 nM para EM-9251, 29,9 nM para EM-9253, 64,8 nM para EM-9290 y 66,9 nM para EM-9309; estos valores fueron similares al de la hidroxiflutamida (67 \pm 2 nM), aunque se observó una estimulación sobre el nivel basal en presencia de una concentración de 10^{-7} M (38 %, 25 % y 13 %, respectivamente), con la excepción de EM-9253.

En los modelos basados en animales, la próstata es un órgano bien reconocido para analizar la actividad androgénica, mientras que el músculo bulbocavernoso, que es sensible a los andrógenos y que se encuentra al lado del músculo elevador del ano (Poortmans y Wyndaele; 1998), es una herramienta valiosa para analizar la actividad anabólica. Según se observa en las Tablas 2, 4 y 5 y en la Figura 8, los SARM de la invención presentaron una actividad androgénica/antiandrogénica mixta en los modelos basados en ratas inmaduras. De hecho, estos

compuestos presentaron un efecto de estimulación entre leve y moderado sobre la próstata y sobre la vesícula seminal en las ratas CX. Por otra parte, estos compuestos dieron como resultado la reversión de la estimulación de la próstata que se había inducido con DHT, pero ninguno de ellos presentó actividad antiandrogénica alguna en los músculos (con este modelo, se observaron resultados variables en la vesícula seminal (inhibición, estimulación o ausencia de efecto)). Por otra parte, en el contexto del modelo basado en ratas intactas, en algunos casos (es decir, con EM-9251) se observó una inhibición clara de la próstata y de la vesícula seminal, pero siempre se observó la estimulación de los músculos. En este contexto, EM-9251 dio como resultado una inhibición de $25\% \pm 4\%$ sobre la próstata y una inhibición de $35\% \pm 7\%$ sobre la vesícula seminal en las ratas intactas, mientras que provocó una estimulación de $77 \pm 6\%$ en el músculo bulbocavernoso (Figura 8).

A la dosis de 0,1 mg/rata, las estimulaciones más altas logradas por los SARM de la invención, a saber, EM-8664, EM-8730, EM-8796, EM-8887 y EM-8977 son 177 %, 178 %, 168 %, 214 % y 194 % en músculos bulbocavernosos, respectivamente (Tablas 4 y 5). A la misma dosis, las estimulaciones logradas por algunos de nuestros SARM preferidos, a saber, EM-9251, EM-9253, EM-9290 y EM-9309 son 119 ± 24 , 114 ± 18 , 88 ± 2 y 107 ± 9 , respectivamente (Tabla 4). En la Tabla 4, encontramos que los derivados del tipo de la tiohidantoína dieron como resultado una estimulación mayor del músculo bulbocavernoso que los derivados del tipo de la hidantoína. Por otro lado, los derivados del tipo de la tiohidantoína son útiles para revertir la estimulación inducida con DHT en la vesícula seminal (o no presentan actividad en este aspecto), mientras que los derivados del tipo de la hidantoína tienen un efecto de inhibición (Tabla 4, columna 5). Se han anticipado diversas subclases de SARM.

En la columna 6 de las Tablas 2, 4 y 5, el valor negativo del porcentaje de inhibición sobre el músculo bulbocavernoso es una prueba adicional de la estimulación del músculo bulbocavernoso que pueden dar como resultado los compuestos del tipo de los SARM, que se detalla en la columna 9.

Uno de los intereses principales de estos SARM es que presentan una actividad antiandrogénica potente en las ratas macho *in vivo*, en combinación con una cierta actividad agónica. Según puede observarse en las Tablas 2, 4 y 5, en las ratas macho inmaduras castradas en las que se habían introducido implantes con DHT, la administración oral diaria de 0,5 mg de estos compuestos por rata dio como resultado una reversión de 0-61 % del efecto de estimulación propio de la DHT sobre el peso de la porción ventral de la próstata, un efecto comparable al que pudo obtenerse con una dosis idéntica de flutamida (0,5 mg/rata) (48 % de inhibición sobre el peso de la próstata). A continuación, se detalla la inhibición del peso de la porción ventral de la próstata que se obtuvo con un tratamiento con DHT y una dosis de 0,5 mg/rata de algunos de los SARM preferidos que se sintetizaron: 45 % con EM-9251, 30 % con EM-9253 y 41 % con EM-9290 (Tablas 2 y 4).

Debido a las actividades que se detallaron con anterioridad, los SARM de la invención son útiles en el tratamiento y la prevención de la hiperplasia prostática benigna y en la prevención del cáncer de próstata. En función del incremento que se observó en la densidad del nervio vaginal (Pelletier y col., 2012 y 2013), puede concluirse que también podrían resultar útiles en el contexto del tratamiento de la sarcopenia y de otras enfermedades/trastornos relacionados con la actividad androgénica, como es el caso del hipogonadismo masculino, la pérdida de libido, la disfunción eréctil o la disfunción sexual femenina, sin una estimulación concomitante de la próstata ni de la vesícula seminal.

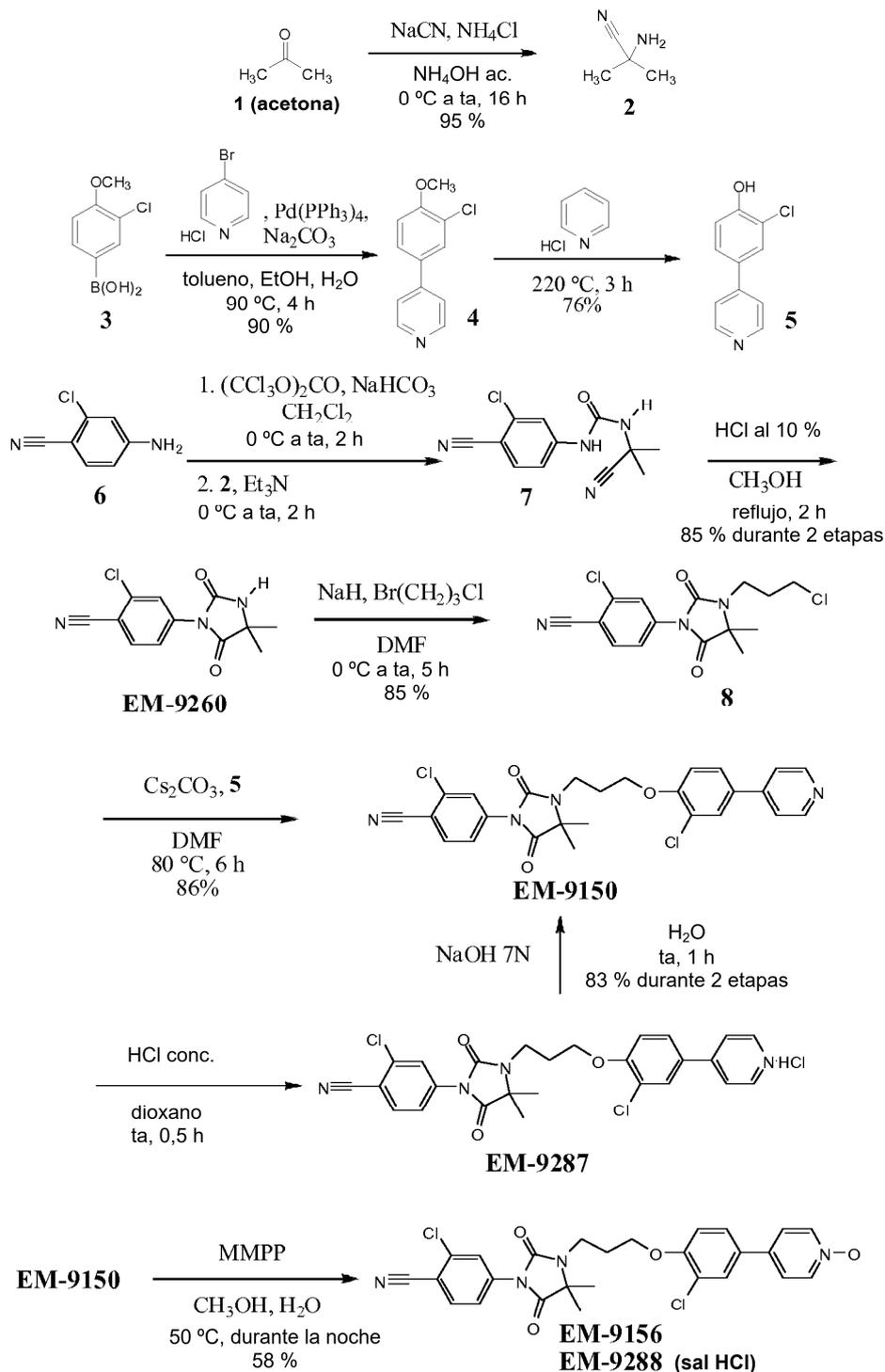
Ejemplos de síntesis de inhibidores preferidos

Los espectros de RMN de protones se registraron con un instrumento Bruker Avance de 400 MHz. Se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; dd, doblete de doblete; t, triplete; q, cuarteto; p, penteto; a, amplio; y m, multiplete. Para los desplazamientos químicos (δ) se usó cloroformo (7,26 ppm para ^1H), acetona (2,05 ppm para ^1H) o metanol (3,33 ppm para ^1H) como referencia y se expresaron en ppm. La cromatografía en capa delgada (TLC) se llevó a cabo con placas de 0,25 mm Kieselgel 60F254 (E. Merck, Darmstadt, FRG). Para la cromatografía ultrarrápida, se usó un Merck-Kieselgel 60 (malla de 230-400, A.S.T.M.). A menos que se indique de otra manera, el material de partida y los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron como estaban o se purificaron usando medios convencionales. Todos los disolventes y reactivos purificados y secados se guardaron en argón. Las reacciones anhidras se condujeron bajo una atmósfera inerte, se ensambló la configuración del experimento y se enfrió en argón. Las soluciones orgánicas habitualmente se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron con un evaporador rotatorio y a presión reducida. Los materiales de partida y los reactivos estaban disponibles principalmente de Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, Wisconsin).

Ejemplo 1

Síntesis de EM-9150 y sus derivados

Esquema 2



Preparación del compuesto 2

5 Se agitó una solución de cianuro de sodio (30,7 g, 0,62 mol) y cloruro de amonio (39,5 g, 0,74 mol) en solución acuosa de hidróxido de amonio al 28 % (240 ml, 1,7 mol) con un agitador mecánico, se enfrió a 0 °C, se trató lentamente con acetona (**1**) (36,8 ml, 0,50 mol) y se agitó durante la noche después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto **2** en forma de un líquido transparente (40 g, 95 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,48 (s, 6H, 2 Me), 1,64 (s a, 2H, NH₂).

Preparación del compuesto 4

Se lavó abundantemente una mezcla de clorhidrato de 4-bromopiridina (52,8 g, 0,27 mol) y ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico (**3**) (60,8 g, 0,33 mol) en tolueno-etanol-agua (2:2:1, 675 ml) con argón durante 15 min, se trató lentamente con carbonato de sodio (115 g, 1,08 mol), se lavó abundantemente con argón durante un período adicional de 10 min, se trató con *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) (7,87 g, 6,81 mmol) y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó (tolueno y etanol), se diluyó con agua (1,1 l), se acidificó con HCl concentrado hasta pH 1 y se filtró sobre un embudo de Buchner. El filtrado se neutralizó con microgránulos de hidróxido de sodio seguido por carbonato de sodio en pH 7. La suspensión se filtró sobre un embudo de Buchner y el sólido obtenido **4** se secó durante la noche y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional (53,9 g, 90 %).

Preparación del compuesto 5

Se calentó una mezcla de compuesto **4** (53,9 g, 0,25 mol) y piridina clorhidrato (280 g, 2,4 mol) a 220 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (1,2 l), se neutralizó con carbonato de sodio a pH 7 y se filtró sobre un embudo de Buchner. El sólido obtenido **5** se secó durante la noche sin purificación adicional (38,3 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 7,15 (d, 1H, Ar), 7,65 (m, 3H, Ar y Pyr), 7,8 (s, 1H, Ar), 8,6 (d, 2H, Pyr), 9,2 (s a, 1H, OH).

Preparación de EM-9260

Se enfrió una solución de trifosgeno (8,31 g, 28 mmol) en diclorometano (700 ml) a 0 °C en atmósfera de argón, se trató con bicarbonato de sodio (33,6 g, 400 mmol) y 4-amino-2-clorobenzonitrilo (**6**) (12,2 g, 80 mmol) por porciones y se agitó con un agitador mecánico durante 15 min y 2 h después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción que contiene al derivado isocianato en bruto se enfrió a 0 °C, se trató lentamente con trietilamina (25,7 ml, 184 mmol) y 2-amino-2-metilpropionitrilo (**2**) (7,4 ml, 80 mmol) y se agitó durante 2 h después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se filtró sobre un embudo de Buchner y el filtrado se evaporó al vacío. El intermediario de urea en bruto **7** se disolvió en metanol (200 ml). La solución se agitó con un agitador mecánico, se trató con una solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico hasta obtener un pH de 1 y se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió sucesivamente a temperatura ambiente y con un baño de agua enfriada con hielo, y se trató con agua fría (250 ml). La suspensión se filtró, después el filtrado se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en metanol (100 ml), y la solución obtenida se trató con agua fría (125 ml) y se filtró. Los sólidos combinados se secaron durante la noche y se diluyeron en diclorometano (850 ml). La suspensión se agitó con un agitador mecánico durante 2 h y se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío para dar el compuesto deseado **EM-9260** (18,0 g, 85 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,53 (s, 6H, 2 Me), 7,74 (s a, 1H, NH), 7,81 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar).

Preparación del compuesto 8

Se enfrió una suspensión de hidruro de sodio (2,27 g, 0,095 mol, lavado con hexanos) en N,N-dimetilformamida anhidra (45 ml) a 0 °C en atmósfera de argón y se trató lentamente con 3-bromo-1-cloropropano (4,9 ml, 0,049 mol) y con una solución de **EM-9260** (10,0 g, 0,038 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante este período. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml) y se filtró sobre un embudo de Buchner. El sólido obtenido **8** se secó durante la noche y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional (11,0 g, 85 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,6 (s, 6H, 2 Me), 2,2 (m, 2H, CH₂), 3,5 (t, 2H, CH₂Cl), 3,7 (t, 2H, CH₂N), 7,8 (d, 1H, Ar), 7,9 (s, 1H, Ar), 8,0 (d, 1H, Ar).

Preparación de EM-9150

Se trató una mezcla del compuesto **8** (55,0 g, 0,16 mol) y del compuesto **5** (36,4 g, 0,18 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (325 ml) con carbonato de cesio (68,5 g, 0,21 mol) y se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetona (1 l), se vertió en agua enfriada con hielo (2 l) y se filtró sobre un embudo de Buchner. El sólido obtenido de color ligeramente naranja, **EM-9150**, se secó durante la noche sin purificación adicional (70,6 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,32 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 3,71 (t, *J* = 7,0 Hz 2H, CH₂N), 4,35 (t, *J* = 5,9 Hz 2H, CH₂O), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr), 7,76 (dd, *J* = 2,3 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,79 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr).

Purificación de EM-9150

Se trató lentamente una solución de **EM-9150** (100,7 g, 0,198 mol) en 1,4-dioxano (1,5 l) que se había calentado ligeramente para su disolución completa, con ácido clorhídrico concentrado (14,75 M) (14,8 ml, 0,218 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y se filtró. El compuesto **EM-9287** obtenido en forma de un sólido ligeramente beis se secó. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,33 (p, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), 3,72 (t, *J* = 6,6 Hz 2H, CH₂N), 4,41 (t, *J* = 5,5 Hz 2H, CH₂O), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,70 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar),

7,74 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 8,01 (dd, $J = 2,4$ y $8,7$ Hz, 1H, Ar), 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, Ar), 8,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, Pyr), 8,81 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H, Pyr). El compuesto en bruto, **EM-9287**, se suspendió en agua (1,5 l) y se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio 7 N (31 ml, 0,22 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se filtró. El compuesto **EM-9150** obtenido en forma de un sólido ligeramente amarillo se secó para dar 83,7 g (83 %) y se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 separaciones de alrededor de 20 g, acetona al 30-80 % en diclorometano) para dar 83,0 g de **EM-9150** puro (pureza química del 99,3 % determinada por HPLC).

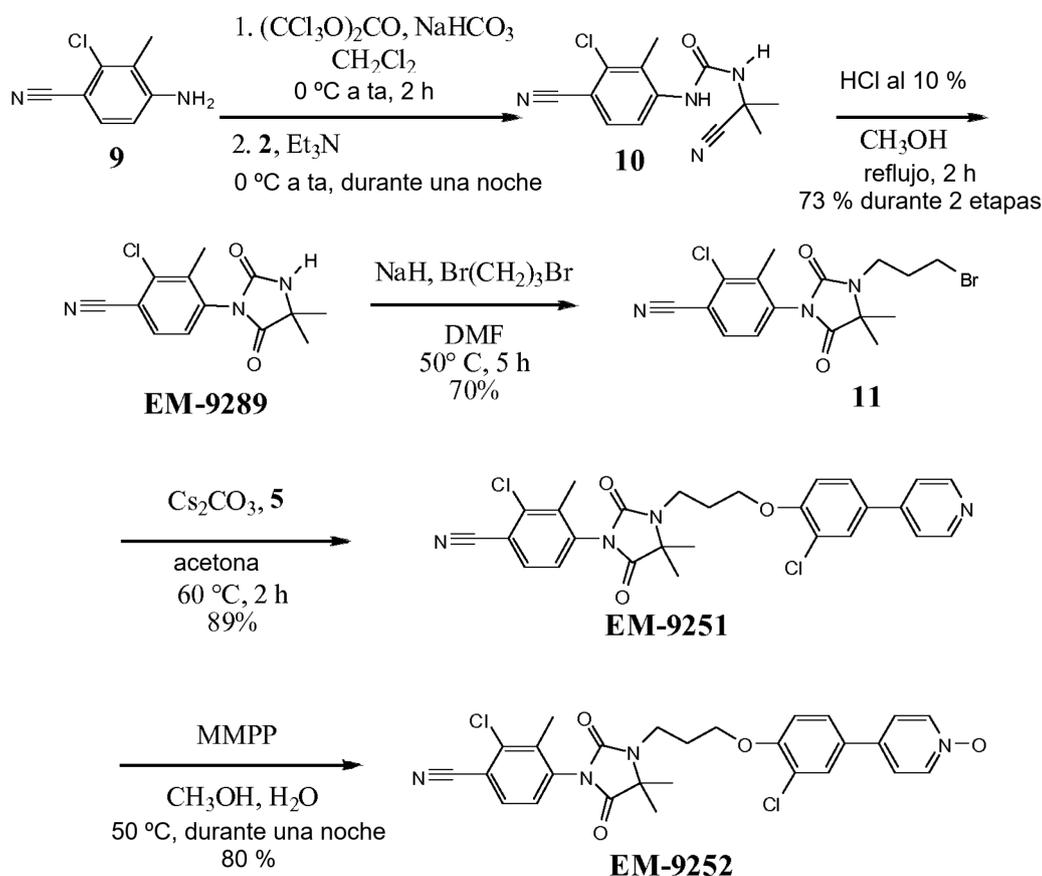
Preparación de EM-9156 y EM-9288

A una suspensión del compuesto **EM-9150** (550 mg, 1,08 mmol) en metanol-agua/5:2 (20 ml) se le añadió monoperoxifitalato de magnesio (MMPP) (1,33 g, 2,7 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante la noche. Una vez completada la reacción (TLC), la mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con diclorometano (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 20 %-diclorometano) para dar 332 mg (58 %) del compuesto **EM-9156**. RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,59 (s, 6H, 2 Me), 2,31 (p, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH_2), 3,70 (t, $J = 7,0$ Hz 2H, CH_2N), 4,34 (t, $J = 5,8$ Hz 2H, CH_2O), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,71 (m, 3H, Ar y Pyr), 7,78 (dd, $J = 1,9$ y $8,5$ Hz, 1H, Ar), 7,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, Ar), 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Pyr). El compuesto **EM-9288**, la sal clorhidrato del compuesto **EM-9156**, se preparó usando el procedimiento descrito para el compuesto **EM-9287**. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ : 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,32 (p, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH_2), 3,72 (t, $J = 6,7$ Hz 2H, CH_2N), 4,38 (t, $J = 5,4$ Hz 2H, CH_2O), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,70 (dd, $J = 1,9$ y $8,5$ Hz, 1H, Ar), 7,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, Ar), 7,88 (m, 2H, Ar), 7,99 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Ar), 8,16 (s a, 2H, Pyr), 8,71 (s a, 2H, Pyr).

Ejemplo 2

Síntesis de EM-9251 y sus derivados

Esquema 3



25

Preparación de EM-9289

Se enfrió una solución de trifosgeno (2,08 g, 7,01 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C, en atmósfera de argón, se trató con bicarbonato de sodio (8,5 g, 100 mmol) y 3-cloro-4-ciano-2-metilanilina (**9**) (obtenida a partir del

procedimiento descrito en Li, J.J. y col., *J. Med. Chem.*, 2007, 50(13), 3015-3025, que sustenta la información, páginas S2 y S3) (3,33 g, 20 mmol) por porciones y se agitó durante 15 min y 2 h después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción que contiene al derivado isocianato en bruto se enfrió a 0 °C, se trató lentamente con trietilamina (6,2 ml, 44 mmol) y 2-amino-2-metilpropionitrilo (**2**) (1,9 ml, 21 mmol) y se agitó durante la noche después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se filtró sobre un embudo de Buchner y el filtrado se evaporó al vacío. El intermediario de urea en bruto **10** se disolvió en metanol (100 ml). La solución se agitó, se trató con una solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico hasta obtener un pH de 1 y se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió sucesivamente a temperatura ambiente y con un baño de agua enfriada con hielo y se trató con agua fría (200 ml). La suspensión se filtró y después el filtrado se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se evaporó al vacío. Los sólidos se combinaron para dar el compuesto deseado **EM-9289** (4,04 g, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,55 (s, 3H, Me), 1,56 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,70 (s, 1H, NH), 7,88 (dd, *J* = 0,4 y 8,3 Hz, 1H, Ar).

Preparación del compuesto 11

Se agitó una suspensión de hidruro de sodio (dispersa al 60 % en aceite mineral, 75 mg, 1,9 mmol) y el compuesto **EM-9289** (420 mg, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (9 ml) durante 30 min en atmósfera de argón y se trató lentamente con 1,3-dibromopropano (0,75 ml, 7,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con éter (4 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 0-100 %-hexanos) para dar 400 mg (70 %) del compuesto **11**.

Preparación de EM-9251

Se trató una mezcla del compuesto **11** (100 mg, 0,25 mmol) y del compuesto **5** (70 mg, 0,34 mmol) en acetona (3 ml) con carbonato de cesio (148 mg, 0,46 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre Celite™. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo (solubilizado en diclorometano) se filtró sobre gel de sílice. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 20 %-diclorometano) para dar 116 mg (89 %) del compuesto **EM-9251**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,61 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,32 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂), 3,69 (dt, *J* = 1,9 y 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,32 (dt, *J* = 1,2 y 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr), 7,76 (dd, *J* = 2,3 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,85 (dd, *J* = 0,4 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

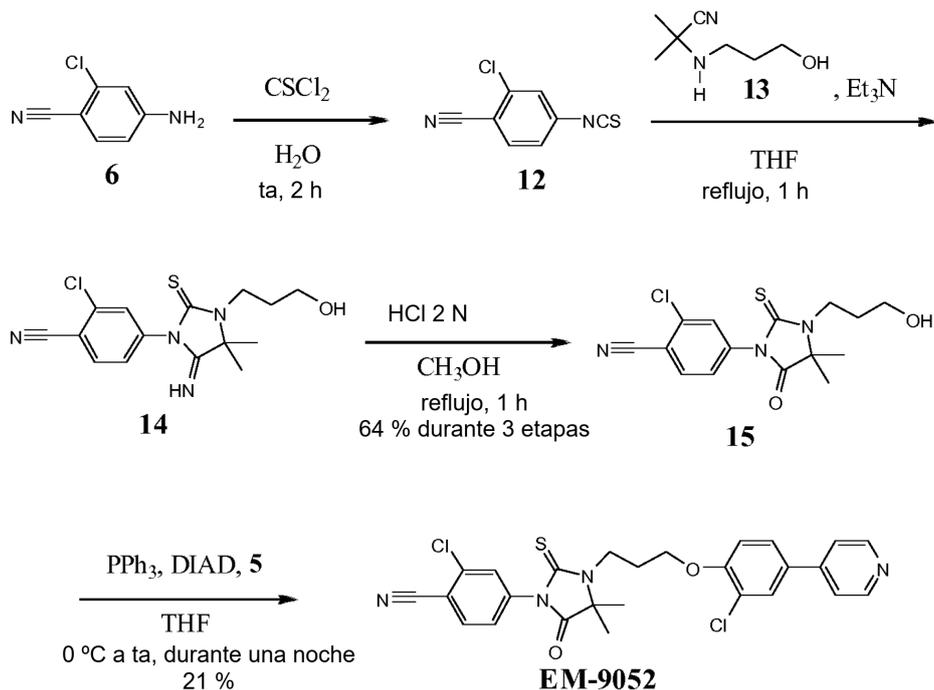
Preparación de EM-9252

El compuesto **EM-9252** se preparó a partir del compuesto **EM-9251** usando el procedimiento descrito para **EM-9156** excepto que las extracciones se efectuaron con acetato de etilo en lugar de diclorometano. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 5 %-diclorometano) para dar 48 mg (80 %) del compuesto **EM-9252**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,31 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 3,69 (dt, *J* = 1,8 y 7,0 Hz, 2H, CH₂N), 4,32 (dt, *J* = 1,3 y 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pyr), 7,72 (dd, *J* = 2,5 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar), 7,86 (dd, *J* = 0,4 y 7,5 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pyr).

Ejemplo 3

Síntesis de EM-9052

Esquema 4



Preparación del compuesto 12

5 Se trató lentamente una suspensión de 3-cloro-4-cianoanilina (**6**) (1,12 g, 7,3 mmol) en agua (15 ml) con tiosfogeno (0,84 ml, 11 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El isotiocianato en bruto **12** se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación del compuesto 14

10 Se sometió a reflujo una solución de isotiocianato **12** (1,43 g, 7,3 mmol), 2-(3-hidroxi-propilamino)-2-metil-propionitrilo (**13**) (obtenido con el procedimiento descrito en WO 2006/133567, página 58) y trietilamina (0,1 ml, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El alcohol en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación del compuesto 15

15 Una solución de alcohol **14** (2,47 g, 7,3 mmol) en una mezcla de metanol y una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico a una relación 1:1 (36 ml) se sometió a reflujo durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (Biotage System, gel de sílice, acetona al 20-30 %-hexanos) para dar 1,58 g (64 % en 3 etapas) del compuesto **15**.

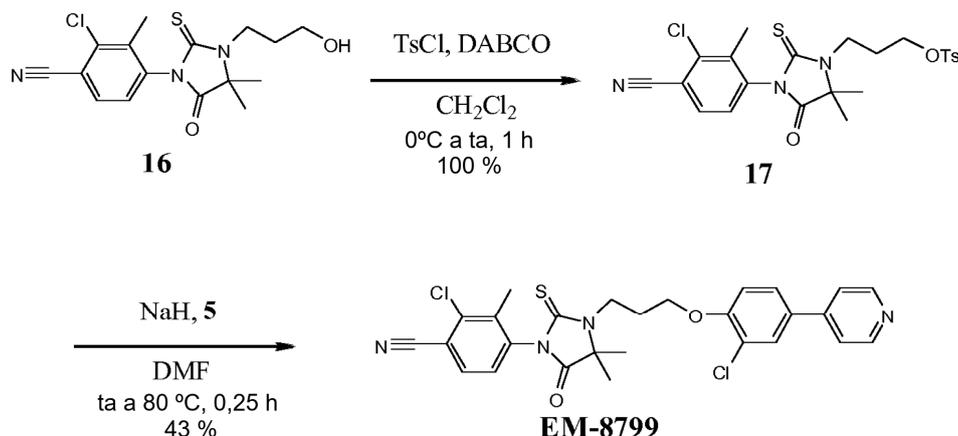
Preparación de EM-9052

25 Se enfrió una solución de alcohol **15** (102 mg, 0,30 mmol), fenol **5** (60 mg, 0,29 mmol) y trifetilfosfina (81 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) a 0 °C, en atmósfera de argón, y se trató lentamente con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,06 ml, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto (solubilizado en acetona) se filtró sobre gel de sílice. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 40 %-hexanos) para dar 32 mg (21 %) del compuesto **EM-9052**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,67 (s, 6H, 2 Me), 2,46 (m, 2H, CH₂), 4,08 (m, 2H, CH₂N), 4,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,66 (m, 3H, Ar y Pyr), 7,77 (dd, J = 2,3 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H, Ar), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, J = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

Ejemplo 4

Síntesis de EM-8799

Esquema 5



Preparación del compuesto 17

5 Se enfrió una solución del compuesto **16** (obtenido con el mismo procedimiento que el compuesto **15** (excepto que el metanol se evaporó antes del aislamiento y purificación sin dilución con agua) con un 24 % de rendimiento comenzando con 3-cloro-4-ciano-2-metilaniлина (**9**) (obtenido con el procedimiento descrito en Li, J.J. y col. *J. Med. Chem.* 2007, 50(13), 3015-3025, que sustenta la información, páginas S2 y S3)) (89 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C, en atmósfera de argón, se trató con 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) (62 mg, 0,55 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (75 mg, 0,39 mmol) y se agitó durante 1 h después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con diclorometano (2 x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El tosilato en bruto **17** se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

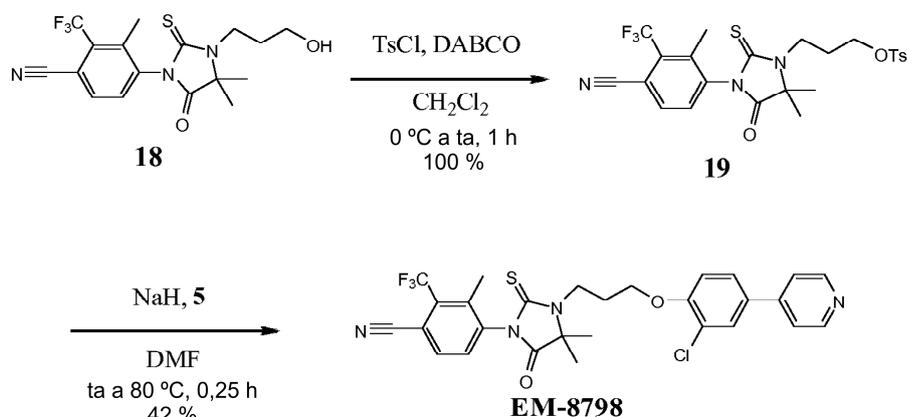
Preparación de EM-8799

15 Se trató una solución de fenol **5** (78 mg, 0,38 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml), en atmósfera de argón, con hidruro de sodio (disperso al 60 % en aceite mineral, 19 mg, 0,48 mmol), se agitó durante 30 min, se trató con una solución del tosilato **17** (128 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se calentó a 80 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter y se lavó con agua (2 x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto (solubilizado en diclorometano) se filtró sobre gel de sílice. El compuesto en bruto también se purificó con dos cromatografías ultrarrápidas (gel de sílice, acetona al 30 %-hexanos y éter al 20-50 %-diclorometano) para dar 58 mg (43 %) del compuesto **EM-8799**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,47 (p, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 4,07 (m, 2H, CH₂N), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,66 (d, J = 6,2 Hz, 2H, Pyr), 7,77 (dd, J = 2,3 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H, Pyr).

Ejemplo 5

Síntesis de EM-8798

Esquema 6



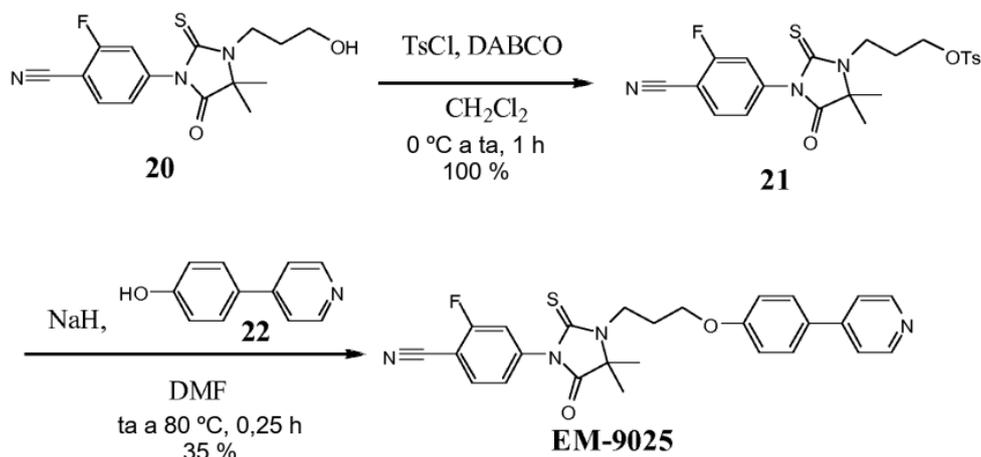
Preparación de EM-8798

- 5 El compuesto **EM-8798** se preparó mediante el mismo procedimiento que se describió para el compuesto **EM-8799**. El compuesto **19** se obtuvo cuantitativamente con el mismo procedimiento que el compuesto **17** comenzando con el compuesto **18** que se preparó mediante el procedimiento descrito para el compuesto **15** (excepto que se usó bicarbonato de sodio saturado acuoso en lugar de agua en la dilución de la mezcla de reacción) comenzando con 4-ciano-2-metil-3-trifluorometil-anilina (obtenida con el procedimiento que se describe en US 2004/0181064, páginas 41-42) con un 52 % de rendimiento. El compuesto en bruto **EM-8798** se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 30 %-hexanos) para dar 55 mg del compuesto deseado con un 42 % de rendimiento. RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,71 (s, 6H, Me), 2,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H, Me del grupo aromático), 2,48 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 4,09 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH_2O), 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,66 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, Pyr), 7,77 (dd, $J = 2,3$ y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar), 7,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, Ar), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr).

15 Ejemplo 6

Síntesis de EM-9025

Esquema 7



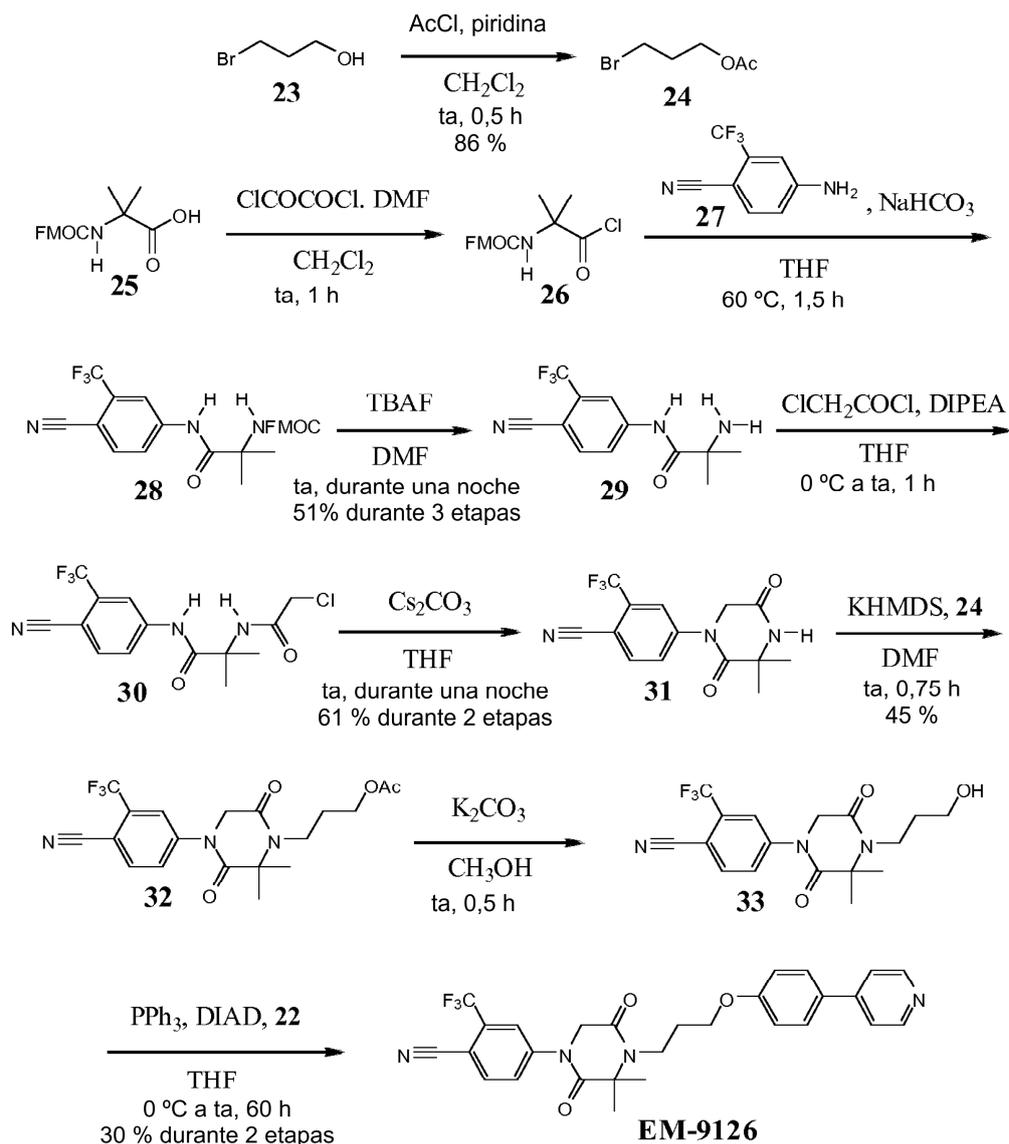
Preparación de EM-9025

- 20 El compuesto **EM-9025** se preparó mediante el mismo procedimiento que se describió para el compuesto **EM-8799**. El compuesto **21** se obtuvo cuantitativamente por el mismo procedimiento que el compuesto **17** comenzando con el compuesto **20** que se preparó mediante el procedimiento descrito para el compuesto **15** (excepto que el metanol se evaporó antes del aislamiento y la purificación sin dilución con agua) comenzando con 4-ciano-3-fluoroanilina con un 33 % de rendimiento. El compuesto **22** se obtuvo mediante un procedimiento similar al descrito en WO 2009/079412 (página 97) usando 1-bromo-4-(metoximetoxi)benzoceno y ácido 4-piridinborónico con un 57 % en 3 etapas. El compuesto en bruto **EM-9025** (se usó diclorometano en lugar de éter para la extracción, y se omitió la filtración sobre

25

gel de sílice) se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 40 %-hexanos) para dar 46 mg del compuesto deseado con un 35 % de rendimiento. RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,65 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,24 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,55 (dd, $J = 1,4$ y 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, Ar), 7,62 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 8,00 (dd, $J = 7,4$ y 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, Pyr).

5

Ejemplo 7**Síntesis de EM-9126****Esquema 8****10 Preparación del compuesto 24**

Se trató una solución de 3-bromopropanol (**23**) (2,0 g, 14 mmol) en diclorometano (50 ml) con cloruro de acetilo (1,2 ml, 17 mmol), se agitó durante 20 min, se trató con piridina (1,4 ml, 17 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con agua y bicarbonato de sodio saturado acuoso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El acetato en bruto **24** (2,25 g, 86 %) se usó en la etapa apropiada sin purificación adicional.

15

Preparación del compuesto 26

Se trató una solución de ácido 2-(Fmoc-amino)isobutírico (**25**) (6,48 g, 20,0 mmol) en diclorometano (180 ml) con cloruro de oxalilo (2,6 ml, 30 mmol) y unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida y se agitó durante 1 h. La mezcla

de reacción se concentró a presión reducida. El cloruro de acilo en bruto **26** se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación del compuesto 28

5 Se trató una solución de cloruro de acilo **26** (6,84 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (90 ml) con 4-ciano-3-trifluorometilanilina (**27**) (3,36g, 18,1 mmol) y bicarbonato de sodio (1,90 g, 22,6 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x) y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La amida en bruto **28** se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación del compuesto 29

10 Se trató una solución de la amida **28** (8,9 g, 18 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) con una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (27 ml, 27 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x) y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (Biotage System, gel de sílice, acetato de etilo al 50-100 %-hexanos) para dar 2,5 g (51 % en 3 etapas) de la amina
15 **29**.

Preparación del compuesto 30

20 Se enfrió una solución de la amina **29** (2,5 g, 9,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (45 ml) a 0 °C, se trató con diisopropilamina (2,4 ml, 14 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,81 ml, 10 mmol) y se agitó durante 1 h después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La diamida en bruto **30** (3,58 g) se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación del compuesto 31

25 Se trató lentamente a una solución de la diamida **30** (3,21 g, 9,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (185 ml) con carbonato de cesio (7,55g, 23 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite™. El filtrado se evaporó a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 15-20 % de acetona-diclorometano) para dar 1,76 g (61 % durante 2 etapas) de la diamida cíclica **31**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,58 (s, 6H, Me), 4,59 (s, 2H, CH₂), 7,60 (s a, 1H, NH), 7,97 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar).

Preparación del compuesto 32

30 Se trató una solución de diamida cíclica **31** (106 mg, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,6 ml) en atmósfera de argón, con una solución 0,5 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno (0,81 ml, 0,40 mmol), se agitó durante 5 min, se trató con una solución de acetato de 3-bromopropilo (**24**) (88 mg, 0,49 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,5 ml) y se agitó durante 45 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con agua (2 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto
35 en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 20 %-hexanos) para dar 63 mg (45 %) del acetato **32** (también se obtuvo el producto de la O-alkilación (22 mg, 16 %) y el material de partida **31** (24 mg, 22 %)).

Preparación del compuesto 33

40 Se trató una solución de acetato **32** (63 mg, 0,15 mmol) en metanol (2 ml) con carbonato de potasio (75 mg, 0,54 mmol) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con agua (2 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El alcohol en bruto **33** se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 1,81 (p, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,56 (q, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,63 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH₂N), 3,82 (t, J = 5,8 Hz, 1H, OH), 4,65 (s, 2H, NCH₂CO), 7,97 (dd, J = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar).

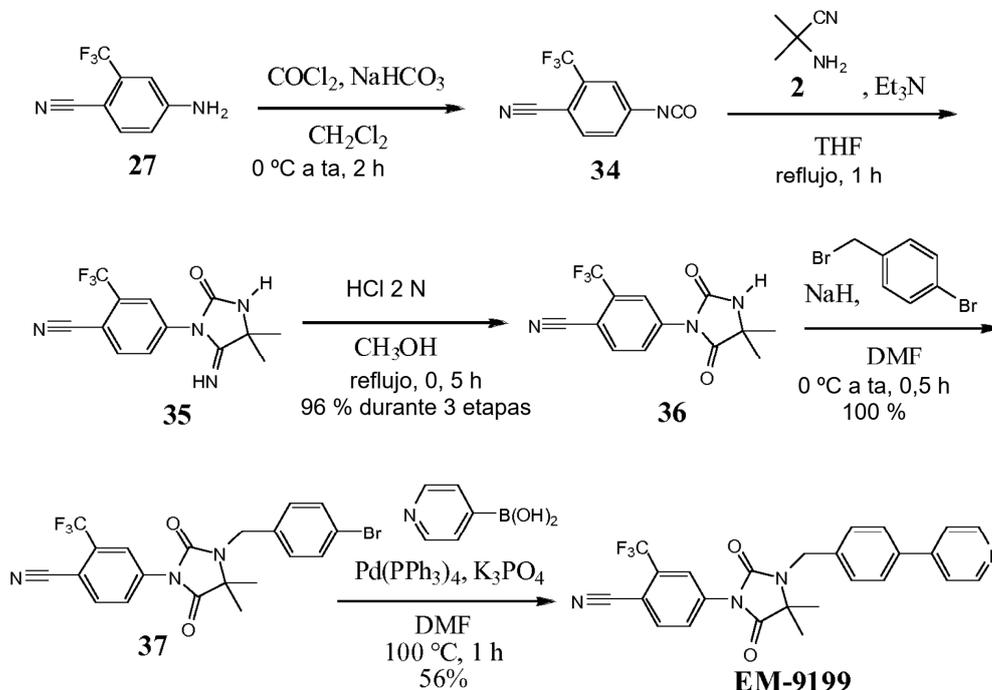
45 Preparación de EM-9126

50 Se enfrió una solución de alcohol **33** (44 mg, 0,12 mmol), fenol **22** (20 mg, 0,12 mmol) y trifetilfosfina (35 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1,5 ml) a 0 °C, en atmósfera de argón, y se trató lentamente con azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,025 ml, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto (solubilizado en acetona) se filtró sobre gel de sílice. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 % de acetona-hexanos) para dar 18,5 mg (30 % en 2 etapas) del compuesto **EM-9126**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,69 (s, 6H, 2 Me), 2,17 (m, 2H, CH₂), 3,72 (m, 2H, CH₂N), 4,18 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 4,64 (s, 2H, NCH₂CO), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,62 (d, J = 6,2 Hz, 2H, Pyr), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,97 (dd, J = 1,9 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 8,15 (2s, 2H, Ar), 8,59 (d, J = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

Ejemplo 8

Síntesis de EM-9199

Esquema 9

5 Preparación del compuesto **34**

Se enfrió una suspensión de 4-ciano-3-trifluometilnilina (**27**) (2,01 g, 10,8 mmol) y bicarbonato de sodio (2,25 g, 26,8 mmol) en diclorometano (50 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se trató lentamente con una solución al 20 % de fosgeno en tolueno (11 ml, 20,9 mmol) y se agitó durante 2 h después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El isocianato **34** en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación del compuesto **35**

Una solución de isocianato **35** (2,29 g, 10,8 mmol), 2-amino-2-metilpropionitrilo (**2**) (1,1 g, 13 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto **35** se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación del compuesto **36**

Una solución del compuesto **35** (3,19 g, 10,8 mmol) en una mezcla de metanol y una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico a una relación 1:1 (36 ml) se sometió a reflujo durante 0,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3,07 g (96 % en 3 etapas) del compuesto **36**. El compuesto en bruto **36** se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación del compuesto **37**

Se enfrió una solución del compuesto **36** (501 mg, 1,69 mmol) y bromuro de 4-bromobencilo (630 mg, 2,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (8 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, en atmósfera de argón, se trató con hidruro de sodio (disperso al 60 % en aceite mineral, 100 mg, 2,5 mmol) y se agitó 0,5 h después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con agua (2 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (Biotage System, gel de sílice, acetona al 0-30 %-hexanos) para dar 786 mg (100 %) del bromuro **37**.

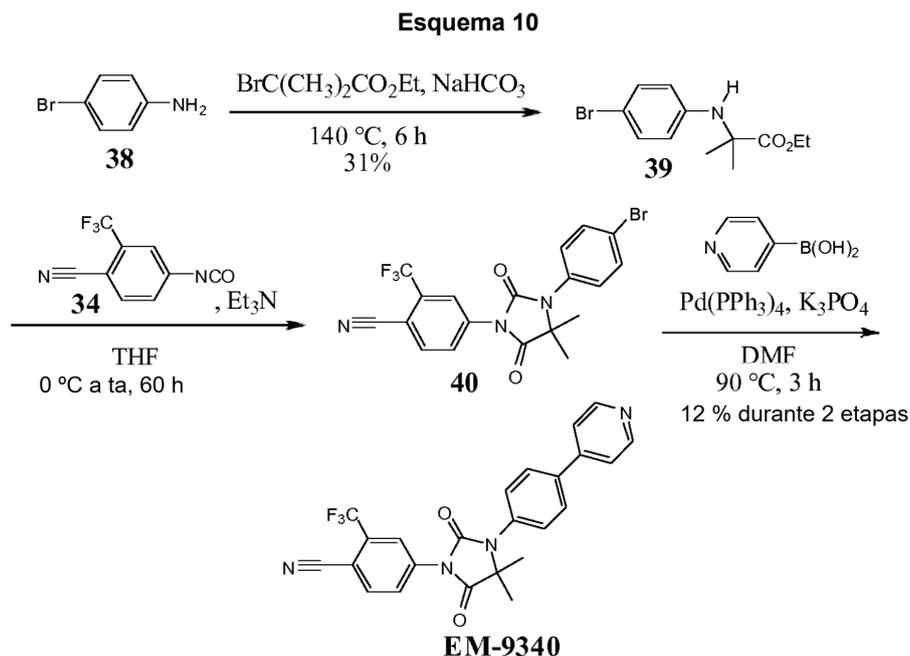
Preparación del compuesto EM-9199

Se burbujeó argón a través de una suspensión del bromuro **37** (100 mg, 0,21 mmol), ácido 4-piridinborónico (41 mg, 0,33 mmol) y fosfato tripotásico (136 mg, 0,64 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) durante 10 min en

atmósfera de argón, se trató *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) (25 mg, 0,022 mmol) y se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se lavó con agua (2 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó con dos cromatografías ultrarrápidas (gel de sílice, acetona al 30 %-hexanos y metanol al 2 %-diclorometano) para dar 55 mg (56 %) del compuesto **EM-9199**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,52 (s, 6H, 2 Me), 4,80 (s, 2H, CH₂), 7,67 (m, 4H, Ar y Pyr), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 8,23 (m, 2H, Ar), 8,34 (s, 1H, Ar), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

Ejemplo 9

Síntesis de EM-9340



10

Preparación del compuesto 39

Se calentó una mezcla de 4-bromoanilina (**38**) (2,05 g, 11,9 mmol), α-bromoisobutirato de etilo (3,0 ml, 20 mmol) y bicarbonato de sodio (1,5 g, 18 mmol) a 140 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con gel de sílice y cromatografía ultrarrápida (éter al 10 %-hexanos) para dar 1,06 g (31 %) del éster **39** como un aceite.

15

Preparación del compuesto 40

Se enfrió una solución del éster **39** (1,17 g, 4,09 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (14 ml) a 0 °C, en atmósfera de argón, se trató con isocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo (**34**) (0,87 mg, 4,1 mmol) y trietilamina (0,57 ml, 4,1 mmol), se agitó durante la noche después de retirar el baño de agua enfriada con hielo, se trató con la misma cantidad de isocianato (**34**) y trietilamina y se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con éter, se lavó con agua (2 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 10 %-hexanos) para dar 750 mg de una mezcla del bromuro **40** con (4-ciano-3-trifluorometilfenil) carbamato de etilo a una relación de 1:2,2.

20

Preparación del compuesto EM-9340

Se burbujeó argón a través de una suspensión del bromuro **40** impuro (150 mg, 0,15 mmol), ácido 4-piridinborónico (80 mg, 0,65 mmol) y fosfato tripotásico (212 mg, 1,00 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (3 ml) durante 10 min en atmósfera de argón, se trató *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) (44 mg, 0,038 mmol) y se calentó a 90 °C durante 3 h (reacción incompleta). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se lavó con agua (2 x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó con dos cromatografías ultrarrápidas (gel de sílice, acetona al 20 %-hexanos y acetona al 10 %-diclorometano) para dar 45 mg (12 % en dos etapas) del compuesto **EM-9340**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,73 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 8,21 (dd, *J* = 1,6 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,32 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, Ar), 8,69 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

25

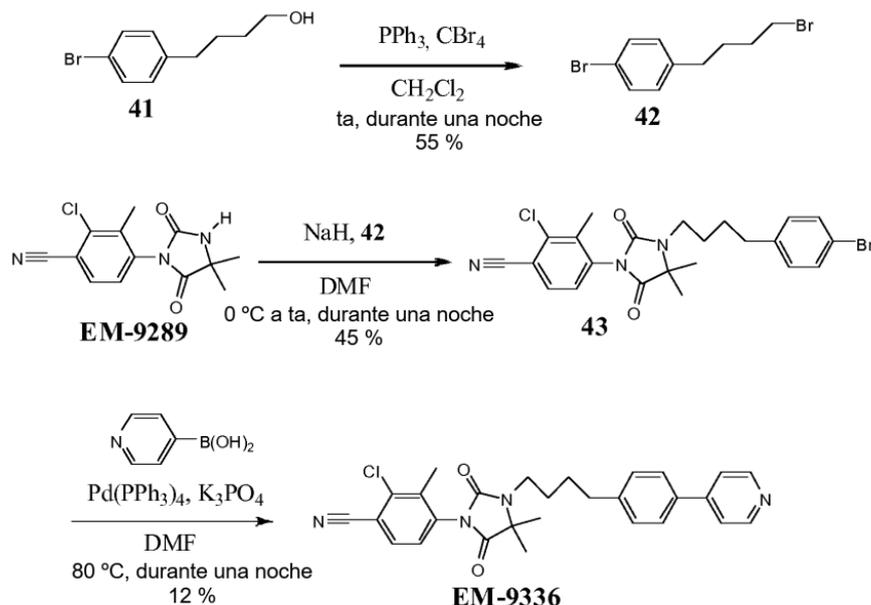
30

Ejemplo 10

Síntesis de EM-9336

35

Esquema 11



Preparación del compuesto 42

5 Se agitó una suspensión de 4-(4-bromofenil)-1-butanol (**41**) (obtenido con el procedimiento que se describe en Ando T. y col., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53(8), 2348-2356) (3,44 g, 15 mmol), trifenilfosfina (4,6 g, 17 mmol) y tetrabromometano (7,5 g, 23 mmol) en diclorometano (200 ml), en atmósfera de argón, durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (Biotage System, gel de sílice, acetona al 0-10 %-hexanos) para dar 2,43 g (55 %) del bromuro **42**.

10 Preparación del compuesto 43

15 Se agitó una suspensión de hidruro de sodio (disperso al 60 % en aceite mineral, 120 mg, 3,0 mmol) y el compuesto **EM-9289** (560 mg, 2,0 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml), en atmósfera de argón, durante 30 min, se enfrió a 0 °C, se trató lentamente con una solución del bromuro **42** (900 mg, 3,1 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml), y se agitó durante la noche después de retirar el baño de agua enfriada con hielo. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x) y acetato de etilo (2 x). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía (Biotage System, gel de sílice, acetona al 0-20 %-hexanos) para dar 435 mg (45 %) del bromuro **43**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,54 (s, 3H, Me), 1,56 (s, 3H, Me), 1,73 (m, 4H, CH₂), 2,28 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂ bencílico), 3,45 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH₂N), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar).

Preparación del compuesto EM-9336

25 Se burbujeó argón a través de una suspensión del bromuro **43** (214 mg, 0,438 mmol), ácido 4-piridinborónico (65 mg, 0,53 mmol) y fosfato tripotásico (280 mg, 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (12 ml) durante 15 min en atmósfera de argón, se trató *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) (76 mg, 0,066 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x) y acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0-20 % de acetona-tolueno) para dar 25 mg (12 %) del compuesto **EM-9336**. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,55 (s, 3H, Me), 1,57 (s, 3H, Me), 1,78 (m, 4H, CH₂), 2,28 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,77 (t, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂ bencílico), 3,48 (t, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂N), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H, Pyr), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

Los siguientes compuestos de la Tabla 3 se obtienen con los procedimientos que se describen en los Ejemplos 1-10. Se muestra una descripción de la RMN ¹H para cada compuesto (excepto por los compuestos que ya se describieron en los Ejemplos 1-10):

35 EM-8840

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH₂), 4,05 (m, 2H, CH₂N), 4,23 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,44 (s a, 1H, Pyr), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H,

ES 2 771 748 T3

Pyr), 8,03 (dd, $J = 1,8$ y $8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,6 (s a, 1H, Pyr), 8,9 (s a, 1H, Pyr).

EM-8841

5 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,42 (m, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,24 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,62 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H, Pyr), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 8,03 (dd, $J = 1,6$ y $8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,60 (s a, 2H, Pyr).

EM-8851

10 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,42 (m, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2O), 6,93 (dd, $J = 2,4$ y $13,1$ Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, $J = 2,5$ y $8,5$ Hz, 1H, Ar), 7,55 (s a, 2H, Pyr), 7,60 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H, Ar), 8,03 (dd, $J = 1,7$ y $8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,7 (s a, 2H, Pyr).

EM-8871

15 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,67 (s, 6H, 2 Me), 2,42 (m, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (ddd, $J = 1,1$, $2,3$ y $8,2$ Hz, 1H, Ar), 7,37 (m, 2H, Ar), 7,46 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 7,66 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, Pyr), 8,02 (dd, $J = 1,8$ y $8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8872

20 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,45 (m, 2H, CH_2), 4,07 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,31 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,64 (m, 4H, Ar y Pyr), 8,02 (dd, $J = 1,7$ y $8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8888

25 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,42 (m, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (dd, $J = 2,6$ y $8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, Pyr), 8,03 (dd, $J = 1,5$ y $8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8890

30 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,45 (m, 2H, CH_2), 4,07 (m, 2H, CH_2N), 4,34 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,34 (m, 5H, Ar y Pyr), 8,03 (dd, $J = 1,7$ y $8,1$ Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8900

30 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,67 (s, 6H, 2 Me), 2,47 (m, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,40 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH_2O), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,71 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr), 8,05 (m, 3H, Ar), 8,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8908

35 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,51 (s, 3H, Me), 2,40 (m, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,22 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Pyr), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,86 (dd, $J = 2,5$ y $8,0$ Hz, 1H, Pyr), 8,03 (dd, $J = 2,0$ y $8,0$ Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Pyr).

EM-8923

40 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,23 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2O), 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar), 7,14 (dd, $J = 2,9$ y $8,3$ Hz, 1H, Pyr), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 8,03 (dd, $J = 1,7$ y $8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar), 8,19 (dd, $J = 2,6$ y $8,4$ Hz, 1H, Pyr), 8,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, Pyr).

EM-8929

45 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,67 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,23 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2O), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, Pyr), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 8,02 (dd, $J = 1,8$ y $8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,15 (s, 1H, Ar), 8,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, Pyr), 8,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar).

EM-9000

50 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,27 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2), 3,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2N), 4,22 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,66 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, Pyr), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 8,14 (dd, $J = 2,0$ y $8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, Pyr), 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, Ar).

EM-9011

55 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2O), 6,93 (dd, $J = 2,4$ y $13,1$ Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, $J = 2,4$ y $8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,54 (dt, $J = 1,6$ y $4,5$ Hz, 2H, Pyr), 7,55-7,63 (m, 3H, Ar), 8,00 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr).

ES 2 771 748 T3

EM-9037

5 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,42 (m, 2H, CH₂), 4,04 (m, 2H, CH₂N), 4,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 6,93 (dd, *J* = 2,4 y 13,0 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, *J* = 2,8 y 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,54 (dt, *J* = 1,6 y 4,5 Hz, 2H, Pyr), 7,60 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,67 (dd, *J* = 1,9 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr).

EM-9039

10 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH₂), 4,04 (m, 2H, CH₂N), 4,24 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr), 7,67 (dd, *J* = 1,9 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr).

EM-9043

15 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 1,64 (s, 6H, 2 Me), 2,43 (m, 2H, CH₂), 4,03 (m, 2H, CH₂N), 4,28 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 7,21 (m, 2H, Ar), 7,94 (m, 3H, Ar), 8,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Ar), 8,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,22 (m, 2H, Pyr), 8,77 (m, 2H, Pyr).

EM-9049

15 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH₂), 4,04 (m, 2H, CH₂N), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,42 (ddd, 0,7, 4,8 y 7,9 Hz, 1H, Pyr), 7,67 (m, 3H, Ar), 7,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,99 (dt, *J* = 0,7 y 7,9 Hz, 1H, Pyr), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,52 (dd, *J* = 1,5 y 4,7 Hz, 1H, Pyr), 8,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Pyr).

EM-9050

20 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,67 (s, 6H, 2 Me), 2,40 (m, 2H, CH₂), 4,03 (m, 2H, CH₂N), 4,50 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 6,97 (dd, *J* = 0,4 y 8,6 Hz, 1H, Pyr), 7,67 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr), 8,03 (dd, *J* = 1,7 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,13 (dd, *J* = 2,6 y 8,6 Hz, 1H, Pyr), 8,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,61 (dd, *J* = 0,3 y 2,5 Hz, 1H, Pyr), 8,64 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, Pyr).

EM-9055

25 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,61 (s, 6H, 2 Me), 2,31 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 3,70 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂N), 4,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 7,28 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,63 (m, 4H, Ar y Pyr), 8,13 (dd, *J* = 1,8 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,24 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H, Pyr).

EM-9066

30 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,29 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,26 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 y 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,96 (dd, *J* = 2,6 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dt, *J* = 1,6 y 4,5 Hz, 2H, Pyr), 7,58 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 8,15 (dd, *J* = 1,7 y 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

EM-9067

35 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,28 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 3,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,25 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 6,90 (dd, *J* = 2,4 y 13,3 Hz, 1H, Ar), 6,95 (dd, *J* = 2,6 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,59 (m, 3H, Ar y Pyr), 8,15 (dd, *J* = 1,7 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,19 (m, 3H, Ar y Pyr), 8,26 (dd, *J* = 0,4 y 1,3 Hz, 1H, Ar).

EM-9070

40 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 1,93 (m, 2H, CH₂), 2,09 (m, 2H, CH₂), 3,93 (m, 2H, CH₂N), 4,16 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,41 (ddd, *J* = 0,8, 4,8 y 8,0 Hz, 1H, Pyr), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,98 (ddd, *J* = 1,7, 2,4 y 7,9 Hz, 1H, Pyr), 8,03 (dd, *J* = 1,6 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,52 (dd, *J* = 1,6 y 4,7 Hz, 1H, Pyr), 8,83 (dd, *J* = 0,7 y 2,3 Hz, 1H, Pyr).

EM-9089

45 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,61 (s, 6H, 2 Me), 2,31 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 3,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,31-7,39 (m, 5H, Ar y Pyr), 8,15 (dd, *J* = 1,8 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,27 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,63 (s a, 2H, Pyr).

EM-9092

50 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,45 (m, 2H, CH₂), 4,07 (m, 2H, CH₂N), 4,35 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,54 (dd, *J* = 3,0 y 8,8 Hz, 1H, Pyr), 7,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr), 8,03 (dd, *J* = 1,8 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Pyr), 8,16 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Pyr), 8,65 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr).

EM-9111

55 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,31 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,33 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,52 (dd, *J* = 3,0 y 8,8 Hz, 1H, Pyr), 7,98 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr), 8,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, Pyr), 8,15 (dd, *J* = 1,8 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,45 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, Pyr), 8,64 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr).

EM-9114

ES 2 771 748 T3

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,26 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 3,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂N), 4,50 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂O), 6,96 (dd, *J* = 0,6 y 8,6 Hz, 1H, Pyr), 7,66 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr), 8,12 (dd, *J* = 2,6 y 8,6 Hz, 1H, Pyr), 8,16 (dd, *J* = 1,8 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,28 (dd, *J* = 0,4 y 1,3 Hz, 1H, Ar), 8,60 (dd, *J* = 0,5 y 2,6 Hz, 1H, Pyr), 8,64 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H, Pyr).

5 EM-9115

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,69 (s, 6H, 2 Me), 2,28 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 3,67 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂N), 4,26 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 y 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,97 (dd, *J* = 2,6 y 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dt, *J* = 1,5 y 4,5 Hz, 2H, Pyr), 7,59 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,81 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H, Pyr).

10 EM-9116

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,58 (s, 6H, 2 Me), 2,27 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr), 7,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,80 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

15 EM-9117

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,58 (s, 6H, 2 Me), 2,27 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 3,66 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂N), 4,25 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 y 13,3 Hz, 1H, Ar), 6,95 (dd, *J* = 2,5 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,59 (m, 3H, Ar y Pyr), 7,80 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr).

20 EM-9118

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,58 (s, 6H, 2 Me), 2,26 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr), 7,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,80 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,92 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr).

25 EM-9119

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH₂), 4,03 (m, 2H, CH₂N), 4,26 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 6,92 (dd, *J* = 2,3 y 13,3 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, *J* = 2,7 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,60 (m, 3H, Ar y Pyr), 7,67 (dd, *J* = 1,9 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr).

30 EM-9120

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH₂), 4,03 (m, 2H, CH₂N), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,67 (m, 3H, Ar y Pyr), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr).

EM-9176

35 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,57 (s, 6H, 2 Me), 2,26 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr), 7,71 (m, 4H, Ar), 7,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr).

EM-9180

40 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,64 (s, 6H, 2 Me), 3,87 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂N), 4,36 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂O), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr), 7,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 8,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pyr), 8,17 (dd, *J* = 1,7 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, Ar).

EM-9198

45 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,59 (s, 6H, 2 Me), 2,30 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH₂), 3,69 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂N), 4,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 7,29 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,63 (m, 4H, Ar y Pyr), 7,79 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

EM-9200

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,52 (s, 6H, 2 Me), 4,80 (s, 2H, CH₂), 7,45 (ddd, *J* = 0,7, 4,7 y 7,9 Hz, 1H, Pyr), 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 8,03 (ddd, *J* = 1,7, 2,3 y 7,9 Hz, 1H, Pyr), 8,23 (m, 2H, Ar), 8,34 (s, 1H, Ar), 8,57 (dd, *J* = 1,5 y 4,7 Hz, 1H, Pyr), 8,88 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Pyr).

50 EM-9201

55 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,93 (m, 4H, CH₂ del grupo ciclopentilo), 2,13 (m, 2H, CH₂ del grupo ciclopentilo), 2,19 (m, 2H, CH₂ del grupo ciclopentilo), 2,31 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 y 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,96 (dd, *J* = 2,5 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dt, *J* = 1,5 y 4,5 Hz, 2H, Pyr), 7,59 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,81 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, Pyr).

ES 2 771 748 T3

EM-9204

5 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H, Me del grupo aromático), 2,30 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH₂), 3,67 (2t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂N), 4,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,36 (dd, *J* = 0,7 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,59-7,67 (m, 4H, Ar y Pyr), 7,78 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,61 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

EM-9205

10 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,59 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H, Me del grupo aromático), 2,28 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,25 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 y 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,96 (dd, *J* = 2,5 y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,38 (dd, *J* = 0,7 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dt, *J* = 1,6 y 4,5 Hz, 2H, Pyr), 7,59 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,79 (dd, *J* = 7,5 y 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

EM-9208

15 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,59 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H, Me del grupo aromático), 2,27 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 3,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,24 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 y 13,3 Hz, 1H, Ar), 6,95 (dd, *J* = 2,5 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Pyr), 7,60 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H, Ar), 7,79 (dd, *J* = 7,3 y 7,8 Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr).

EM-9221

20 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,58 (s, 6H, 2 Me), 2,25 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,32 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,19 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 6,89 (dd, *J* = 2,5 y 8,4 Hz, 1H, Ar), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Pyr), 7,81 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Pyr).

EM-9225

25 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,58 (s, 6H, 2 Me), 2,25 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 3,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂N), 4,49 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 6,93 (dd, *J* = 0,6 y 8,7 Hz, 1H, Pyr), 7,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pyr), 7,82 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,09 (dd, *J* = 2,6 y 8,7 Hz, 1H, Pyr), 8,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr), 8,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, Pyr).

EM-9226

30 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,59 (s, 6H, 2 Me), 2,29 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH₂), 3,68 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂N), 4,32 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 7,26 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,56 (ddd, *J* = 1,1, 2,2 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,59 (dd, *J* = 2,3 y 12,4 Hz, 1H, Ar), 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pyr), 7,78 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pyr).

EM-9227

35 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,55 (s, 6H, 2 Me), 4,82 (s, 2H, CH₂), 7,47 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, Ar), 7,49 (dd, *J* = 1,6 y 9,4 Hz, 1H, Ar), 7,57 (dt, *J* = 1,6 y 4,5 Hz, 2H, Pyr), 7,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar), 8,22 (m, 2H, Ar), 8,33 (s, 1H, Ar), 8,67 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

EM-9228

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,55 (s, 6H, 2 Me), 4,81 (s, 2H, CH₂), 7,45 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H, Ar), 7,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, Ar), 7,64 (m, 3H, Ar y Pyr), 8,22 (m, 4H, Ar y Pyr), 8,33 (s, 1H, Ar).

EM-9261

40 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,62 (s, 6H, 2 Me), 2,26 (p, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), 3,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂N), 3,81 (s, 3H, OMe), 4,27 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂O), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, Ar), 7,36 (dd, *J* = 2,1 y 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr), 7,72 (dd, *J* = 1,9 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,77 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 8,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

EM-9267

45 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,59 (s, 6H, 2 Me), 2,28 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,24 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,55 (dd, *J* = 5,0 y 7,0 Hz, 1H, Pyr), 7,67 (dd, *J* = 1,5 y 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,80 (dd, *J* = 2,0 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 8,44 (dd, *J* = 0,9 y 5,0 Hz, 1H, Pyr), 8,52 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H, Pyr).

EM-9342

50 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,65 (s, 3H, Me), 1,71 (s, 3H, Me), 2,48 (t, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me del grupo aromático), 7,50 (ddd, *J* = 0,8, 4,8 y 7,9 Hz, 1H, Pyr), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,10 (m, 2H, Ar y Pyr), 8,62 (dd, *J* = 1,5 y 4,8 Hz, 1H, Pyr), 8,94 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Pyr).

EM-9343

55 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,51 (s, 3H, Me), 1,53 (s, 3H, Me), 2,35 (s, 3H, Me del grupo aromático), 4,78 (s, 2H, CH₂), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,67 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, Pyr), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,91 (dd, *J* = 0,4 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, Pyr).

ES 2 771 748 T3

EM-9344

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,65 (s, 3H, Me), 1,72 (s, 3H, Me), 2,48 (t, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me del grupo aromático), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,72 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 7,97 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H, Ar), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,68 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

5 EM-9345

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,51 (s, 3H, Me), 1,52 (s, 3H, Me), 2,34 (s, 3H, Me del grupo aromático), 4,76 (s, 2H, CH₂), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,90 (dd, *J* = 0,3 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr).

10 Los siguientes compuestos de la Tabla 4 se obtienen a partir de los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-10. La descripción de RMN ¹H para cada compuesto se presenta a continuación, (exceptuando los compuestos que ya se encuentran en los Ejemplos 1-10):

EM-8656

15 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 4,04 (m, 2H, CH₂N), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,42 (ddd, 0,7, 4,8 y 7,9 Hz, 1H, Pyr), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,99 (m, 1H, Pyr), 8,52 (dd, *J* = 1,5 y 4,7 Hz, 1H, Pyr), 8,84 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Pyr).

EM-8664

20 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 4,04 (m, 2H, CH₂N), 4,24 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,90 (dd, *J* = 0,4 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

EM-8685

25 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 4,05 (m, 2H, CH₂N), 4,24 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 9,03 (s, 2H, Pyr), 9,09 (s, 1H, Pyr).

EM-8691

30 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H, Me del grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 4,04 (m, 2H, CH₂N), 4,24 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr).

EM-8714

35 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,26 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,45 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 4,06 (m, 2H, CH₂N), 4,33 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,30 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,44 (ddd, 0,7, 4,8 y 8,0 Hz, 1H, Pyr), 7,51 (ddd, 1,1, 2,2 y 9,6 Hz, 1H, Ar), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,57 (dd, *J* = 2,2 y 12,6 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,02 (m, 1H, Pyr), 8,55 (dd, *J* = 1,5 y 4,7 Hz, 1H, Pyr), 8,87 (dd, *J* = 0,6 y 2,3 Hz, 1H, Pyr).

EM-8715

40 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,26 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,45 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 4,06 (m, 2H, CH₂N), 4,33 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,26 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,30 (ddd, 1,1, 4,8 y 7,4 Hz, 1H, Pyr), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,90 (m, 4H, Ar y Pyr), 7,97 (dd, *J* = 2,1 y 13,0 Hz, 1H, Ar), 8,64 (ddd, *J* = 0,9, 1,7 y 4,7 Hz, 1H, Pyr).

EM-8723

45 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,26 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,45 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 4,06 (m, 2H, CH₂N), 4,34 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,31 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,60-7,68 (m, 4H, Ar y Pyr), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,61 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

EM-8772

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me del grupo aromático), 2,48 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂), 4,04 (m, 2H, CH₂N), 4,40 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,71 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,05 (m, 3H, Ar), 8,64 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pyr).

50 EM-8773

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,67 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,47 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 4,02 (m, 2H, CH₂N), 4,40 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,70 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,05 (s, 1H, Ar), 8,08 (dd, *J* = 2,1 y 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pyr).

55 EM-8793

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,70 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,34 (q, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me del grupo

ES 2 771 748 T3

aromático), 2,45 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₂), 4,06 (m, 2H, CH₂N), 4,34 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,31 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,60-7,68 (m, 4H, Ar y Pyr), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,62 (s a, 2H, Pyr).

EM-8796

5 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,43 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 4,04 (m, 2H, CH₂N), 4,27 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH₂O), 6,93 (dd, $J = 2,4$ y 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, $J = 2,5$ y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,54 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 7,60 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H, Ar), 7,90 (dd, $J = 0,4$ y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8797

10 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H, Me del grupo aromático), 2,43 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 4,05 (m, 2H, CH₂N), 4,27 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 6,93 (dd, $J = 2,4$ y 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, $J = 2,4$ y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,54 (dt, $J = 1,6$ y 4,5 Hz, 2H, Pyr), 7,60 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8815

15 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,66 (s, 3H, Me), 1,67 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,40 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 4,03 (m, 2H, CH₂N), 4,52 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH₂O), 6,97 (dd, $J = 0,6$ y 8,7 Hz, 1H, Pyr), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,67 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr), 7,90 (dd, $J = 0,3$ y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,13 (dd, $J = 2,6$ y 8,7 Hz, 1H, Pyr), 8,61 (dd, $J = 0,4$ y 2,5 Hz, 1H, Pyr), 8,64 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8820

20 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,45 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 4,07 (m, 2H, CH₂N), 4,33 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,32-7,40 (m, 5H, Ar y Pyr), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,64 (s a, 2H, Pyr).

EM-8821

25 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,70 (s, 3H, Me), 1,71 (s, 3H, Me), 2,27 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H, Me del grupo aromático), 2,46 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 4,08 (m, 2H, CH₂N), 4,34 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,32-7,41 (m, 5H, Ar y Pyr), 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,65 (s a, 2H, Pyr).

EM-8827

30 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,67 (s, 3H, Me), 2,25 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,44 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 4,05 (m, 2H, CH₂N), 4,33 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH₂O), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, Pyr), 7,89 (dd, $J = 0,3$ y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,02 (s a, 2H, Pyr), 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, Pyr), 8,45 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, Pyr), 8,68 (s a, 2H, Pyr).

EM-8828

35 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,66 (s, 3H, Me), 1,67 (s, 3H, Me), 2,26 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,40 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH₂), 4,03 (m, 2H, CH₂N), 4,23 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, Pyr), 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Pyr), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar), 7,57 (dd, $J = 3,1$ y 8,9 Hz, 1H, Pyr), 7,64 (dd, $J = 2,9$ y 8,7 Hz, 1H, Pyr), 7,87 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, Pyr), 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,24 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H, Pyr).

EM-8887

40 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,43 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 4,05 (m, 2H, CH₂N), 4,27 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,09 (dd, $J = 2,5$ y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, Pyr), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8889

45 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,70 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,35 (q, $J = 2,1$ Hz, 3H, Me del grupo aromático), 2,43 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 4,06 (m, 2H, CH₂N), 4,27 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,09 (dd, $J = 2,5$ y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar), 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, Pyr), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8913

50 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 1,64 (s, 6H, Me), 2,26 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,41 (p, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂), 4,01 (m, 2H, CH₂N), 4,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH₂O), 7,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 7,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, Pyr), 8,59 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8922

50 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,42 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 4,04 (m, 2H, CH₂N), 4,23 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH₂O), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,14 (dd, $J = 2,8$ y 8,7 Hz, 1H, Pyr), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,19 (dt, $J = 2,1$ y 8,7 Hz, 1H, Pyr), 8,45 (s, 1H, Pyr).

EM-8933

55 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,45

ES 2 771 748 T3

(p, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH₂), 4,06 (m, 2H, CH₂N), 4,35 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,45 (dd, $J = 2,7$ y 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H, Ar), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,57 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr), 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,71 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H, Pyr).

EM-8974

- 5 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,35 (q, $J = 2,1$ Hz, 3H, Me del grupo aromático), 2,42 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 4,06 (m, 2H, CH₂N), 4,26 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH₂O), 7,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar), 7,55 (dd, $J = 5,0$ y 7,0 Hz, 1H, Pyr), 7,68 (dd, $J = 1,5$ y 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar), 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 8,45 (dd, $J = 0,9$ y 4,9 Hz, 1H, Pyr), 8,53 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H, Pyr).

EM-8977

- 10 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,43 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 4,05 (m, 2H, CH₂N), 4,25 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH₂O), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,42 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, Pyr), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar), 8,53 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, Pyr), 8,65 (s, 1H, Pyr).

EM-8993

- 15 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,40 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 3,10 (s, 6H, NMe₂), 4,03 (m, 2H, CH₂N), 4,19 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH₂O), 6,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, Pyr), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, Ar), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,74 (dd, $J = 2,6$ y 8,8 Hz, 1H, Pyr), 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, Pyr).

EM-8996

- 20 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,41 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 3,11 (s, 6H, NMe₂), 4,03 (m, 2H, CH₂N), 4,22 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH₂O), 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Pyr), 6,85 (dd, $J = 2,4$ y 12,8 Hz, 1H, Ar), 6,89 (dd, $J = 2,5$ y 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,41 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H, Ar), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, Pyr), 7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ar), 8,27 (s, 1H, Pyr).

EM-9036

- 25 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,42 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 4,04 (m, 2H, CH₂N), 4,27 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,09 (dd, $J = 2,6$ y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar), 7,42 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, Ar), 7,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, Pyr), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9253

- 30 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,28 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H, CH₂), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂N), 4,25 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 6,91 (dd, $J = 2,4$ y 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,96 (dd, $J = 2,3$ y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,51 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,53 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H, Pyr), 7,59 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9254

- 35 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,59 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 3H, Me), 2,27 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H, CH₂), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂N), 4,24 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 6,91 (dd, $J = 2,4$ y 13,3 Hz, 1H, Ar), 6,95 (dd, $J = 2,5$ y 8,5 Hz, 1H, Ar), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, Pyr), 7,60 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H, Ar), 7,86 (dd, $J = 0,4$ y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9290

- 40 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,27 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂N), 4,25 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,08 (dd, $J = 2,5$ y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,87 (dd, $J = 0,4$ y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9291

- 45 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,27 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH₂), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂N), 4,24 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,07 (dd, $J = 2,6$ y 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, Pyr), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,87 (dd, $J = 0,4$ y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9297

- 50 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,30 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH₂), 3,69 (dt, $J = 1,5$ y 7,7 Hz, 2H, CH₂N), 4,31 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,29 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,60-7,67 (m, 4H, Ar y Pyr), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,61 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9300

- 55 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,59 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 3H, Me), 2,27 (p, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH₂), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂N), 4,22 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂O), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,62 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, Pyr), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H,

Ar), 8,59 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9301

5 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,28 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,31 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2), 3,69 (dt, $J = 1,3$ y $7,6$ Hz, 2H, CH_2N), 4,30 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,27 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,57 (ddd, $J = 1,1$, $2,2$ y $8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,63 (dd, $J = 2,3$ y $12,7$ Hz, 1H, Ar), 7,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Pyr), 7,86 (dd, $J = 0,4$ y $8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9305

10 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,59 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 3H, Me), 2,26 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2N), 4,21 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,68 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Pyr), 7,73 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9309

15 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,58 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 3H, Me), 2,30 (s y p, 5H, Me del grupo aromático y CH_2), 3,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH_2N), 4,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H, CH_2O), 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,70 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, Pyr), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar), 8,04 (s, 1H, Ar), 8,07 (dd, $J = 2,3$ y $8,5$ Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9310

20 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,27 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2N), 4,23 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,42 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, Pyr), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar), 8,53 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, Pyr), 8,65 (s, 1H, Pyr).

EM-9311

25 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,27 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2N), 4,23 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,55 (dd, $J = 5,0$ y $7,0$ Hz, 1H, Pyr), 7,67 (dd, $J = 1,4$ y $8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,45 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, Pyr), 8,53 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, Pyr).

EM-9313

30 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,27 (p, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2N), 4,22 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, Pyr), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,15 (dd, $J = 1,8$ y $6,8$ Hz, 1H, Pyr), 8,35 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, Pyr).

EM-9318

35 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,60 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 3H, Me), 2,27 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2N), 4,22 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,57 (dd, $J = 6,9$ y $9,7$ Hz, 1H, Pyr), 7,62 (dd, $J = 1,5$ y $8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar), 8,08 (dd, $J = 1,0$ y $6,8$ Hz, 1H, Pyr), 8,29 (dd, $J = 1,7$ y $6,6$ Hz, 1H, Pyr).

EM-9319

40 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,58 (s, 3H, Me), 1,60 (s, 3H, Me), 2,30 (s y p, 5H, Me del grupo aromático y CH_2), 3,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH_2N), 4,38 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH_2O), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, Pyr), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,02 (s, 1H, Ar), 8,04 (dd, $J = 2,2$ y $8,7$ Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9333

45 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,60 (s, 3H, Me), 1,63 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,31 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2N), 4,31 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,32-7,40 (m, 5H, Ar y Pyr), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9334

50 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,60 (s, 3H, Me), 1,63 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,31 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH_2), 3,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2N), 4,31 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2O), 7,34 (m, 3H, Ar y Pyr), 7,38 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, Ar), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, Pyr).

EM-9337

55 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,64 (s, 3H, Me), 1,66 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,87 (m, 2H, CH_2N), 4,37 (m, 2H, CH_2O), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,63 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, Pyr), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, Ar), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 8,60 (s a, 2H, Pyr).

EM-9339

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ : 1,64 (s, 3H, Me), 1,66 (s, 3H, Me), 2,28 (s, 3H, Me del grupo aromático), 3,86

ES 2 771 748 T3

(m, 2H, CH₂N), 4,36 (m, 2H, CH₂O), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr), 7,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,88 (dd, *J* = 0,4 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pyr).

Los siguientes compuestos de la Tabla 5 se obtienen mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-10. Se presenta la descripción de la RMN ¹H de cada compuesto:

- 5 EM-8728
 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,47 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 4,07 (m, 2H, CH₂N), 4,31 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,34 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, Quinolina), 7,43 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, Quinolina), 7,45 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H, Quinolina), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, Quinolina), 8,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Quinolina), 8,75 (dd, *J* = 1,5 y 4,1 Hz, 1H, Quinolina).
- 10 EM-8729
 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,73 (s, 3H, Me), 1,77 (s, 3H, Me), 2,20 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,52 (m, 2H, CH₂), 4,10 (m, 1H, CH₂N), 4,24 (m, 1H, CH₂N), 4,42 (m, 2H, CH₂O), 7,21 (m, 2H, Quinolina), 7,52 (m, 3H, Quinolina y Ar), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,30 (dd, *J* = 1,7 y 8,3 Hz, 1H, Quinolina), 8,86 (dd, *J* = 1,7 y 4,1 Hz, 1H, Quinolina).
- 15 EM-8730
 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,49 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 4,09 (m, 2H, CH₂N), 4,34 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂O), 7,28 (dd, *J* = 2,5 y 8,9 Hz, 1H, Quinolina), 7,35 (dd, *J* = 4,3 y 8,2 Hz, 1H, Quinolina), 7,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Quinolina), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,23 (dd, *J* = 1,0 y 8,1 Hz, 1H, Quinolina), 8,82 (dd, *J* = 1,6 y 4,2 Hz, 1H, Quinolina).
- 20 EM-8786
 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,63 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,33 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂), 3,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,27 (dd, *J* = 2,6 y 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 7,35 (dd, *J* = 4,3 y 8,2 Hz, 1H, Quinolina), 7,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Quinolina), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 8,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Quinolina), 8,81 (dd, *J* = 1,7 y 4,2 Hz, 1H, Quinolina).
- 25 EM-8869
 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 1,64 (s, 6H, Me), 2,24 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,46 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂), 4,03 (m, 2H, CH₂N), 4,31 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 7,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,36 (dd, *J* = 2,4 y 8,9 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, Isoquinolina), 8,33 (s a, 1H, Isoquinolina), 9,08 (s a, 1H, Isoquinolina).
- 30 EM-8989
 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 6H, Me), 2,48 (m, 2H, CH₂), 4,08 (m, 2H, CH₂N), 4,35 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,46 (dd, *J* = 2,5 y 8,9 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, Isoquinolina), 8,03 (dd, *J* = 1,8 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, Isoquinolina), 9,17 (s, 1H, Isoquinolina).
- 35 EM-8990
 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 6H, Me), 2,47 (m, 2H, CH₂), 4,08 (m, 2H, CH₂N), 4,31 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,35 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Quinolina), 7,44 (m, 2H, Quinolina), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, Quinolina), 8,03 (dd, *J* = 1,7 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,20 (dd, *J* = 1,0 y 8,4 Hz, 1H, Quinolina), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,74 (dd, *J* = 1,7 y 4,2 Hz, 1H, Quinolina).
- 40 EM-8991
 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,69 (s, 6H, Me), 2,48 (m, 2H, CH₂), 4,09 (m, 2H, CH₂N), 4,34 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,28 (dd, *J* = 2,5 y 8,9 Hz, 1H, Quinolina), 7,35 (dd, *J* = 4,3 y 8,2 Hz, 1H, Quinolina), 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Quinolina), 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 8,03 (dd, *J* = 1,7 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,23 (dd, *J* = 1,3 y 8,1 Hz, 1H, Quinolina), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,82 (dd, *J* = 1,7 y 4,3 Hz, 1H, Quinolina).
- 45 EM-9010
 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 6H, Me), 2,49 (m, 2H, CH₂), 4,09 (m, 2H, CH₂N), 4,37 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Quinazolina), 7,70 (dd, *J* = 2,8 y 9,2 Hz, 1H, Quinazolina), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, Quinazolina), 8,03 (dd, *J* = 1,8 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 9,14 (s, 1H, Quinazolina), 9,40 (s, 1H, Quinazolina).
- 50 EM-9021
 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 6H, Me), 2,47 (m, 2H, CH₂), 4,08 (m, 2H, CH₂N), 4,35 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,33 (m, 2H, Isoquinolina), 7,65 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, Isoquinolina), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar), 8,03 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H, Isoquinolina), 8,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H,
- 55

Isoquinolina), 9,14 (s, 1H, Isoquinolina).

EM-9028

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,68 (s, 6H, Me), 2,46 (m, 2H, CH₂), 4,07 (m, 2H, CH₂N), 4,33 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,38 (dd, J = 6,0 y 8,3 Hz, 1H, Quinolina), 7,44 (m, 2H, Quinolina), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Quinolina), 8,03 (dd, J = 1,7 y 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,35 (dd, J = 0,7 y 6,0 Hz, 1H, Quinolina), 8,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Quinolina).

EM-9090

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 6H, Me), 2,32 (p, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 2,62 (s, 3H, Me de quinolina), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H, Quinolina), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Quinolina), 7,37 (dd, J = 2,8 y 9,1 Hz, 1H, Quinolina), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H, Quinolina), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Quinolina), 8,14 (dd, J = 1,8 y 6,7 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H, Ar).

EM-9093

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,60 (s, 6H, Me), 2,33 (p, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 2,55 (s, 3H, Me de quinolina), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂N), 4,31 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 7,39 (dd, J = 2,6 y 9,4 Hz, 1H, Quinolina), 7,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H, Quinolina), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Quinolina), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Quinolina), 8,15 (dd, J = 1,7 y 8,5 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H, Ar), 8,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H, Quinolina).

EM-9302

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ: 1,61 (s, 3H, Me), 1,63 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me del grupo aromático), 2,34 (p, J = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 3,70 (dt, J = 1,8 y 7,1 Hz, 2H, CH₂N), 4,35 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 7,32 (dd, J = 6,1 y 8,4 Hz, 1H, Quinolina), 7,38 (dd, J = 1,6 y 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H, Quinolina), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H, Quinolina), 8,48 (dd, J = 0,7 y 6,1 Hz, 1H, Quinolina).

EJEMPLOS DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

A continuación, se muestran a modo de ejemplo y no en un sentido limitativo, diversas composiciones farmacéuticas que utilizan al antiandrógeno activo preferido EM-9150 para uso sistémico. Se pueden usar otros antiandrógenos o SARM de la invención, o una combinación de los mismo, en lugar de (o además de) EM-9150. Se puede variar la concentración del ingrediente activo sobre un amplio rango como se describe en la presente. Las cantidades y los tipos de otros ingredientes que se pueden incluir son bien conocidos en la técnica.

Ejemplo A

Composición adecuada para inyecciones

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	5,0
Etanol	6,4
NaCl	0,8
Agua	86,9
Alcohol bencílico	0,9

Ejemplo B

Comprimido

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
Gelatina	5,0
Lactosa	47,5
Almidón	27,5

Ejemplo C

(Cápsula de gelatina)

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
Lactosa hidrato	62,0
Almidón	4,8
Celulosa microcristalina	12,8
Estearato de magnesio	0,4

5 Se pueden sustituir otros antiandrógenos (es decir, EM-9198, EM-9204 o EM-9205) o SARM (es decir EM-9251, EM-9253, EM-9290 o EM-9309) por EM-9150 en las formulaciones precedentes. Para las terapias combinadas, los inhibidores de 5-alfa-reductasa inhibidores, los inhibidores de 17-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 5, los inhibidores de 17-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 15 y los inhibidores de 17-alfa-hidroxilasa/17,20-liasa se podrían agregar como % en peso (con una reducción *pro rata* de otros componentes). Se puede incluir más de un antiandrógeno o SARM o más de un inhibidor en las composiciones farmacéuticas.

Ejemplo D

Composición adecuada para inyecciones

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	5,0
Finasterida	0,4
Etanol	6,0
NaCl	0,8
Agua	86,9
Alcohol bencílico	0,9

Ejemplo E

10

Comprimido

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
Finasterida	1,0
Gelatina	5,0
Lactosa	46,5
Almidón	27,5

Ejemplo F

Cápsula de gelatina

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
Finasterida	1,0
Lactosa hidrato	61,0
Almidón	4,8
Celulosa microcristalina	12,8
Estearato de magnesio	0,4

Ejemplo G

Composición adecuada para inyecciones

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	5,0
EM-1404	5,0
Etanol	6,0
NaCl	0,8
Agua	82,3
Alcohol bencílico	0,9

15

Ejemplo H

Comprimido

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
EM-1404	20,0
Gelatina	5,0

(continuación)

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
Lactosa	27,5
Almidón	27,5

Ejemplo I

Cápsula de gelatina

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
EM-1404	20,0
Lactosa hidrato	42,0
Almidón	4,8
Celulosa microcristalina	12,8
Estearato de magnesio	0,4

Ejemplo J

5

Composición adecuada para inyecciones

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	5,0
EM-1791	5,0
Etanol	6,0
NaCl	0,8
Agua	82,3
Alcohol bencílico	0,9

Ejemplo K

Comprimido

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
EM-1791	20,0
Almidón	27,5
Gelatina	5,0
Lactosa	27,5

Ejemplo L

Cápsula de gelatina

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
EM-1791	20,0
Lactosa hidrato	42,0
Celulosa microcristalina	12,8
Estearato de magnesio	0,4
Almidón	4,8

10

Ejemplo M

Composición adecuada para inyecciones

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	5,0
Acetato de abiraterona	5,0
Etanol	6,0
NaCl	0,8

(continuación)

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
Agua	82,3
Alcohol bencílico	0,9

Ejemplo N

Comprimido

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
Acetato de abiraterona	20,0
Almidón	27,5
Gelatina	5,0
Lactosa	27,5

Ejemplo O

5

Cápsula de gelatina

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
Acetato de abiraterona	20,0
Lactosa hidrato	42,0
Celulosa microcristalina	12,8
Estearato de magnesio	0,4
Almidón	4,8

Ejemplos de conjuntos

10 A continuación, se exponen a modo de ejemplo y no limitantes, varios conjuntos de elementos que emplean el antiandrógeno activo preferido EM-9150 y el agonista de LHRH preferido acetato de leuprolida (Lupron depot). Se pueden usar otros compuestos de la invención, o una combinación de los mismos, en lugar de (o además de) EM-9150 y acetato de leuprolida. Se podrá usar el antagonista de LHRH en lugar del agonista de LHRH. Se puede variar la concentración del ingrediente activo sobre un amplio rango como se describe en la presente. Las cantidades y los tipos de otros ingredientes que se pueden incluir son bien conocidos en la técnica.

Ejemplo A

Antiandrógeno para una administración oral (comprimido)

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
Gelatina	5,0
Lactosa	47,5
Almidón	27,5

15

Agonista de LHRH para inyecciones depot por vía intramuscular

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
Acetato de leuprolida (Lupron depot® - 3 meses)	0,7
Ácido poliláctico	6,1
D-manitol	5,8
Carboximetilcelulosa sódica	0,5
Polisorbato 80	0,1
Ácido acético glacial (USP)	para controlar el pH
Agua para inyecciones (USP)	86,8

Ejemplo B

Antiandrógeno para una administración oral (cápsula de gelatina)

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
EM-9150	20,0
Lactosa hidrato	62,0
Almidón	4,8
Celulosa microcristalina	12,8
Estearato de magnesio	0,4

Agonista de LHRH para inyecciones depot por vía intramuscular

Ingrediente	% en peso (en peso de la composición total)
Acetato de leuprolida (Lupron depot® - 3 meses)	0,7
Ácido poliláctico	6,1
D-manitol	5,8
Carboximetilcelulosa sódica	0,5
Polisorbato 80	0,1
Ácido acético glacial (USP)	para controlar el pH
Agua para inyecciones (USP)	86,8

- 5 En las formulaciones anteriores, pueden sustituirse otros antiandrógenos (es decir, EM-9198, EM-9204 o EM-9205) o SARM (es decir, EM-9251, EM-9253, EM-9290 o EM-9309) en lugar de EM-9150. En otras terapias combinadas, pueden agregarse inhibidores de la 5-alfa-reductasa, inhibidores de la deshidrogenasa de los 17 β -hidroxiesteroides del tipo 5, inhibidores de la deshidrogenasa de los 17 β -hidroxiesteroides del tipo 15 o inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa en un recipiente adicional, como parte de un conjunto de elementos que ya contiene un antiandrógeno o un SARM y que opcionalmente puede comprender un tercer recipiente que contiene un agonista de la LHRH o un antagonista de la LHRH. El inhibidor podría estar incluido en una formulación en común con el antiandrógeno o con el SARM, en el primer recipiente, o con el agonista de la LHRH o con el antagonista de la LHRH, en el segundo recipiente, también en el contexto de un conjunto de elementos. También es posible que un conjunto de elementos comprenda más de un antiandrógeno, más de un SARM, más de un agonista de la LHRH, más de un antagonista de la LHRH o más de un inhibidor.
- 10
- 15 La invención ha sido descrita en términos de formas de realización y ejemplos preferidos, pero no se encuentra limitada a ellos. Aquellos expertos en la materia reconocerán reconocer fácilmente la aplicabilidad y el alcance más amplios de la invención, los cuales solamente están limitados por las reivindicaciones adjuntas de esta solicitud.

Referencias

- 20 Ando, T., Yamawaki, J., Saito, Y., Takai, Y., Yamataka, H.; (1980). Neighboring group participation in solvolysis. X. Dissection of Ar₁-5 and Ar₂-6 pathways in trifluoroacetolysis of 4-arylbutyl 6-methyl-2-naphthalenesulfonates. Bull. Chem. Soc. Jpn., 53(8): 2348-2356.
- Aucoin, M.W., Wassersug, R.J.; (2006). The sexuality and social performance of androgen-deprived (castrated) men throughout history: Implications for modern day cancer patients. Soc. Sci. Med., 63: 3162-3173.
- 25 Balog, A., Salvati, M.E., Shan, W., Mathur, A., Leith, L.W., Wei, D.D., Attar, R.M., Geng, J., Rizzo, C.A., Wang, C., Krystek, S.R., Tokarski, J.S., Hunt, J.T., Gottardis, M., Weinmann, R.; (2004). The synthesis and evaluation of [2.2.1]-bicycloazahydantoins as androgen receptor antagonists. Bioorg. Med. Chem. Lett., 14: 6107-6111.
- Bhasin, S., Pencina, M., Kaur Jasuja, G., Travison, T.G., Coviello, A., Orwoll, E., Wang, P.Y., Nielson, C., Wu, F., Tajar, A., Labrie, F., Vesper, H., Zhang, A., Ulloor, J., Singh, R., D'Agostino, R., Vasani, R.S.; (2011). Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. J. Clin. Endocrinol. Metab., 96(8): 2430-2439.
- 30 Cantin, L., Faucher, F., Couture, J.-F., Pereira de Jesus-Tran, K., Legrand, P., Ciobanu, L.C., Fréchette, Y., Labrecque, R., Singh, S.M., Labrie, F., Breton, R.; (2007). Structural characterization of the human androgen receptor ligand-binding domain complexed with EM5744, a rationally designed steroidal ligand bearing a bulky chain directed toward helix 12. J. Biol. Chem., 282(42): 30910-30919.
- 35 Chengalvala, M., Oh, T., Roy, A.K.; (2003). Selective androgen receptor modulators. Expert Opin. Ther. Patents,

13(1): 59-66.

Cozzoli, A., Capogrosso, R.F., Sblendorio, V.T., Dinardo, M.M., Jagerschmidt, C., Namour, F., Camerino, G.M., De Luca, A.; (2013). GLPG0492, a novel selective androgen receptor modulator, improve muscle performance in the exercised-mdx mouse model of muscular dystrophy.. *Pharmacol. Res.*, 72: 9-24.

5 Duke III, C.B., Jones, A., Bohl, C.E., Dalton, J.T., Miller, D.D.; (2011). Unexpected binding orientation of bulky-B-ring anti-androgens and implications for future drug targets. *J. Med. Chem.*, 54: 3973-3976.

Gauthier, S., Martel, C., Labrie, F.; (2012). Steroid derivatives as pure antagonists of the androgen receptor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 132: 93-104.

10 Gryder, B.E., Akbashev, M.J., Rood, M.K., Raftery, E.D., Meyers, W.M., Dillard, P., Khan, S., Oyelere, A.K.; (2013). Selectively targeting prostate cancer with antiandrogen equipped histone deacetylase inhibitors. *ACS Chem. Biol.*, 8: 2550-2560.

15 Guo, C., Linton, A., Kephart, S., Ornelas, M., Pairish, M., Gonzalez, J., Greasley, S., Nagata, A., Burke, B.J., Edwards, M., Hosea, N., Kang, P., Hu, W., Engebretsen, J., Briere, D., Shi, M., Gukasyan, H., Richardson, P., Dack, K., Underwood, T., Johnson, P., Morell, A., Felstead, R., Kuruma, H., Matsimoto, H., Zoubeidi, A., Gleave, M., Los, G., Fanjul, A.N.; (2011). Discovery of aryloxy tetramethylcyclobutanes as novel androgen receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 54: 7693-7704.

Guo, C., Pairish, M., Linton, A., Kephart, S., Ornelas, M., Nagata, A., Burke, B., Dong, L., Engebretsen, J., Fanjul, A.N.; (2012). Design of oxobenzimidazoles and oxindoles as novel androgen receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22: 2572-2578.

20 Jones, J.O.; (2009). Improving selective androgen receptor modulator discovery and preclinical evaluation. *Expert Opin. Drug Discov.*, 4(9): 981-993.

Kinoyama, I., Taniguchi, N., Yoden, Koutoku, H., Furutani, T., Kudoh, M., Okada, M.; (2004). Synthesis and pharmacological evaluation of novel arylpiperazine derivatives as nonsteroidal androgen receptor antagonists. *Chem. Pharm. Bull.*, 52(11): 1330-1333.

25 Kinoyama, I., Taniguchi, N., Kawaminami, E., Nozawa, E., Koutoku, H., Furutani, T., Kudoh, M., Okada, M.; (2005). *N*-Arylpiperazine-1-carboxamide derivatives: a novel series of orally active nonsteroidal androgen receptor antagonists. *Chem. Pharm. Bull.*, 53(4): 402-409.

30 Kinoyama, I., Taniguchi, N., Toyoshima, A., Nozawa, E., Kamikubo, T., Imamura, M., Matsuhisa, A., Samizu, K., Kawanimani, E., Niimi, T., Hamada, N., Koutoku, H., Furutani, T., Kudoh, M., Okada, M., Ohta, M., Tsukamoto, S.-I.; (2006). (+)-(2*R*,5*S*)-4-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2,5-dimethyl-*N*-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]piperazine-1-carboxamide (YM580) as an orally potent and peripherally selective nonsteroidal androgen receptor antagonist. *J. Med. Chem.*, 49(2): 716-726.

Labrie, F., Veilleux, R., Fournier, A.; (1988a). Maintenance of androgen responsiveness by glucocorticoids in Shionogi mammary carcinoma cells in culture. *J. Natl. Cancer Inst.*, 80(12): 966-970.

35 Labrie, F., Veilleux, R., Fournier, A.; (1988b). Glucocorticoids stimulate the growth of mouse mammary carcinoma Shionogi cells in culture. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 58: 207-211.

Labrie, F., Veilleux, R., Fournier, A.; (1988c). Low androgen levels induce the development of androgen-hypersensitive cell clones in Shionogi mouse mammary carcinoma cells in culture. *J. Natl. Cancer Inst.*, 80(14): 1138-1147.

40 Labrie, F.; (2004). Adrenal androgens and intracrinology. *Semin. Reprod. Med.*, 22(4): 299-309.

Labrie, F., Archer, D., Bouchard, C., Fortier, M., Cusan, L., Gomez, J.-L., Girard, G., Baron, M., Ayotte, N., Moreau, M., Dubé, R., Côté, I., Labrie, C., Lavoie, L., Berger, L., Gilbert, L., Martel, C., Balsler, J.; (2009). Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*, 16(5): 923-931.

45 Labrie, F., Archer, D., Bouchard, C., Fortier, M., Cusan, L., Gomez, J.-L., Girard, G., Baron, M., Ayotte, N., Moreau, M., Dubé, R., Côté, I., Labrie, C., Lavoie, L., Gilbert, L., Martel, C., Balsler, J.; (2014). Lack of influence of dyspareunia on the beneficial effect of intravaginal prasterone (dehydroepiandrosterone, DHEA) on sexual dysfunction in postmenopausal women. *J. Sex. Med.*, 11: 1766-1785.

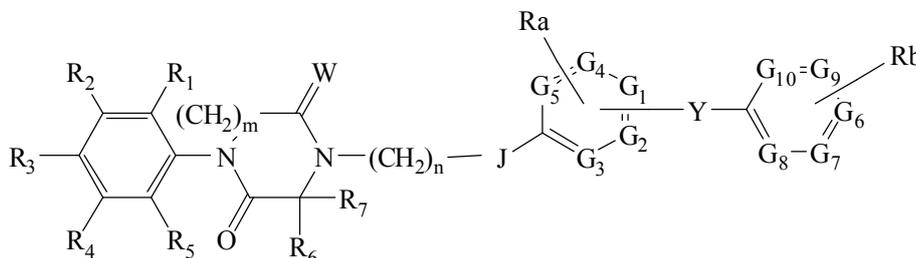
50 Li, J.J., Sutton, J.C., Nirschl, A., Zou, Y., Wang, H., Sun, C., Pi, Z., Johnson, R., Krystek, S.R., Seethala, R., Golla, R., Sleph, P.G., Beehler, B.C., Grover, G.J., Fura, A., Vyas, V.P., Li, C.Y., Gougoutas, J.Z., Galella, M.A., Zahler, R., Ostrowski, J., Hamann, L.G.; (2007). Discovery of potent and muscle selective androgen receptor modulators through scaffold modifications. *J. Med. Chem.*, 50(13): 3015-3025.

- Liu, P.Y., Death, A.K., Handelsman, D.J.; (2003). Androgens and cardiovascular disease. *Endocr. Rev.*, 24: 313-340.
- Liu, B., Su, L., Geng, J., Liu, J., Zhao, G.; (2010). Developments in nonsteroidal antiandrogens targeting the androgen receptor. *ChemMedChem*, 5: 1651-1661.
- 5 McGinley, P.L., Koh, J.T.; (2007). Circumventing anti-androgen resistance by molecular design. *J. Am. Chem. Soc.*, 129(13): 3822-3823.
- Mohler, M.L., Bohl, C.E., Jones, A, Coss, C.C., Narayanan, R., He, Y., Hwang, D.J., Dalton, J.T., Miller, D.D.; (2009). Nonsteroidal selective androgen receptor modulators (SARMs): dissociating the anabolic and androgenic activities of the androgen receptor for therapeutic benefit. *J. Med. Chem.*, 52(12): 3597-3617.
- 10 Mohler, M.L., Coss, C.C., Duke III, C.B., Patil, S.A., Miller, D.D.; Dalton, J.T.; (2012). Androgen receptor antagonists: a patent review (2008 - 2011). *Expert Opin. Ther. Patents*, 22(5): 541-565.
- Nagata, N., Kawai, K., Nakanishi, I.; (2012). Subtle structural changes in tetrahydroquinolines, a new class of nonsteroidal selective androgen receptor modulators, induce different functions. *J. Chem. Inf. Model.*, 52: 2257-2264.
- 15 Negro-Vilar, A.; (1999). Selective androgen receptor modulators (SARMs): a novel approach to androgen therapy for the new millennium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 3459-3462.
- Nique, F., Hebbe, S., Peixoto, C., Annot, D., Lefrançois, J.-M., Duval, E., Michoux, L., Triballeau, N., Lemoullec, J.-M., Mollat, P., Thauvin, M., Prangé, T., Minet, D., Clément-Lacroix, P., Robin-Jagerschmidt, C., Fleury, D., Guédin, D., Deprez, P.; (2012a). Discovery of diarylhydantoins as new selective androgen receptor modulators. *J. Med. Chem.*, 55, 8225-8235.
- 20 Nique, F., Hebbe, S., Triballeau, N., Peixoto, C., Lefrançois, J.-M., Jary, H., Alvey, L., Manioc M., Housseman, C., Klaassen, H., Van Beeck, K., Guédin, D., Namour, F., Minet, D., Van der Aar, E., Feyen, J., Fletcher, S., Blanqué, R., Robin-Jagerschmidt, C., Deprez, P.; (2012b). Identification of a 4-(hydroxymethyl)diarylhydantoin as a selective androgen receptor modulator. *J. Med. Chem.*, 55, 8236-8247.
- 25 Pelletier, G., Ouellet, J., Martel, C., Labrie, F.; (2012). Effects of ovariectomy and dehydroepiandrosterone (DHEA) on vaginal wall thickness and innervation. *J. Sex. Med.*, 9: 2525-2533.
- Pelletier, G., Ouellet, J., Martel, C., Labrie, F.; (2013). Androgenic action of dehydroepiandrosterone (DHEA) on nerve density in the ovariectomized rat vagina. *J. Sex. Med.*, 10: 1908-1914.
- 30 Poortmans, A., Wyndaele, J.J.; (1998). M. levator ani in the rat: does it really lift the anus? *Anat. Rec.*, May, 251(1): 20-7.
- Poutiainen, P.K., Oravilahti, T., Peräkylä, M., Palvimo, J.J., Ihalainen, J.A., Laatikainen, R., Pulkkinen, J.T.; (2012). Design, synthesis, and biological evaluation of nonsteroidal cycloalkane[d]isoxazole-containing androgen receptor modulators. *J. Med. Chem.*, 55: 6316-6327.
- 35 Qi, H., Labrie, Y., Grenier, J., Fournier, A., Fillion, C., Labrie, C.; (2001). Androgens induce expression of SPAK, a STE20/SPS1-related kinase, in LNCaP human prostate cancer cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 182: 181-192.
- Salvati, M., Attar, R.M., Balog, A., Dell-John, J., Jure-Kunkel, M., Krystek, S., Obermeier, M., Spires, T.J.R., Vite, G., Gottardis, M.; (2008). BMS-641988: a highly potent and rationally designed inhibitor of the androgen receptor (AR), with efficacy in castration resistant human prostate cancer xenograft models. *Eur. J. Cancer Suppl.*, 6(12): 50.
- 40 Simard, J., Dauvois, S., Haagensen, D.E., Lévesque, C., Mérand, Y., Labrie, F.; (1990). Regulation of progesterone-binding breast cyst protein GCDFP-24 secretion by estrogens and androgens in human breast cancer cells: a new marker of steroid action in breast cancer. *Endocrinology*, 126(6): 3223-3231.
- Singh, S.M., Gauthier, S., Labrie, F.; (2000). Androgen receptor antagonists (antiandrogens): structure-activity relationships. *Curr. Med. Chem.*, 7(2): 211-247.
- 45 Tucker, H., Crook, J.W., Chesterson, G.J.; (1988). Nonsteroidal antiandrogens. Synthesis and structure-activity relationships of 3-substituted derivatives of 2-hydroxypropionanilides. *J. Med. Chem.*, 31(5): 954-959.
- Varchi, G., Guerrini, A., Tesei, A., Brigladori, G., Bertucci, C., Di Donato, M., Castoria, G.; (2012). Nonsteroidal androgen receptor ligands: versatile syntheses and biological data. *ACS Med. Chem. Lett.*, 3(6): 454-458.
- 50 Xiao, H.-Y., Balog, A., Attar, R.M., Faifax, D., Fleming, L.B., Holst, C.L., Martin, G.S., Rossiter, L.M., Chen, J., Cvjic, M.-E., Dell-John, J., Geng, J., Gottardis, M.M., Han, W.-C., Nation, A., Obermeier, M., Rizzo, C.A.,

- Schweizer, L., Spires Jr., T., Shan, W., Gavai, A., Salvati, M.E., Vite, G.; (2010). Design and synthesis of 4-[3,5-dioxo-11-oxa-4,9-diazatricyclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-4-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitriles as androgen receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20: 4491-4495.
- 5 Yang, S.H., Song, C.-H., Van, H.T.M., Park, E., Khadka, D.B., Gong, E.-Y., Lee, K., Cho, W.-J.; (2013). SAR based design of nicotinamides as a novel class of androgen receptor antagonists for prostate cancer. *J. Med. Chem.*, 56, 3414-3418.
- Zhang, X., Lanter, J.C., Sui, Z.; (2009). Recent advances in the development of selective androgen receptor modulators. *Expert Opin. Ther. Patents*, 19(9): 1239-1258.
- 10 Zhang, X., Allan, G.F., Tannenbaum, P., Sbriscia, T., Linton, O., Lai, M.-T., Haynes-Johnson, D., Bhattacharjee, S., Lundeen, S.G., Sui, Z.; (2013). Pharmacological characterization of an imidazolopyrazole as novel selective androgen receptor modulator. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 134: 51-58.
- Zhang, X., Sui, Z.; (2013). Deciphering the selective androgen receptor modulators paradigm. *Expert Opin. Drug Discov.*, 8(2): 191-218.
- 15 Zhou, J., Geng, G., Shi, Q., Sauriol, F., Wu, J.H.; (2009). Design and synthesis of androgen receptor antagonists with bulky side chains for overcoming antiandrogen resistance. *J. Med. Chem.*, 52(17): 5546-5550.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 6;

en la que m es un número entero de 0 a 1;

en la que J e Y son de manera independiente un enlace directo o se seleccionan del grupo que consiste en -O-, -CO-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CHR₁-, -C(R₁)₂- y -NR₁-;

en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona; en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₃; en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;

en la que R₃ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, nitrilo, -COCH₃, -SO₂CH₃ y -NO₂;

en la que R₄ y R₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂ y trifluorometilo o R₄ y R₅ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

en la que R₆ y R₇ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ o R₆ y R₇ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

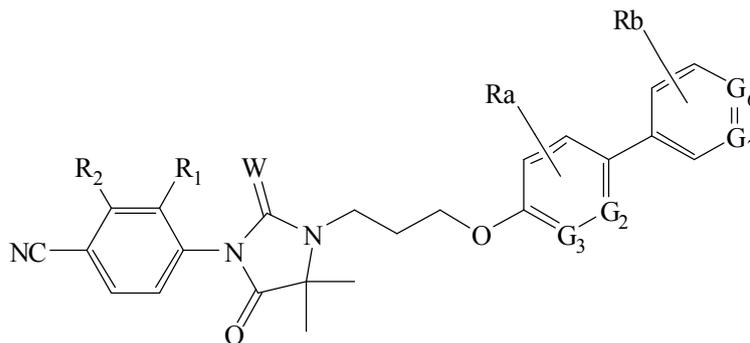
en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre;

en la que G₁, G₂, G₃, G₄ y G₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un máximo de dos nitrógenos u óxidos de nitrógeno en el anillo;

en la que G₆, G₇, G₈, G₉ y G₁₀ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; y

en la que Y está unido a G₁, G₂ o G₄; o una sal farmacéuticamente del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula:



en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;

en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;

en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;

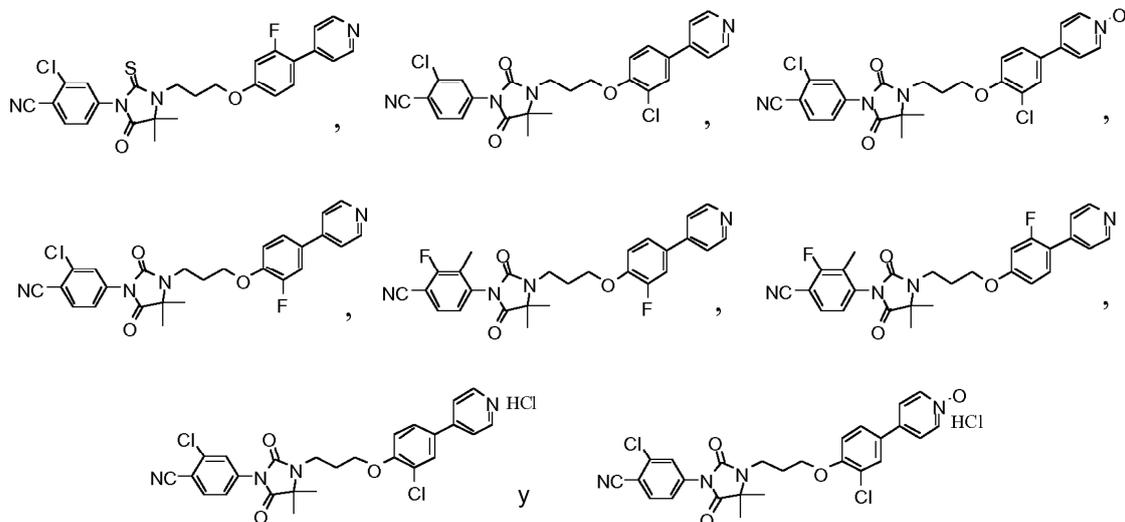
en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre;

en la que G₂ y G₃ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un máximo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; y

en la que G₆ y G₇ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

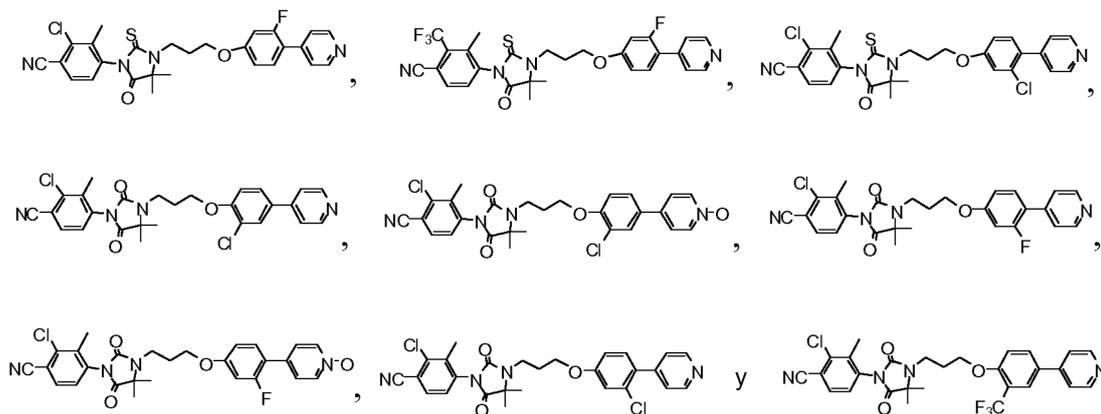
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que

consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

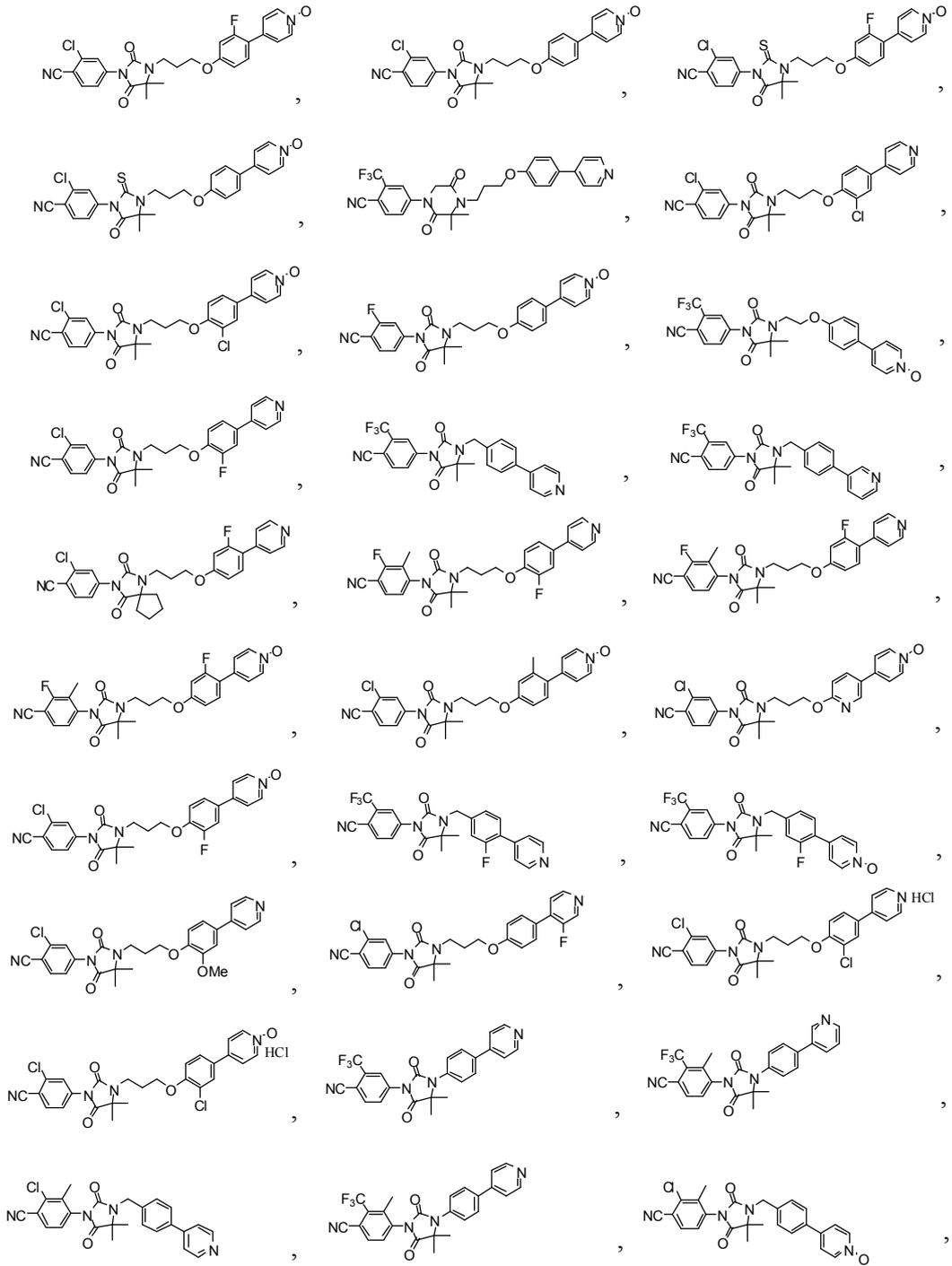


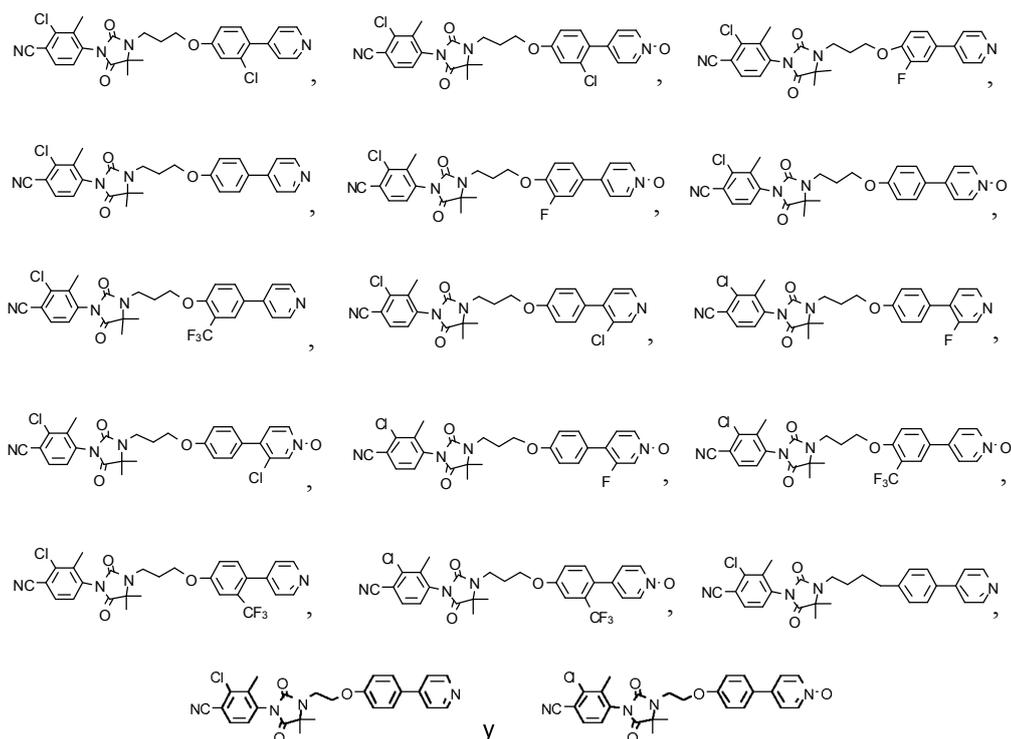
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que m es 0; en la que n es 3; en la que J es un oxígeno; en la que G₁, G₃ y G₁₀ son carbono o metino; en la que Y es un enlace directo; en la que J e Y se encuentran en posición *para* entre sí; y en la que G₆ o G₇ o G₉ es un nitrógeno o un óxido de nitrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en

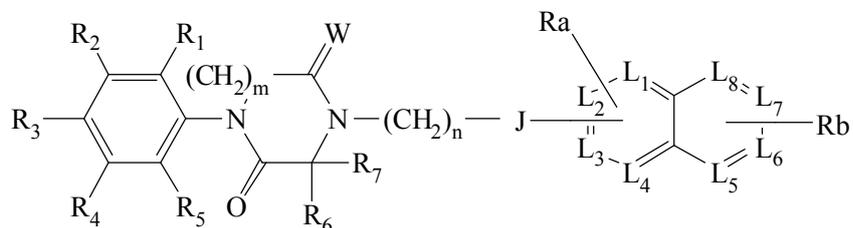
ES 2 771 748 T3





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula



5

en la que n es un número entero de 0 a 6;

en la que m es un número entero de 0 a 1;

en la que J es de manera independiente un enlace directo o se selecciona del grupo que consiste en -O-, -CO-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -CHR₁-, -C(R₁)₂- y -NR₁-;

10 en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;

en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₃;

en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;

15 en la que R₃ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, nitrilo, -COCH₃, -SO₂CH₃ y -NO₂;

en la que R₄ y R₅ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂ y trifluorometilo o R₄ y R₅ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

20 en la que R₆ y R₇ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆ o R₆ y R₇ forman juntos un ciclo que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

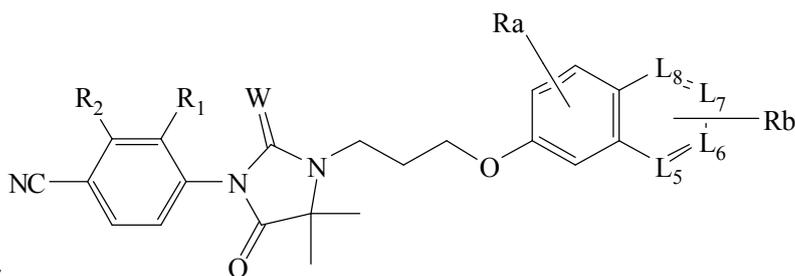
en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre;

25 en la que L₁, L₂, L₃ y L₄ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un máximo de dos nitrógenos u óxidos de nitrógeno en el anillo; y

en la que L₅, L₆, L₇ y L₈ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

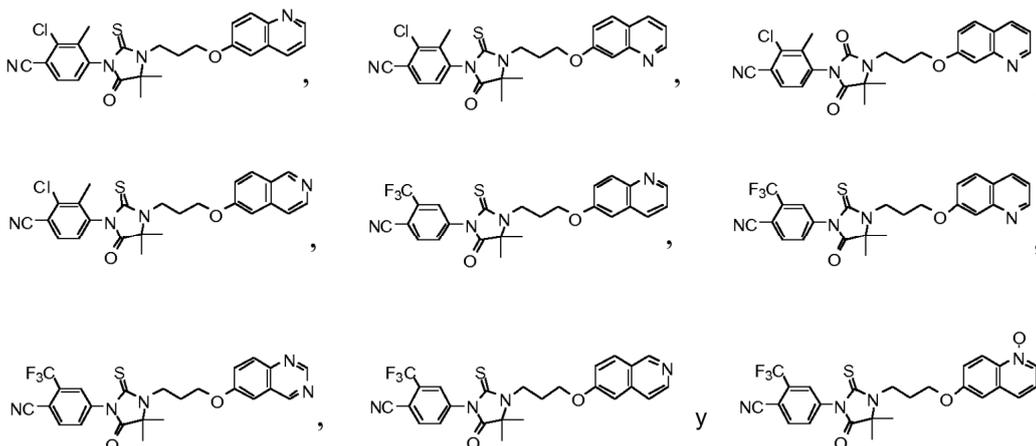
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 que tiene la siguiente



fórmula:

en la que Ra y Rb se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, nitrilo, trifluorometilo, amida, amina y alquilsulfona;
 en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;
 5 en la que R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OCH₃, -SCH₃, alquilsulfóxido, alquilsulfona, nitrilo, -NO₂, alquilo C₁-C₃ y trifluorometilo;
 en la que W se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y azufre; y
 en la que L₅, L₆, L₇ y L₈ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en carbono, metino, nitrógeno y óxido de nitrógeno con un mínimo de un nitrógeno u óxido de nitrógeno en el anillo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 10. Una composición farmacéutica, que comprende por lo menos un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 11. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de cáncer de próstata, la hiperplasia prostática benigna, el acné, la seborrea, el hirsutismo, la alopecia androgénica, la calvicie masculina, el síndrome del ovario poliquístico, la pubertad precoz o los síndromes hiperandrogénicos, o para reducir el riesgo de que se desarrollen, que comprende una cantidad eficaz para el uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 12. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la pérdida de estimulación androgénica seleccionada del grupo que consiste en la atrofia y la debilidad muscular, la atrofia de la piel, la pérdida de hueso, la osteoporosis, la anemia, la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares, la pérdida de energía, la pérdida de bienestar, la pérdida de libido, el hipogonadismo masculino, la sarcopenia, la impotencia sexual, la disfunción eréctil, la disfunción sexual femenina, la diabetes tipo 2 y la acumulación de grasa abdominal, o para reducir el riesgo de que se desarrolle, que comprende una cantidad eficaz para el uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 9 y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 13. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del cáncer de próstata o la hiperplasia prostática benigna, o para reducir el riesgo de que se desarrollen, que comprende una cantidad eficaz para el uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en la que dicho diluyente o vehículo son apropiados para una administración oral.
15. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento o reducción del riesgo del desarrollo del cáncer de próstata.
- 5 16. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en combinación con una cantidad eficaz para el uso terapéutico de al menos un inhibidor de las enzimas que participan en la síntesis de los andrógenos, que se selecciona del grupo que consiste en los inhibidores de la deshidrogenasa de los 17β -hidroxiesteroides del tipo 15, los inhibidores de la deshidrogenasa de los 17β -hidroxiesteroides del tipo 5, los inhibidores de la 5α -reductasa y los inhibidores de la 17α -hidroxilasa/ $17,20$ -liasa.
- 10 17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en combinación con un inhibidor de la 5α -reductasa y un inhibidor de la deshidrogenasa de los 17β -hidroxiesteroides del tipo 15.
18. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en combinación con un agonista o un antagonista de la LHRH.
- 15 19. Compuesto para uso de acuerdo con la combinación 16, en combinación con un agonista o un antagonista de la LHRH.
20. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en combinación con un agonista o un antagonista de la LHRH.
21. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento o reducción del riesgo de desarrollo de la hiperplasia prostática benigna.
- 20 22. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en combinación con una cantidad eficaz para el uso terapéutico de al menos un inhibidor de las enzimas que participan en la síntesis de los andrógenos, que se selecciona del grupo que consiste en los inhibidores de la deshidrogenasa de los 17β -hidroxiesteroides del tipo 15, los inhibidores de la deshidrogenasa de los 17β -hidroxiesteroides del tipo 5, los inhibidores de la 5α -reductasa y los inhibidores de la 17α -hidroxilasa/ $17,20$ -liasa.
- 25 23. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 22, en combinación con un inhibidor de la 5α -reductasa y un inhibidor de la deshidrogenasa de los 17β -hidroxiesteroides del tipo 15.
24. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en Un procedimiento para tratar el cáncer de próstata, la hiperplasia prostática benigna, el acné, la seborrea, el hirsutismo, la alopecia androgénica, la calvicie masculina, el síndrome del ovario poliquístico, la pubertad precoz o los síndromes hiperandrogénicos, o para reducir el riesgo de que se desarrollen.
- 30 25. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4-9 para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la pérdida de estimulación androgénica seleccionada del grupo que consiste en la atrofia y la debilidad muscular, la atrofia de la piel, la pérdida de hueso, la osteoporosis, la anemia, la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares, la pérdida de energía, la pérdida de bienestar, la pérdida de libido, el hipogonadismo masculino, la sarcopenia, la impotencia sexual, la disfunción eréctil, la disfunción sexual femenina, la diabetes tipo 2 o la acumulación de grasa abdominal, o para reducir el riesgo de que se desarrolle.
- 35 26. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de (a) el acné, la seborrea, el hirsutismo, la alopecia androgénica o la calvicie masculina, (b) el cáncer de próstata, la hiperplasia prostática benigna, el síndrome del ovario poliquístico, la pubertad precoz o los síndromes hiperandrogénicos o (c) la atrofia y la debilidad muscular, la atrofia de la piel, la pérdida de hueso, la osteoporosis, la anemia, la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares, la pérdida de energía, la pérdida de bienestar, la pérdida de libido, el hipogonadismo masculino, la sarcopenia, la impotencia sexual, la disfunción eréctil, la disfunción sexual femenina, la diabetes tipo 2 o la acumulación de grasa abdominal, o para reducir el riesgo de que se desarrollen.
- 40 27. Compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 26, en la que dicho compuesto está formulado en un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 28. Un conjunto de elementos que comprende un primer recipiente que contiene una cantidad eficaz para el uso terapéutico de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un segundo recipiente que contiene una cantidad eficaz para el uso terapéutico de al menos un agonista de la LHRH o un antagonista de la LHRH.

Figura 1

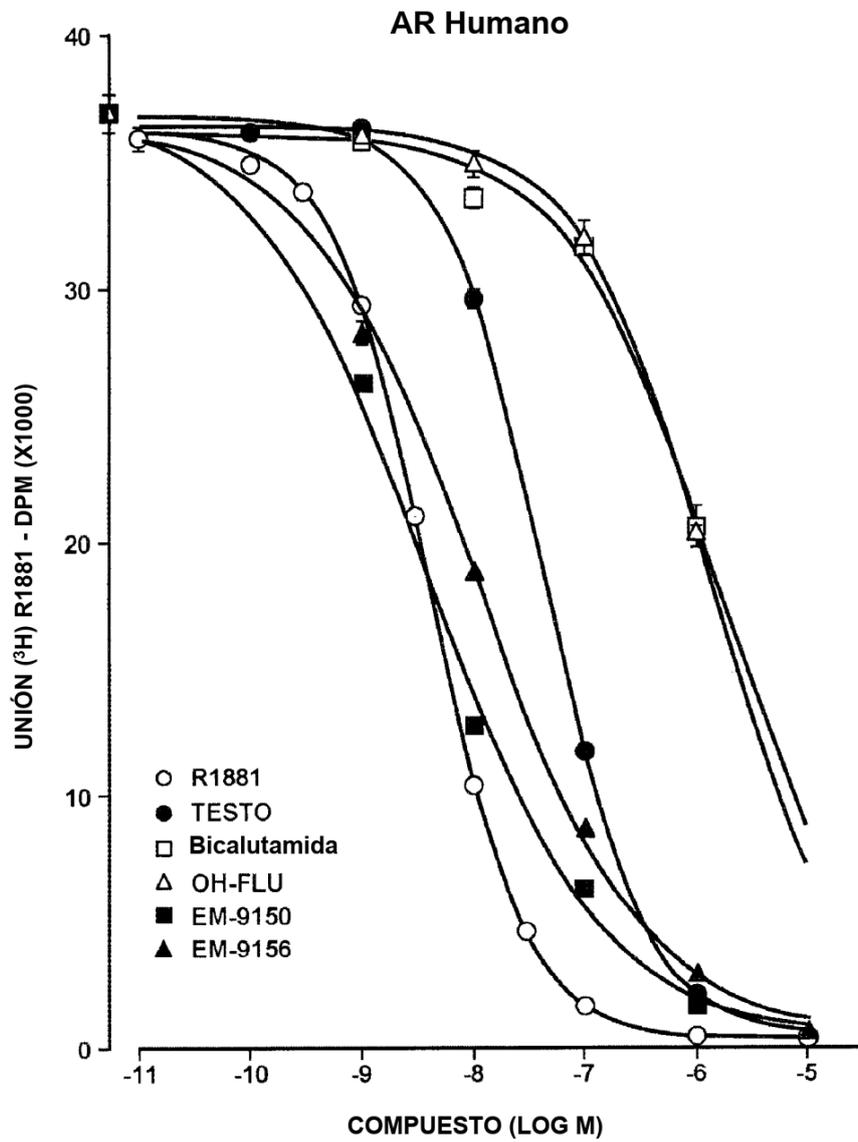


Figura 2

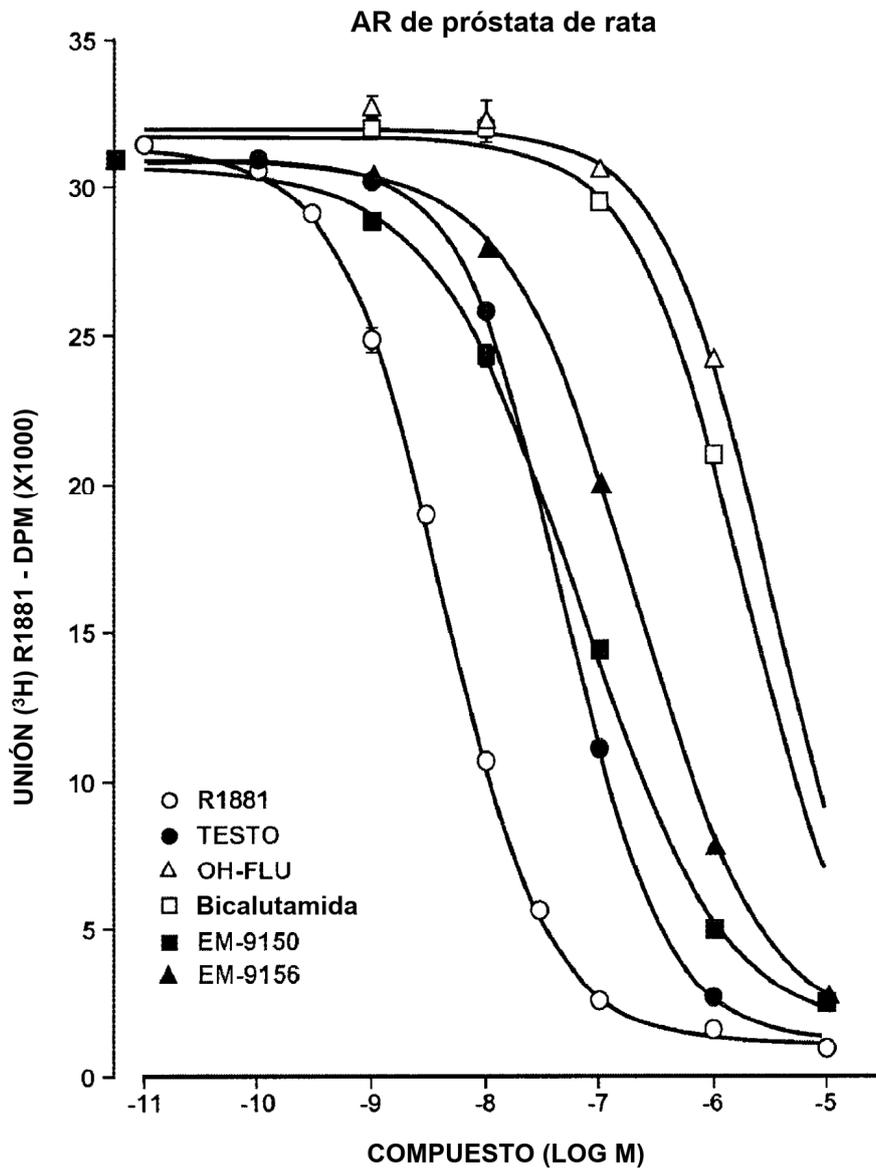


Figura 3

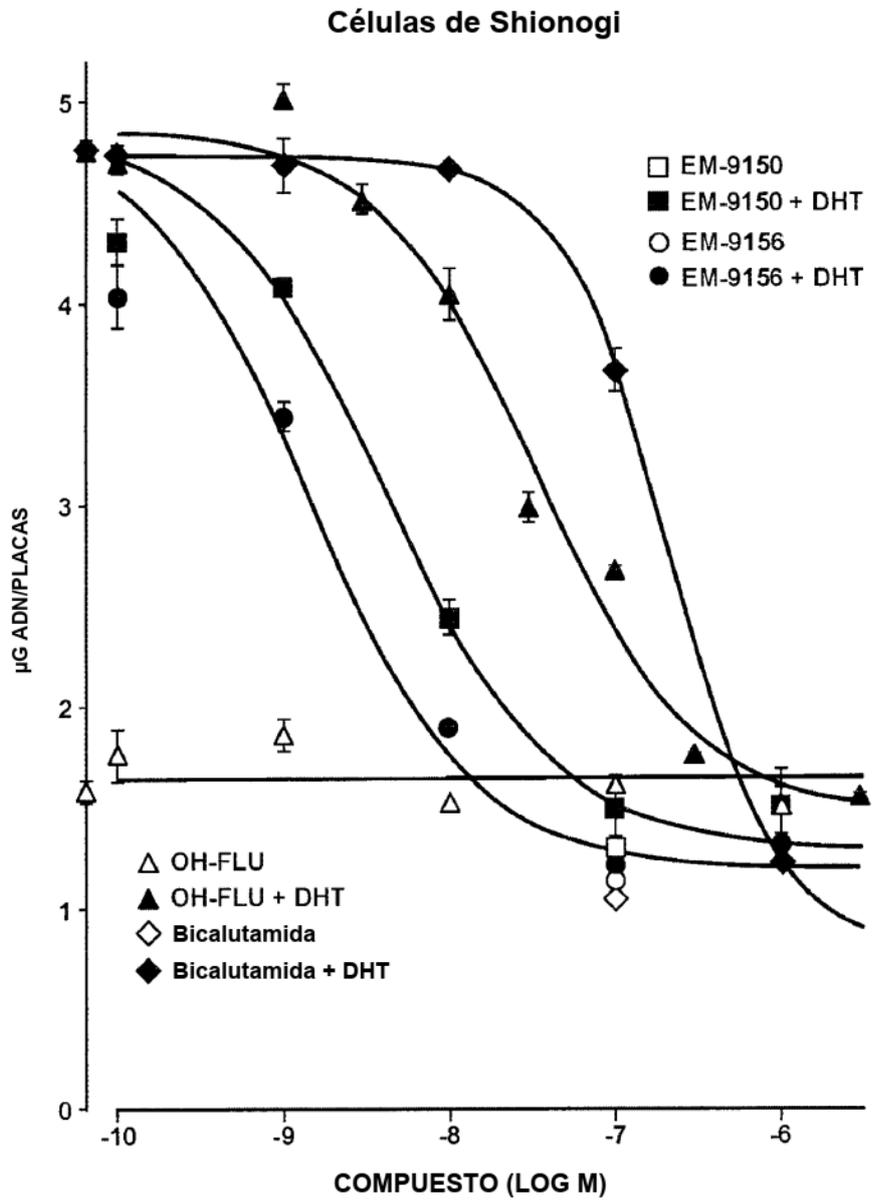
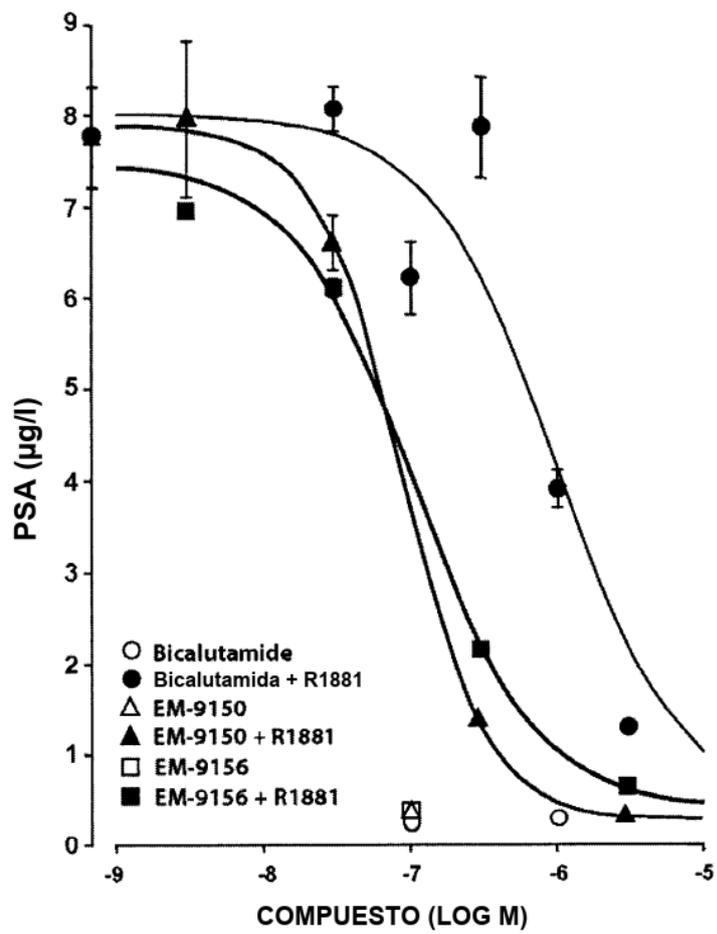


Figura 4



FL091008-31C

Figura 5

Concentraciones plasmáticas de EM-9150 y sus metabolitos EM-9156 y EM-9260 después de una administración oral única de 20 mg de EM-91-50/kg a ratas macho

(n=3 ratas/punto de tiempo; estudio n.º 805355)

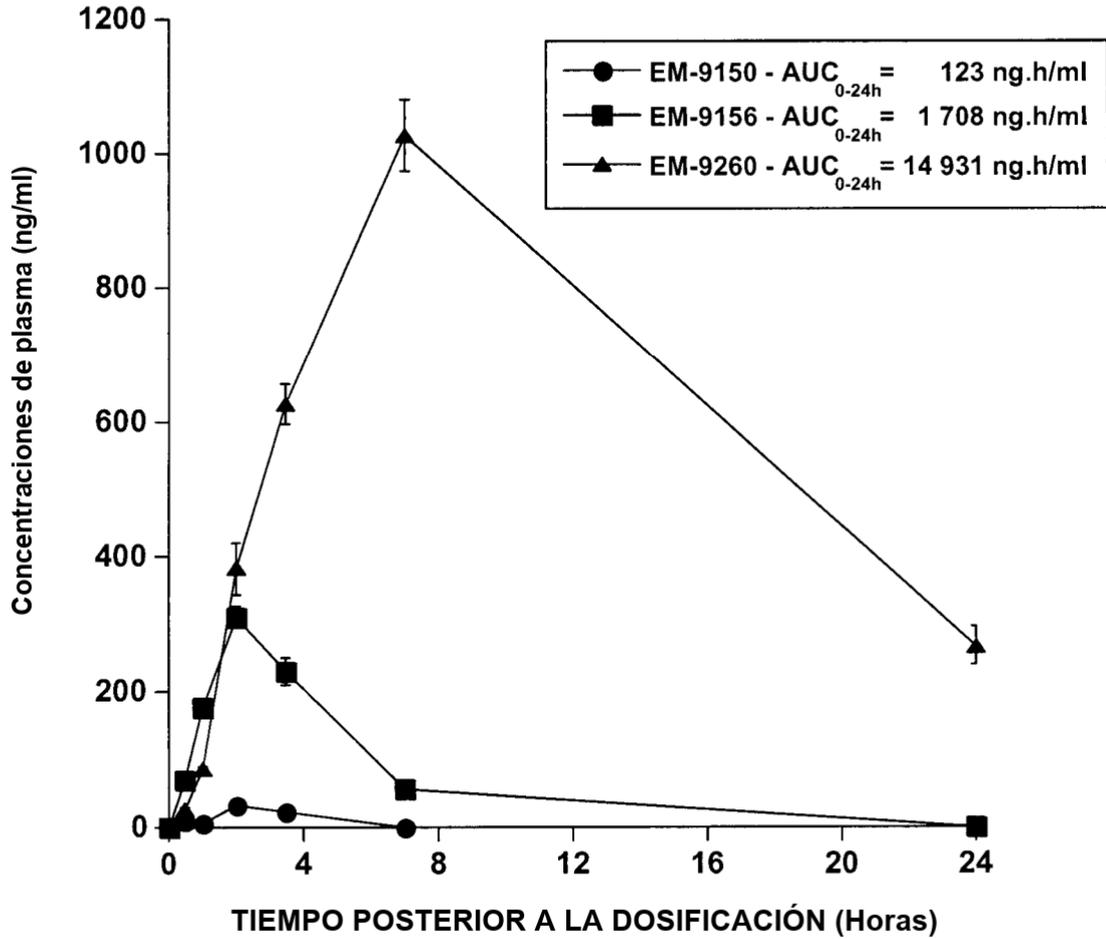
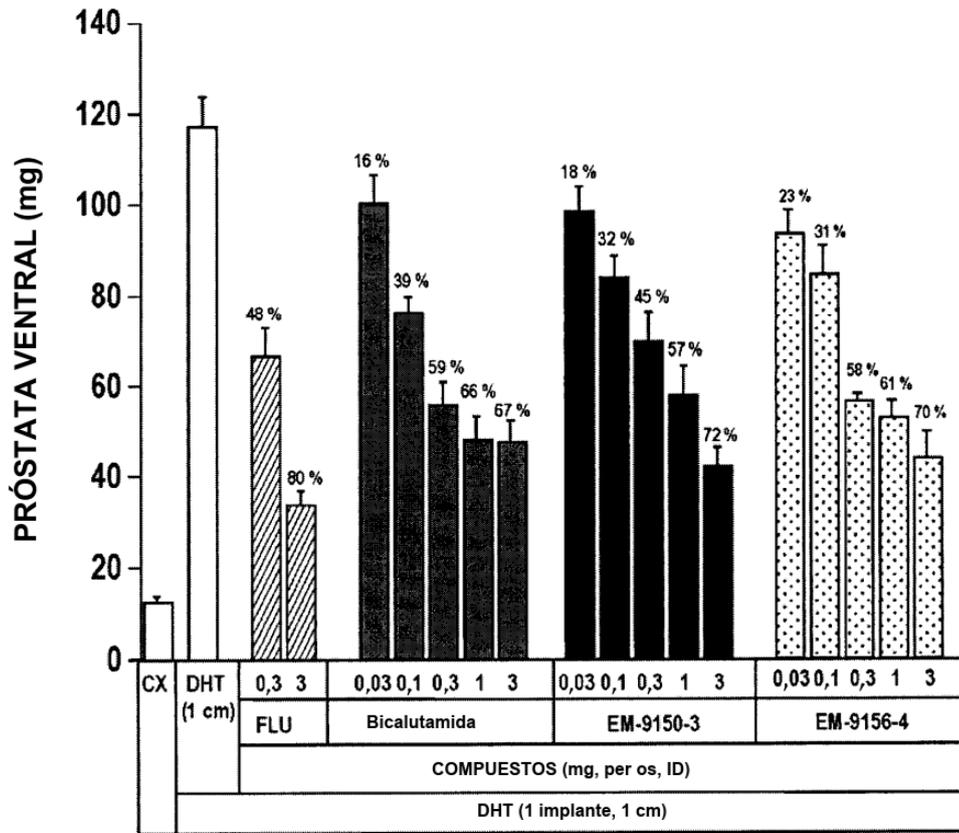


Figura 6



FL091008-33C

Figura 7

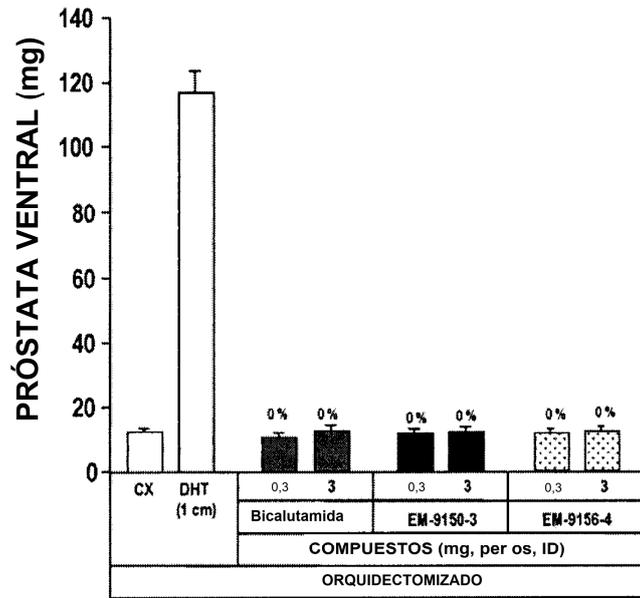
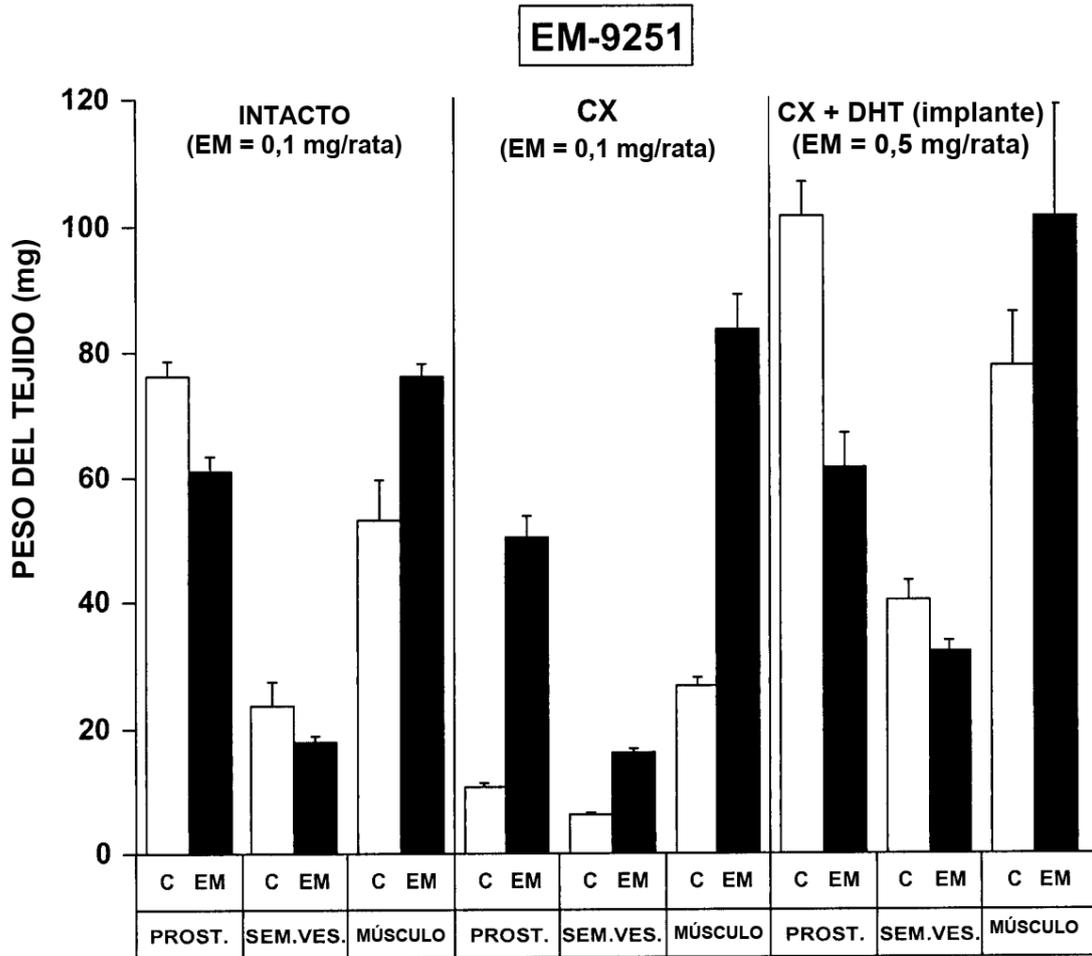


Figura 8

FL061213CM



C=CONTROL; EM=EM-9251

PROST. = Próstata ventral; SEM. VES = Vesículas seminales; MÚSCULO = Músculo bulcocavernoso