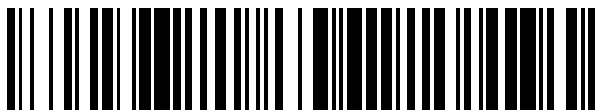


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 863 798**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 233/86 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2007 E 18181743 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.03.2021 EP 3412290**

(54) Título: **Modulador del receptor de andrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata y enfermedades asociadas con el receptor de andrógenos**

(30) Prioridad:

27.03.2006 US 78597806 P
28.07.2006 US 83379006 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2021

(73) Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 5th Floor
Oakland, CA 94607-5200, US

(72) Inventor/es:

JUNG, MICHAEL E;
SAWYERS, CHARLES L;
OUK, SAMEDY;
TRAN, CHRIS y
WONGVIPAT, JOHN

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 863 798 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

Modulador del receptor de andrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata y enfermedades asociadas con el receptor de andrógenos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de tiohidantoína, el uso de tales compuestos en el tratamiento de afecciones asociadas con el receptor de andrógenos, tales como enfermedades relacionadas con la edad, por ejemplo, 10 cáncer de próstata y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes de la invención

15 El cáncer de próstata es la incidencia de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres occidentales. Cuando el cáncer está confinado localmente, la enfermedad se puede curar mediante cirugía o radiación. Sin embargo, 30% de dichas recidivas de cáncer con enfermedad metastásica distante y otras presentan una enfermedad avanzada en el diagnóstico. La enfermedad avanzada se trata mediante castración y/o administración de antiandrógenos, la denominada terapia de privación de andrógenos. La castración reduce los niveles circulantes de andrógenos y reduce la actividad del receptor de andrógenos (RA). La administración de antiandrógenos bloquea de 20 función del RA compitiendo aparte de la unión a los andrógenos y por lo tanto reduce la actividad de los RA. Aunque inicialmente eficaces, estos tratamientos fracasan rápidamente y el cáncer se vuelve refractario a hormonas.

25 Recientemente, la expresión en exceso del RA se ha identificado y validado como una causa de cáncer de próstata refractario a hormonas (Nat. Med., 2004, 10, 33-39). La expresión en exceso del RA es suficiente para causar la progresión de la hormona sensible a cáncer de próstata refractario a hormonas, lo que sugiere que inhibidores del RA mejores que los fármacos actuales pueden ralentizar la progresión del cáncer de próstata. Se demostró que el RA y sus ligandos de unión son necesarios para el crecimiento de cáncer de próstata refractario a hormonas, lo que indica que el RA es todavía una diana para esta enfermedad. También se demostró que la expresión en exceso del RA convierte los antiandrógenos de antagonistas a agonistas en el cáncer de próstata refractario a hormonas (un 30 antagonista de RA inhibe la actividad de RA y un agonista de RA estimula la actividad de RA). Los datos de este trabajo explican por qué la castración y los antiandrógenos fracasan en la prevención de la progresión del cáncer de próstata y revela propiedades no reconocidas del cáncer de próstata refractario a hormonas.

35 La bicalutamida (nombre de marca: Casodex) es el antiandrógeno utilizado más comúnmente. Si bien tiene efecto inhibidor sobre el RA en el cáncer de próstata sensible a hormonas, fracasa en la supresión del RA cuando el cáncer se convierte en refractario a hormonas. Dos debilidades de los antiandrógenos actuales son las culpables del fracaso para prevenir la progresión del cáncer de próstata de una fase sensible a hormonas a una enfermedad refractaria a hormonas y para tratar eficazmente el cáncer de próstata refractario a hormonas. Una de ellas consiste en sus actividades antagónicas débiles y la otra consiste en sus fuertes actividades agonísticas cuando RA se expresa en 40 exceso en el cáncer de próstata refractario a hormonas. Por lo tanto, se necesitan mejores inhibidores de RA con actividades antagónicas más potentes y actividades agonísticas mínimos para retrasar la progresión de la enfermedad y para tratar el cáncer de próstata refractario a hormonas fatal.

45 Los antiandrógenos no esteroideos, se han preferido por encima de los compuestos esteroideos para el cáncer de próstata, ya que son más selectivos y tienen menos efectos secundarios. Una amplia variedad de tales compuestos se describe en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 4.097.578, 5.411.981, y 5.705.654, las solicitudes publicadas de los Estados Unidos Núm. 2004/0009969 y 2007/0004753, y las solicitudes internacionales PCT Núm. WO 97/00071, WO 00/17163 y WO 06/124118.

50 Por lo tanto, la identificación de compuestos que tienen una alta potencia para suscitar antagonismo sobre la actividad de los andrógenos, y que tienen una actividad agonista mínima superaría el cáncer de próstata refractario a hormonas (CPRH) y evitaría o desaceleraría de la progresión del cáncer de próstata sensible a hormonas (CPSH). Existe una necesidad en la técnica para la identificación de moduladores selectivos del receptor de andrógenos, tales como moduladores que sean no esteroideos, no tóxicos, y selectivos del tejido.

55 El documento US 5.646.172 describe imidazolidinas espirocíclicas que tienen actividad antiandrogénica.

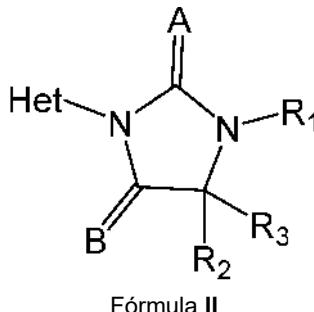
El documento WO 2005/042488 describe compuestos de piridina que son inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV. El documento WO 2006/010642 describe compuestos que son inhibidores de proteína quinasa. El documento EP-A-60 0770613 describe imidazol-2,4-dionas sustituidas como inmunomoduladores. El documento WO 01/94346 describe derivados de 1,3,8-triaza-espiro-4,5-decan-4-ona que son antagonistas del receptor de neuroquinina. El documento WO 01/07048 describe compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Zheng y col. (Chem Lett, 2000, 1426-1427) describen varios colorantes de p-(dimetilamino)bencilideno. Los documentos US 2004/0116417 y US 2006/0025589 describen compuestos derivados de 2-tiohidantoína y sus sales de adición con un ácido.

Compendio de la invención

Se presentan una serie de compuestos que modulan la función de los receptores de hormonas nucleares, especialmente el receptor de andrógenos. Estos compuestos pueden causar la desaparición de las células de cáncer de próstata y tumores.

5

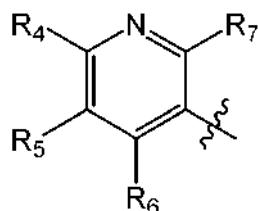
La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula II



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que Het es



15

en el que R4, R5, R6 y R7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁₋₈ opcionalmente halogenado, hidroxi o alcoxi C₁₋₈, siempre que R4, R5, R6 y R7 no sean todos hidrógeno;

20

A es azufre y B es oxígeno;

en el que R₁ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo,

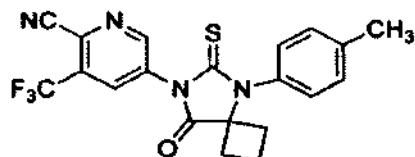
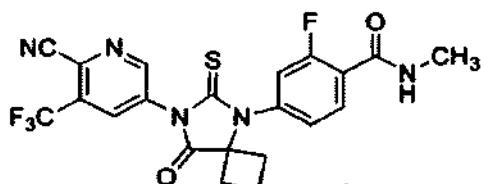
25 cicloheteroalquilo, cicloheteroalquiloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, arilooxi, arilooxialquilo, ariloalcoxi, alcoxcarbonilo, arilcarbonilo, ariloalquenilo, aminocarboniloarilo, arilotio, arilsulfinito, ariloazo, heteroariloalquilo, heteroariloalquenilo, heteroariloheteroarilo, heteroarilooxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino sustituido, carbamoilo, alquil carbamoilo, carboxi amidado, carboxialquilo amidado, alquil carboxialquilo amidado, tiol, alquilitio, arilotio, heteroarilotio, arilotioalquilo, alcoxiarilotio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo,

30 alcoxcarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilooxi, arilcarbonilooxi, alquilcarboniloamino, arilcarboniloamino, arilsulfinito, arilsulfinitoalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo; y

en el que R₂ y R₃, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclo que es cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, en el que cada cicloalquilo sustituido está independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre grupos alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, arilooxi, ariloalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarboniloamino, amino, nitro, ciano, tiol, alquilitio, bromo, flúor, cloro, yodo, heterociclico, heteroarilo, carboxilo, carbalfólio, alquenilo y amido.

35

Por ejemplo, el compuesto puede ser A51 o A52.

**A51****A52**

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente o coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 5 La composición farmacéutica puede incluir una solución de dimetilsulfóxido, solución salina tamponada con fosfato, y agua. La composición farmacéutica puede incluir dimetilsulfóxido, una carboximetilcelulosa, un polisorbato, y agua.
- 10 La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, tal como cáncer de próstata, por ejemplo, el cáncer de próstata sensible a hormonas o el cáncer de próstata refractario a hormonas, en un sujeto en necesidad del mismo, que puede incluir la administración de un compuesto de acuerdo con la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, tratando de este modo el trastorno hiperproliferativo. El compuesto se puede administrar en una dosis en el intervalo de aproximadamente 1 mg por kg de peso corporal por día a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por día. El compuesto se puede administrar, por ejemplo, mediante inyección intravenosa, mediante inyección en el tejido, por vía intraperitoneal, por vía oral, o por vía nasal.
- 15 20 En una realización, el compuesto de acuerdo con la fórmula II es un antagonista de un receptor nuclear o un antagonista de un receptor de andrógenos.

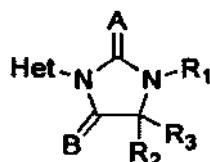
Descripción de los dibujos

- 25 La Figura 1 es un diagrama de barras que representa el efecto antagonista de los compuestos **A51** y **A52** sobre las células cancerosas SA.
- 30 La Figura 2 es un diagrama de barras que representa el efecto antagonista de los compuestos **A51** y **A52** sobre las células cancerosas SA.
- 35 La Figura 3 es un diagrama de barras que representa el efecto antagonista de los compuestos **A51** y **A52** sobre las células cancerosas RH.
- 40 La Figura 4 es un gráfico que representa el comportamiento farmacocinético del compuesto **A52**.
- 45 La Figura 5 es un gráfico que representa el efecto del compuesto **A52** sobre el tamaño del tumor LNCaP-AR expresado en exceso a 10 mg/kg.
- 40 La Figura 6 presenta imágenes que muestran la desaparición de la actividad de Luciferasa después de 17 días de tratamiento con el compuesto **A52**.

Descripción detallada

- 45 La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula II, usando tales compuestos como moduladores de receptores de andrógenos y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y sales de los mismos. Los compuestos de fórmula II se pueden utilizar para suscitar agonismo o suscitar antagonismo sobre la función del receptor nuclear. Los compuestos se pueden utilizar suscitar antagonismo sobre el receptor de andrógenos. El uso de

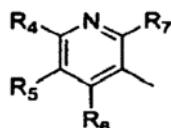
los compuestos no se limita a afectar al receptor de andrógenos, sino que, por ejemplo, también puede ser útil para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con la función del receptor nuclear. La fórmula II puede representarse como la estructura



Fórmula II

5

en la que Het es



10

En el presente documento, R₄, R₅, R₆, y R₇ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente halogenado, hidroxi o alcoxi C₁₋₈, siempre que R₄, R₅, R₆ y R₇ no sean todos hidrógeno. R₄ es preferentemente CN o NO₂. R₅ es preferentemente trifluorometilo, alquilo halogenado, alquenilo halogenado, alquinilo halogenado y halógeno. R₆ y R₇ son preferentemente hidrógeno, alquilo o halógeno. R₄, R₅, R₆, y R₇ pueden conectarse independientemente para formar un ciclo que puede ser aromático, aromático sustituido, heterocíclico aromático o no aromático, heterocíclico aromático o no aromático sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido.

15 R₁ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquiloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, arilooxi, arilooxialquilo, ariloalcoxi, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloalquenilo, aminocarboniloarilo, arilotio, arilsulfinilo, ariloazo, heteroariloalquilo, heteroarilalquenilo, heteroariloheteroarilo, heteroarilooxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino sustituido, carbamoilo, alquilcarbamoilo, carboxi amidado, carboxialquilo amidado, alquil carboxialquilo amidado, tiol, alquiltio, arilotio, heteroarilotio, arilotioalquilo, alcoxiarilotio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilooxi, arilcarbonilooxi, alquilcarboniloamino, arilcarboniloamino, arilsulfinilo, arilsulfiniloalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo.

20 30 R₂ y R₃, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclo que es cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido.

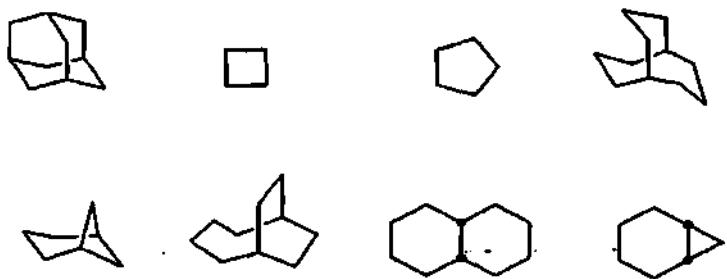
A es azufre (S) y B es oxígeno (O).

35 Las siguientes definiciones se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que se limite de otro modo en casos específicos.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" indica cadenas de hidrocarburo ramificadas o no ramificadas que tienen preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 carbonos, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2-metilpentilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo y similares. "Alquilo sustituido" incluye un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales que se unen comúnmente a dichas cadenas, tales como hidroxilo, bromo, flúor, cloro, yodo, mercapto o tío, ciano, alquiltio, heterociclico, arilo, heteroarilo, carboxilo, carbalcoilo, alquilo, alquenilo, nitro, amino, alcoxilo, amido y similares para formar grupos alquilo, tales como trifluorometilo, 3-hidroxihexilo, 2-carboxipropilo, 2-fluoroetilo, carboximetilo, cianobutilo y similares.

45 50 55 A menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo", tal como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o más dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo monocicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo, que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos, preferentemente de 3 a 10 carbonos, y que pueden condensarse a 1 o 2 anillos aromáticos tal como se describe para arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo. "Cicloalquilo sustituido" incluye un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes, tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes incluidos en la definición de "alquilo sustituido". Por ejemplo,

55



y similares.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "alquenilo" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen uno o más dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-buteno, 2-buteno, 4-penteno, 3-penteno, 2-hexeno, 3-hexeno, 2-hepteno, 3-hepteno, 4-hepteno, 3-octeno, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undeceno, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares. "Alquenilo sustituido" incluye un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como los sustituyentes incluidos anteriormente en la definición de "alquilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido".

15 A menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen uno o más triples enlaces en la cadena normal, tal como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-nonilino, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares. "Alquinilo sustituido" incluye un grupo alquinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, tales como los incluidos anteriormente en la definición de "alquilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido".

25 Los términos "arilalquilo", "arilalquenilo" y "arilalquinilo" tal como se usan solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, tal como se han descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 1 y 2-feniletilo, 2 y 3-fenilpropilo, benzhidrilo y naftilmetilo y similares. "Arilalquilo sustituido" incluye grupos arilalquilo en los que la porción de arilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes, tales como los sustituyentes incluidos anteriormente en la definición de "alquilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido".

30 El término "halógeno" o "halo" tal como se usa en el presente documento o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

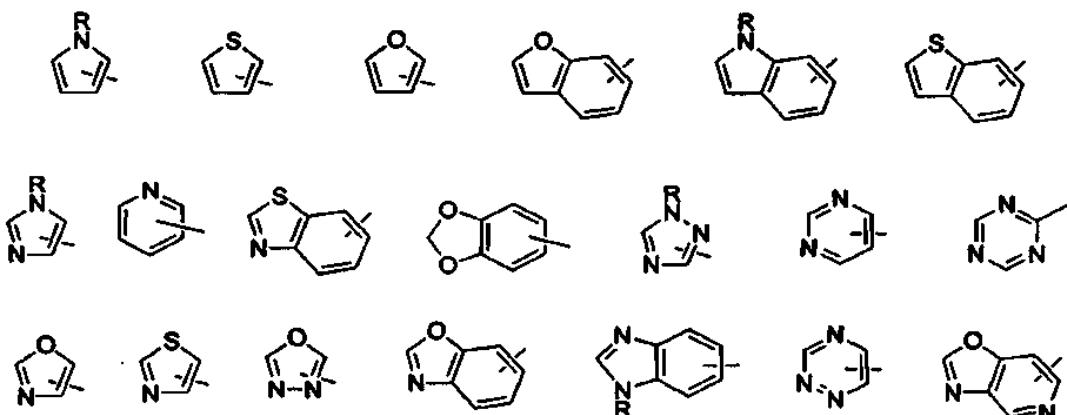
35 Las expresiones "alquilo halogenado", "alquenilo halogenado" y "alquinilo halogenado" tal como se usan en el presente documento solas o como parte de otro grupo se refieren a "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" que están sustituidos por uno o más átomos seleccionados entre flúor, cloro, bromo y yodo.

40 A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" o "Ar" tal como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o policíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte de anillo (tal como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales condensados a un anillo carbocíclico o a un anillo heterocíclico (tales como anillos de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo).

45 "Arilo sustituido" incluye un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales, tales como halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilo cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfinilo, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino sustituido, en el que el amino incluye 1 o 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos de arilo mencionados en las definiciones), carbamoilo, alquilarbamilo, carboxi amidado, carboxialquilo amidado, alquilarboxialquilo amidado, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaraminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo expuestos en el presente documento.

50 A menos que se indique lo contrario, el término "heterocíclico" o "heterociclo", tal como se usa en el presente

documento, representa un sistema de anillo monocíclico estable de 5 a 10 miembros sustituido o sin sustituir que puede estar saturado o no saturado y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, S y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar unido en 5 cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, azepinilo, oxoazepinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de 10 tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo y oxadiazolilo. La expresión "heterocíclico aromático", tal como se usa en el presente documento sola o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5 o 7 miembros que incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre y tales anillos condensados a un anillo de cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo (por ejemplo, benzotiofenilo, indolilo) e incluye posibles N-óxidos. "Heteroarilo sustituido" incluye un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, tales como los sustituyentes 15 incluidos anteriormente en la definición de "alquilo sustituido" y "cicloalquilo sustituido". Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



20 y similares.

Los compuestos de fórmula II pueden estar presentes como sales, que también están dentro del alcance de esta invención. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables). Si los compuestos de fórmula II tienen, por ejemplo, al menos un centro alcalino, pueden formar sales de adición de 25 ácido. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido hidrohalogenado, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sustituidos o sin sustituir, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, 30 glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, (por ejemplo ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil- (C1-C4) o aril-sulfónicos que están sustituidos o sin sustituir, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo ácido metil- o p-tolueno-sulfónico. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar teniendo, si se desea, un centro alcalino 35 presente adicionalmente. Los compuestos de fórmula II que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoniaco o una amina orgánica, tales como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquilamina inferior, por ejemplo etil, terc-butil, dietil, diisopropil, trietil, tributil o dimetil-propilamina, o una mono-, di- o 40 tri-hidroxialquil(inferior)amina, por ejemplo mono-, di- o tri-etanolamina. Las correspondientes sales internas se pueden formar adicionalmente. También se incluyen las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos de fórmula II libres o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas de los compuestos de fórmula II que contienen un grupo alcalino 45 incluyen monohidrocloruro, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato. Las sales preferidas de los compuestos de fórmula II que contienen un grupo ácido incluyen sales de sodio, potasio y magnesio y aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

El término "modulador" utilizado en esta invención se refiere a un compuesto químico con capacidad para potenciar (por ejemplo, actividad "agonística") o inhibir (por ejemplo, actividad "antagónica") una propiedad funcional de la actividad o proceso biológico (por ejemplo, actividad de la enzima o unión al receptor); tales potenciación o inhibición 50 pueden ser condicionadas por la aparición de un evento específico, tal como la activación de una vía de transducción de señales, y/o se pueden poner de manifiesto solo en tipos de células concretos.

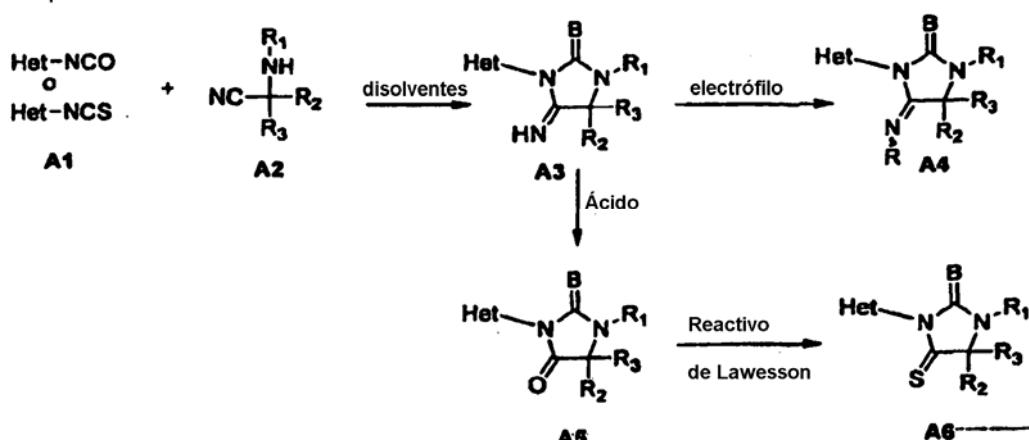
La expresión "ésteres de profármacos" tal como se emplea en el presente documento incluye iminas, ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de fórmula II con agentes acilantes sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo empleando procedimientos conocidos para los expertos en la materia para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares. Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula II) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica varias formas de profármacos. Se proporciona una descripción exhaustiva de profármacos y derivados de profármacos en: (1) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Cap. 31, (Academic Press, 1996); (2) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); (3) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. Cap. 5, págs. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991).

5 proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula II) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica varias formas de profármacos. Se proporciona una descripción exhaustiva de profármacos y derivados de profármacos en: (1) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Cap. 31, (Academic Press, 1996); (2) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); (3) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. Cap. 5, págs. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991).

10 SÍNTESIS

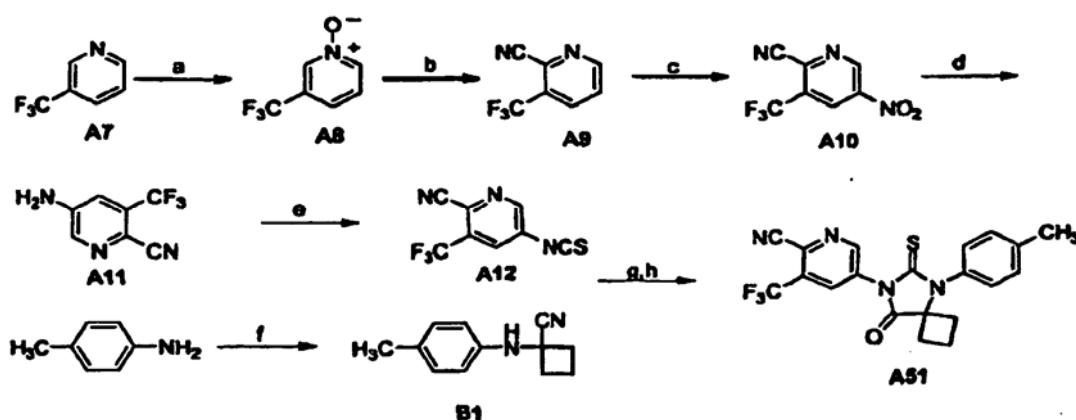
Los compuestos de fórmula II de la invención se pueden preparar como se muestra en los siguientes esquemas de reacción y en la descripción de los mismos, así como los procedimientos pertinentes publicados en la literatura que 15 pueden ser utilizados por un experto en la técnica. Los reactivos y procedimientos ilustrativos para estas reacciones aparecen más adelante y en los Ejemplos de trabajo

Esquema 1



20 Como se ilustra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula A4 se pueden preparar a partir del intermediario A3 con 25 un electrófilo apropiado. Los intermediarios de fórmula A3 se pueden obtener haciendo reaccionar los intermediarios A1 con A2 en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida. Los intermediarios A1 y A2 se pueden obtener comercialmente, se pueden preparar por métodos conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar fácilmente por un experto en la técnica. Los compuestos de fórmula A3 se pueden tratar con ácido para proporcionar los compuestos de fórmula A5. Los compuestos de fórmula A5 se pueden tratar con el reactivo de Lawesson para obtener compuestos de fórmula A6.

Esquema 2: Síntesis de A51



30 Síntesis de 3 - (trifluorometil)piridin-N-óxido, A8

A una mezcla de 3-(trifluorometil)piridina A7(1.47 g, 10 mmoles) y metiltrioxorenio (0,0025g, 0,01 mmoles) en 35 diclorometano (2 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno al 30% (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una pequeña porción de MnO₂ (3 mg) y el medio se agitó durante 1 hora adicional y

después se añadió diclorometano (50 ml). El medio se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para obtener el compuesto **A8** en forma de un polvo de color blanquecino (1,56 g, 9,6 mmoles, 96%). RMN H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22-7,23 (m, 2H), 8,15 (d, J = 3,6, 1H), 8,23 (s, 1H); RMN C^{13} (100 MHz, CDCl_3) δ 120,50 (c, J = 3,5 Hz), 121,58 (c, J = 271,4 Hz), 126,48, 130,10 (c, J = 34,5 Hz), 136,52 (c, J = 3,7 Hz), 141,89.

5 **Síntesis de 2-ciano-3-(trifluorometil)piridina, A9**

A una solución de 3-(trifluorometil)piridina-N-óxido **A8** (1,3 g, 8 mmoles) en acetonitrilo se le añadieron cianuro de trimetilsililo (0,99 g, 10 mmoles) y trietilamina (2,02 g, 20 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 24 horas y a continuación se lavó con Na_2CO_3 saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir un residuo de color pardo que se cromatógrafió (EtOAc : pentano, 01:02). El Compuesto **A9** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,715 g, 4,16 mmoles, 52%). RMN H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (dd, J_1 = 8,0 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H); RMN C^{13} (100 MHz, CDCl_3) δ 114,18, 121,74 (c, J = 272,3 Hz), 126,65, 130,45 (c, J = 33,8 Hz), 131,25, 134,66 (c, J = 4,2 Hz), 153,44.

15 **Síntesis de 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-nitropiridina, A10**

A una mezcla de **A9** (0,688 g, 4 mmoles) y nitrato de tetrametilamonio (1,09 g, 8 mmoles) en 1,2-dicloroetano se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,68 g, 8 mmoles). La mezcla se selló y se calentó a 60°C durante 48 horas. La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir un residuo de color amarillo que se cromatógrafió (EtOAc : pentano, 1:4) para producir el compuesto **A10** (0,095 g, 0,44 mmoles, 11%) y la sustancia de partida restante. RMN H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H); RMN C^{13} (100 MHz, CDCl_3) δ 112,70, 120,65 (c, J = 273,5 Hz), 129,11, 130,40 (c, J = 4,4 Hz), 131,58 (c, J = 35,5 Hz), 144,22, 148,23.

25 **Síntesis de 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-aminopiridina, A11**

Una mezcla de 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-nitropiridina **A10** (0,095 g, 0,44 mmoles) y polvo de hierro (0,112 g, 2 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) y ácido acético (1 ml) se calentó durante 15 horas. Las partículas sólidas se filtraron 30 a través de Celite y el producto filtrado se concentró y se cromatógrafió (EtOAc : pentano, 01:01) para producir el compuesto **A11** (0,075 g, 0,4 mmoles, 91%). RMN H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 6,36 (s ancho, 2H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

35 Como alternativa, la 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-nitropiridina **A10** se puede hacer reaccionar con hidrógeno sobre Ni Raney para obtener 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-aminopiridina, **A11**.

Síntesis de 5-isotiocianato-3-trifluorometilpiridino-2-carbonitrilo, A12

A una mezcla heterogénea de 2-ciano-3-(trifluorometil)-5-nitropiridina **A11** (0,075 g, 0,4 mmoles) en agua (2 ml) se le añadió tiofosgeno (50 μ l). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se lavó con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir el compuesto **A12** (0,087 g, 0,38 mmoles, 95%). RMN H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H); RMN C^{13} (100 MHz, CDCl_3) δ 113,61, 121,04 (c, J = 273,1 Hz), 127,41, 130,38 (c, J = 4,3 Hz), 131,44 (c, J = 34,4 Hz), 133,55, 144,75, 150,30.

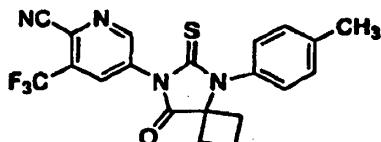
45 **Síntesis de 1-(4-metilfenil)aminociclobutanonitrilo, B1**

Se añadió gota a gota cianuro de trimetilsililo (0,93 ml, 7 mmoles) a una mezcla de p-toluidina (0,535 g, 5 mmoles) y ciclobutanona (0,42 g, 6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y después se concentró a vacío para obtener un líquido de color pardo que se sometió a cromatografía (diclorometano) para producir 50 **B1** (0,912 g, 4,9 mmoles, 98%) en forma de un sólido amarillento.

Síntesis de 5-(8-oxo-6-tioxo-5-(4'-metilfenil)-5,7-diazaespiro[3,4]oct-7-il)-3-trifluorometilpiridin-2-carbonitrilo A51

Una mezcla de **A12** (0,057 g, 0,265 mmoles) y **B1** (0,05 g, 0,265 mmoles) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A esta mezcla se le añadieron metanol (2 ml) y HCl ac. HCl 2 N (1 ml). La segunda mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se cromatógrafió (diclorometano) para producir el compuesto **A51** (0,066 g, 0,159 mmoles, 60%) en forma de un polvo de color blanco.

60



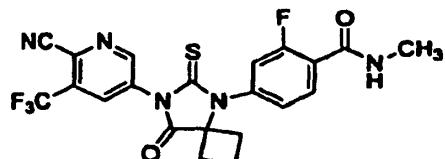
5 RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,63-1,73 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,55-2,71 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H); RMN C¹³ (CDCl₃, 100 MHz) δ 13,70, 21,38, 31,46, 67,61, 113,88, 121,36 (c, J = 272,9 Hz), 129,45, 129,73, 130,40 (c, J = 34,3 Hz), 130,86, 132,14, 132,53, 134,04 (c, J = 4,3 Hz), 140,33, 152,37, 174,74, 179,17.

10 Se añadió cianuro de sodio (1,47 g, 30 mmoles) a una mezcla de *N*-metil-4-amino-2-fluorobenzamida (1,68 g, 10 mmoles) y ciclobutanona (1,4 g, 20 mmoles) en ácido acético al 90% (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 24 horas. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad a vacío. El sólido se lavó con una mezcla 50:50 de éter etílico y hexano (10 ml) para eliminar cianhidrina de ciclobutanona para proporcionar después de la filtración **B2** (2,19 g, 8,87 mmoles, 89%). RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,87-1,95 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,35-2,41 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H), 2,97 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 4,68 (s ancho, 1H), 6,29 (dd, J = 14,3, 1,8 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,75 (c, J = 4,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H); RMN C¹³ (CDCl₃, 100 MHz) δ 15,7, 26,7, 33,9, 49,4, 100,2 (d, J = 29,5 Hz), 110,6, 111,0 (d, J = 11,8 Hz), 133,1 (d, J = 4,2 Hz), 148,4 (d, J = 12,0 Hz), 162,0 (d, J = 244,1 Hz), 164,4 (d, J = 3,6 Hz).

15

20 Síntesis de 4-70-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]oct-5-il]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida, **A52**

25 Una mezcla de **A12** (0,03 g, 0,13 mmoles) y **B2** (0,032 g, 0,13 mmoles) en DMF (0,5 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 80°C durante 20 horas. A esta mezcla se le añadieron metanol (2 ml) y HCl ac. 2 N (1 ml). La segunda mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se cromatógrafió (dclorometano:acetona, 95:5) para producir **A52** (0,022 g, 0,046 mmoles, 35%) en forma de un polvo de color blanco.



30 RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,66-1,76 (m, 1H), 2,19-2,31 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,67-2,75 (m, 2H), 3,07 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 6,75 (c, J = 4,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 11,4, 1,9 Hz, 1M), 7,26 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H); RMN C¹³ (CDCl₃, 100 MHz) δ 13,6, 27,0, 31,7, 67,6, 113,7, 118,1, 118,4, 121,4 (c, J = 272,9 Hz), 126,5, 130,0, 130,5 (c, J = 34,5 Hz), 132,2, 133,7, 134,0, (c, J = 4,2 Hz), 138,7 (d, J = 10,7 Hz), 152,2, 160,5 (d, J = 249,4 Hz), 162,6, 174,1, 179,0; ¹⁹F RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ -110,94, -62,57,

35

Esquema 3: Síntesis de A52

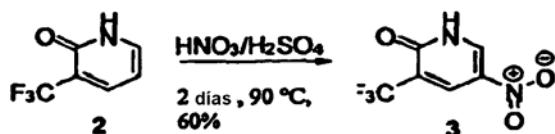
40 En otras realizaciones, la presente invención está dirigida al método de síntesis de **A52** descrito a continuación. En algunas realizaciones, los Ejemplos 1-8 se pueden realizar secuencialmente para sintetizar **A52**. Sin embargo, como un experto en la técnica apreciará, esta invención no se limita a las etapas descritas en los Ejemplos 1-8 puesto que las etapas equivalentes a las de más abajo también están abarcadas por la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán compuestos adicionales que se pueden preparar utilizando metodología similar.

45 Síntesis de 3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona, 2

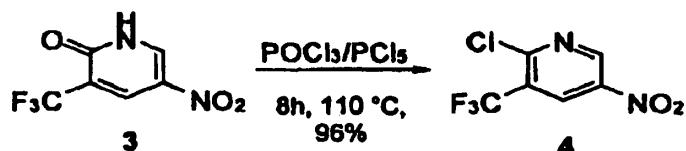


50 Una solución de 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina **1** (5,00 g, 27,54 mmoles) en una mezcla de ácido acético glacial (50 ml) y agua (5 ml) se sometió a reflujo durante 7 días. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se añadió NaOH acuoso 6N hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y a continuación, se eliminaron todos los disolventes a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se añadió hexano para precipitar un producto. Después de la filtración, se obtuvo la 3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona **2** en forma de un polvo de color blanco (4,16 g, 25,51 mmoles, 93%).

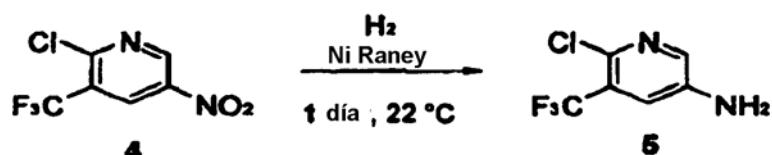
55 RMN H¹ (400 MHz, DMSO) δ 12,31 (s ancho, 1H), 7,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 6,7 Hz, 1H).¹

Síntesis de 5-nitro-3-(trifluorometil) piridin-2(1H)-ona, 3

- 5 Una mezcla de 3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona 2 (2,00 g, 12,26 mmoles) y ácido sulfúrico (H_2SO_4 , 3,5 ml, 30%) se calentó a 90°C y se añadió ácido nítrico (HNO_3 , 2,5 ml, 65%). La mezcla se agitó a 90°C durante 8 horas y se añadió ácido nítrico adicional (1 ml, 65%). La mezcla se agitó durante un período adicional de 6 horas a 90°C y a continuación se vertió en un vaso de precipitados que contenía hielo (30 ml). La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se añadió 10 NaOH acuoso 6N hasta un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y todos los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y el producto se precipitó mediante la adición de hexano. Después de la filtración, se obtuvo la 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona 3 en forma de un polvo de color amarillo (1,58 g, 7,59 mmoles, 62%).
- 15 RMN H^1 (400 MHz, DMSO) δ 13,47 (s ancho, 1H), 8,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).²

Síntesis de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil) piridina, 4

- 20 Una mezcla de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona 3 (1,50 g, 7,21 mmoles), $POCl_3$ (2,76 g, 18,02 mmoles) y PCl_5 (1,4 g, 10,09 mmoles) se calienta a aproximadamente 110-120°C durante 8 horas y después se vierte en agua con hielo. La mezcla se neutraliza con $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y todos los disolventes se eliminan a presión reducida para obtener la 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina 4.

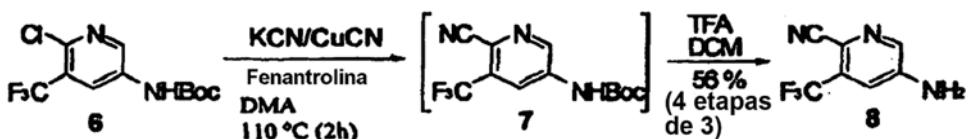
Síntesis de 6-cloro-5-(trifluorometil) piridin-3-amina, 5

- 30 Una 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina 4 (1,57 g, 6,93 mmoles) se disuelve en tetrahidrofuran (THF) (10 ml) y se añadió a una suspensión de Niquel Raney (200 mg) en THF (20 ml). El gas hidrógeno se hizo burbujear lentamente a través de la solución agitada durante 24 horas utilizando un globo. La mezcla se filtra a través de Celite® (disponible a través de Ward Minerals, Inc., Lompoc, California) y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 6-cloro-35 5-(trifluorometil)piridin-3-amina 5.

Síntesis de 1,1-dimetiletilcarbamato N-6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 6

- 40 La 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina bruta 5 (bruta 1,3 g, 6,61 mmoles) se disuelve en piridina (10 ml) y se añade 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (50 mg). Se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (2,17 g) y la mezcla se agitó a 22°C durante 4 horas. Se añade tolueno (20 ml) y todos los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo se filtra a través de un tapón de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1) para obtener N-6-cloro-5-(trifluorometil) piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo 6.

Síntesis de 5-amino-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrilo, 8

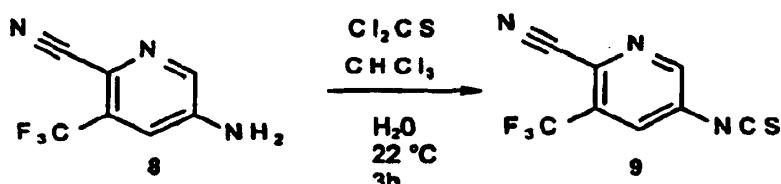


El *N*-6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo **6** (2,4 g, 6,61 mmoles) se disuelve en dimetilacetamida (DMA) (25 ml) y se añade fenantrolina (120 mg, 0,66 mmoles). La mezcla se calienta a 80°C y se añade KCN (0,47 g, 7,27 mmoles).

5 Despues de agitar la mezcla durante 10 min, se añade CuCN (118 mg, 0,13 mmoles) y la mezcla se agita durante 2 horas a 110°C. La mezcla enfriada se vierte en un tampón de fosfato (150 ml, pH 7), se añade acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se filtra a través de Celite®. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con NaCl acuoso saturado (4 x 30 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y todos los disolventes se eliminan a presión reducida para producir el crudo *N*-t-butoxicarbonilnitrilo **7**.

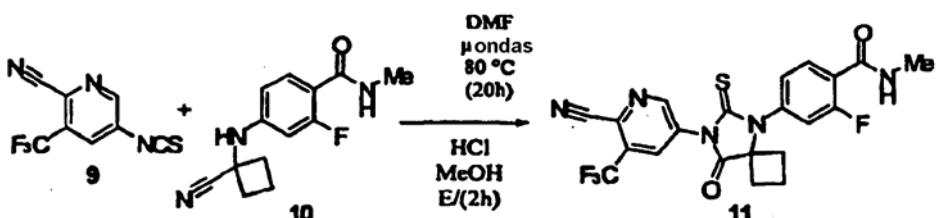
10 El *N*-t-butoxicarbonilnitrilo bruto **7** se disuelve en diclorometano (20 ml) y se añade ácido trifluoroacético (TFA) (4 ml). La mezcla se agita durante 3 horas y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1) para obtener 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo **8**.

15 Síntesis de 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo, 9



20 El 5-amino-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrilo **8** (1,141 g, 6,1 mmoles) se mezcla con cloroformo (5 ml) y agua (40 ml) para producir una suspensión de color blanco. Se añade tiofósfogeno (0,701 ml, 9,15 mmoles) y la reacción se agita durante 2 horas a 22°C para producir un sistema bifásico claro. Se añade cloroformo (20 ml) y se separan las fases. La capa acuosa se extrae con cloroformo (30 ml) y la capa orgánica combinada se lava con NaHCO3 sódico acuoso saturado y agua, se seca sobre MgSO4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrilo bruto **9** se seca a vacío y se utiliza tal cual en la siguiente etapa, por ejemplo, en la etapa descrita en el Ejemplo 8 de más abajo.

Síntesis de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-metilbenzamida 11. A52

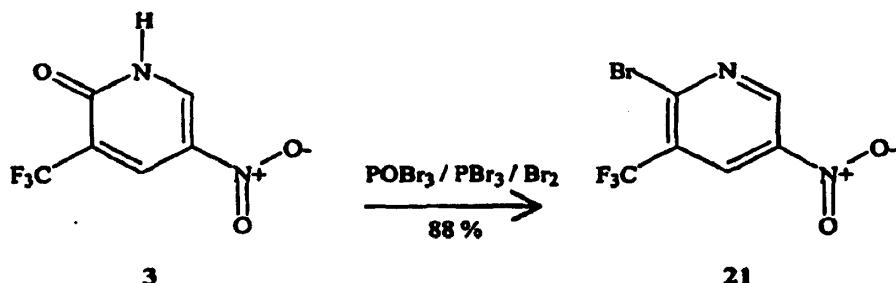


30 El 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo bruto **9** (1,390 g, 6,07 mmoles) se coloca en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se añade al matraz 4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida **10** (0,5 g, 2,022 mmoles). La mezcla se deja a vacío (usando una bomba de aceite) durante 1 hora. Se añade N, N-dimetilformamida (DMF) (6 ml), el matraz se sella bajo argón con un tapón y se calienta a 80°C en un reactor de microondas CEM durante 20 horas. Se añaden metanol (10 ml) y HCl 2 N (6 ml) y la mezcla se somete a refljo durante 2 horas. La mezcla se diluye con agua (30 ml) y se añade NaHCO3 (30 ml). La mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 20 ml).

40 Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaCl acuoso saturado (20 ml), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/acetona 95:5) para obtener 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida **11**.

Esquema 4 Síntesis de A52

45 **Ejemplo 1: Síntesis de 2-bromo-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina, 21**

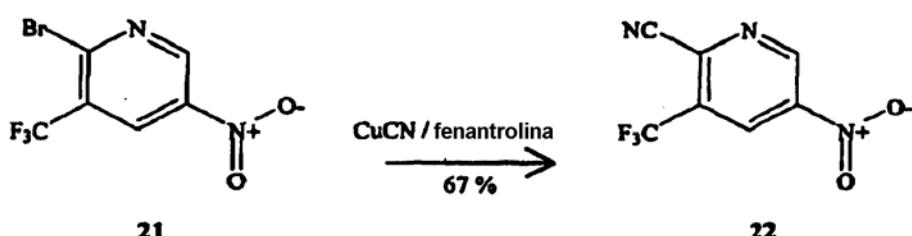


La 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona **3** se obtiene mediante las rutas previstas en los Ejemplos 1 y 2 del Esquema 3, anteriores.

Una mezcla de 5-nitro-3-(trifluorometil) piridin-2(1*H*)-ona **3**, POBr_3 (1,5 equivalentes), PBr_3 (4 equivalentes) y Br_2 (2 equivalentes) se calienta a aproximadamente $90\text{--}110^\circ\text{C}$ y a continuación se vierte en agua con hielo. La mezcla se neutraliza y se extrae. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y todos los disolventes se eliminan a presión reducida para obtener 2-bromo-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina **21** con un rendimiento de 88%.

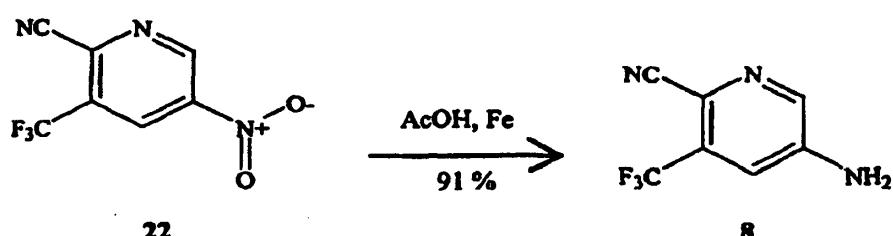
Como alternativa, el POBr_3 se sustituye por POCl_3 para producir una mezcla en el producto que tiene una razón de sustituyentes bromo a cloro de 6:01 o mejor.

Síntesis de 5-nitro-3-(trifluorometil)pirindino-2-carbonitrilo, **22**



La 2-bromo-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina **21** se disuelve en dimetilacetamida (DMA) y se añade fenantrolina (0,2 equivalentes). La mezcla se calienta a 160°C y se añade CuCN (2 equivalentes). La mezcla se agita durante 40 minutos. La cromatografía se lleva a cabo para producir 5-nitro-3-(trifluorometil)pirindino-2-carbonitrilo **22** con un rendimiento de 67%.

Síntesis de 5-amino-3-(trifluorometil) piridina-2-carbonitrilo, **8**



Se calienta una mezcla de 5-nitro-3-(trifluorometil)pirindino-2-carbonitrilo **22** y polvo de hierro en ácido acético. Se obtiene 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo, **8** con un rendimiento de 91%.

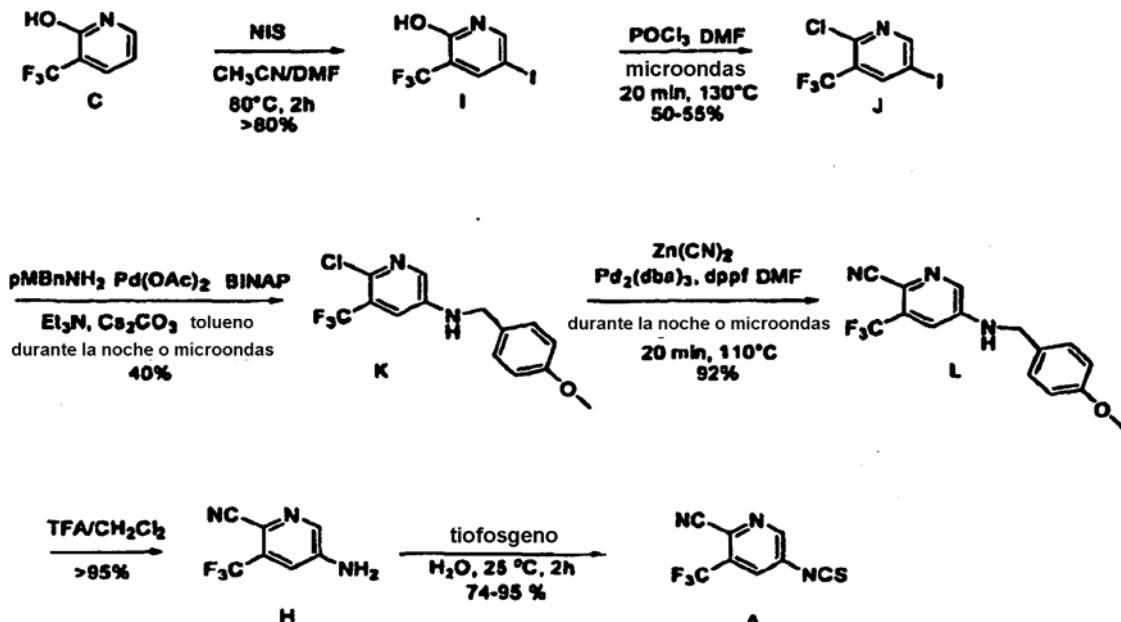
Síntesis de 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida 11, **A52**

El 5-amino-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrilo **8** se trata como se ha descrito en el Ejemplo 7 del Esquema 3, anteriormente, para obtener 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrilo **9**.

El 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrilo, **9** se hace reaccionar con 4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida **10** como se discute en el Ejemplo 8 del Esquema 3, de más arriba, para obtener 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida **11 (A52)**.

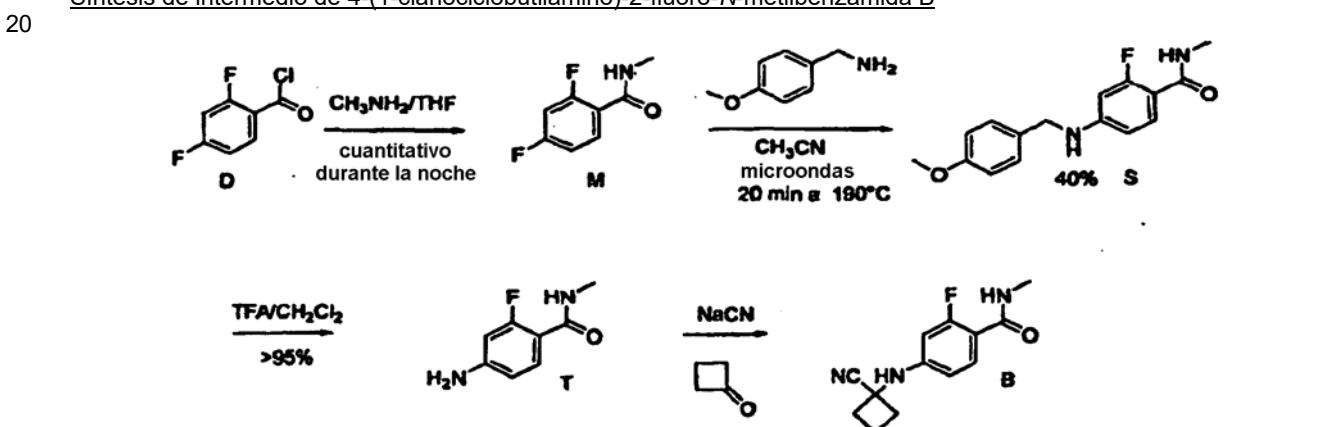
40 Esquema 5: Síntesis alternativa de **A52**

Síntesis de 3-(trifluorometil)-5-isotiocianatopiridino-2-carbonitrilo (A)



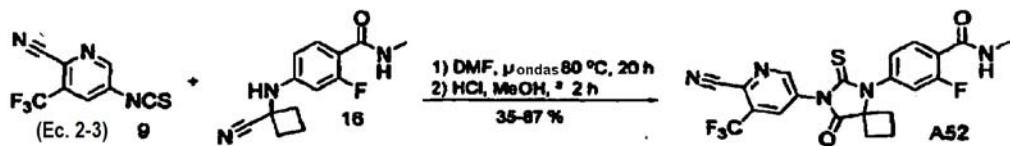
- Una solución de 2-hidroxi-3-(trifluorometil)piridina **C** en una mezcla de N-yodosuccinimida (NIS), acetonitrilo y dimetilformamida (DMF) se calienta a 80°C durante 2 horas para producir 2-hidroxi-3-trifluorometil-5-(yodo)piridina **I** (rendimiento superior al 80%). La 2-hidroxi-3-trifluorometil-5-(yodo)piridina **I** se mezcla a continuación con POCl_3 en DMF y se calienta a 130°C en un horno de microondas durante 20 minutos para producir la 2-cloro-3-trifluorometil-5-(yodo)piridina **J** (rendimiento de 50 a 55%). La 2-cloro-3-trifluorometil-5-(yodo)piridina **K** se hace reaccionar en una solución de pMBnNH_2 , acetato de paladio(II), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), trietilamina, y carbonato de cesio en tolueno para producir 5-(4-metoxifenil)metilamino-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina **K** (rendimiento de 40%). La 5-((4-metoxifenil)metilamino)-2-cloro-3-(trifluorometil)piridina **K** se hace reaccionar en una solución de cianuro de cinc, tris(dibencilidenacetona)dipaladio ($\text{Pd}_2(\text{Dba})_3$), y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) en DMF para proporcionar la 5-(4-metoxibencilamino)-2-ciano-3-(trifluorometil)piridina **K** (rendimiento de 92%). La 5-(4-metoxibencilamino)-2-ciano-3-(trifluorometil)piridina **K** se hace reaccionar en una solución de diclorometano y ácido trifluoroacético para proporcionar 2-ciano-3-trifluorometil-5-(amino)piridina **H** (rendimiento mayor de 95%). La 2-ciano-3-trifluorometil-5-(amino)piridina **H** se hace reaccionar con tiofosgeno en agua a 25°C durante 2 horas para proporcionar el 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrilo **A** (rendimiento de 74% a 95%).

Síntesis de intermedio de 4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida B



- Una solución de cloruro de 2,4-difluoro-benzoilo **D** en una solución de metilamina y tetrahidrofurano (THF) se hace reaccionar para producir 2,4-difluoro-N-metilbenzamida **M** (rendimiento cuantitativo). La 2,4-difluoro-N-metilbenzamida **M** se mezcla con en una solución de acetonitrilo y 4-metoxi-bencenometanamina y se calienta en un microondas durante 20 minutos a 190°C para producir la 2-fluoro-4-(4-metoxibencilamino)-N-metilbenzamida **S** (rendimiento de 40%). La 2-fluoro-4-(4-metoxibencilamino)-N-metilbenzamida **S** se hace reaccionar en una solución de diclorometano y ácido trifluoroacético para producir 2-fluoro-4-amino-N-metilbenzamida **T** (rendimiento mayor de 95%). La 2-fluoro-4-amino-N-metilbenzamida **T** se hace reaccionar con una solución de cianuro de sodio y ciclobutanona para producir 4-(1-cianociclobutilamino)-fluoro-N-metilbenzamida **B**.

Acoplamiento de A y B para producir 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida, A52



5 El 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridino-2-carbonitrilo, **9**, A se hace reaccionar con la 4-(1-cianociclobutilamino)-2-fluoro-N-metilbenzamida **B** en solución de DMF por calentamiento en un microondas a 80°C durante 20 horas. A continuación, se añaden metanol y ácido clorhídrico y la reacción se deja proceder durante 2 horas para producir 4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaespiro[3,4]octan-5-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida, A52 (rendimiento 35 a 87%).

Actividad

Utilidad

15 Los compuestos de la presente invención modulan la función de los receptores de hormonas nucleares, en particular el receptor de andrógenos, e incluyen compuestos que son, por ejemplo, agonistas selectivos o antagonistas selectivos del receptor de andrógenos (AR). Por lo tanto, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con AR. Una "afección asociada con AR", según se utiliza en la presente memoria, indica una afección o
20 trastorno que puede ser tratado mediante la modulación de la función o la actividad de un AR en un sujeto, en donde el tratamiento comprende la prevención, el alivio parcial o la curación de la afección o trastorno. La modulación se puede producir localmente, por ejemplo, dentro de ciertos tejidos del sujeto, o más extensamente a través de un sujeto que esté siendo tratado de tal afección o trastorno. Preferiblemente, los compuestos con potente actividad antagónica se utilizan para el tratamiento de cáncer de próstata relacionado con andrógenos.

Section 16

30 La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula II, solo o combinado con un portador o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, combinados con otros compuestos de la invención, o combinados con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un antibiótico u otra sustancia farmacéuticamente activa.

Análisis Farmacológico

35 Los compuestos de esta invención se identificaron a través de escrutinio de células de cáncer de próstata sensible a hormonas y refractario a hormonas para determinar las actividades antagónicas y agonísticas. Los compuestos con actividad antagónica son fármacos potenciales para el tratamiento del cáncer de próstata, tanto sensible a hormonas como refractario a hormonas.

40 La actividad biológica del compuesto de fórmula II se midió por los niveles secretados de antígeno prostático específico (PSA). Está bien establecido que los niveles de PSA son indicadores de las actividades de AR en el cáncer de próstata. 45 Para examinar si los compuestos afectan a la función de AR en un entorno fisiológico, los autores de la presente invención determinaron los niveles de secreción de PSA endógeno inducida por R1881 en las células cancerosas sensibles a hormonas (SH) y refractarios a hormonas (RH). Las células RH son células LNCaP manipuladas genéticamente para expresar niveles elevados de la proteína del receptor de andrógenos (células LNCaP/AR), 50 análogos a los niveles observados en los pacientes con cáncer de RH que recaen mientras que toman antiandrógenos actuales tales como la bicalutamida, que adquieren propiedades agonísticas cuando el RA es altamente expresado. Las células LNCaP (o células LNCaP/AR) se mantuvieron en medio de Iscove que contenía FBS al 10%. Cinco días 55 antes del tratamiento con fármaco, las células hicieron crecer en medio de Iscove que contenía CS-FBS al 10% para la privación de andrógenos. Las células se dividieron y se cultivaron en medio de Iscove que contenía CS-FBS al 10% con concentraciones apropiadas de R1881 y de los compuestos de ensayo. Después de 5 días de incubación, los niveles de PSA secretados se analizaron utilizando kits de ELISA para PSA (American Qualex, San Clemente, CA) (Véanse la Fig. 1 y la Fig. 3). El análisis MTS también se utilizó para examinar la inhibición del crecimiento de los compuestos de fórmula II (véase la Fig. 2).

Datos farmacocinéticos

60 La farmacocinética de A52 se evaluó *in vivo* utilizando ratones FVB 8 semanas de edad que fueron adquiridos de Charles River Laboratories. Los ratones se dividieron en grupos de tres para cada momento (Véase la Fig. 4). Dos ratones no fueron tratados con el fármaco y otros dos ratones fueron tratados con solución de vehículo. Cada grupo

fue tratado con 10 mg por kilogramo de peso corporal. El fármaco se disolvió en una mezcla 50: 10: 1: 989 de DMSO: Carboximetilcelulosa: T Tween 80: H₂O (solución de vehículo) y se administró por vía oral. Después de la administración del fármaco, los animales fueron sacrificados mediante inhalación de CO₂ en diferentes momentos: 1 min, 5 min, 15 min, 30 min, 2 h, 4 h, 8 h, 16 h. Los animales se sangraron inmediatamente después de la exposición a CO₂ mediante punción cardiaca (jeringa BD de 1 ml + aguja 27G de 5/8).

5 Las muestras de suero se analizaron para determinar la concentración de fármaco mediante HPLC (bomba Waters 600, controlador Waters 600 y detector Waters 2487) que estaba equipada con una columna C18 Alltima (3 μ , 150 mm x 4,6 mm). Todos los compuestos RD se detectaron a 254 nm de longitud de onda y la bicalutamida se detectó a 270 10 nm de longitud de onda.

10 Las muestras para análisis mediante HPLC se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- Las células de la sangre se separaron del suero mediante centrifugación.
- 15 - A 400 μ l de suero se les añadieron 80 μ l de una solución de 10 μ M de RD75 en acetonitrilo como patrón interno y 520 μ l de acetonitrilo. Se produjo la precipitación.
- La mezcla se sometió a vórtice durante 3 minutos y a continuación se colocó bajo ultrasonidos durante 30 minutos.
- Las partículas sólidas se separaron por filtración o se separaron por centrifugación.
- 20 - El producto filtrado se secó bajo un flujo de argón hasta sequedad. La muestra fue reconstruida hasta 80 μ l con acetonitrilo antes de analizar mediante HPLC para determinar la concentración de fármaco.
- La curva patrón del fármaco se utiliza para mejorar la precisión.

Análisis in vivo

25 Todos los experimentos con animales se realizaron conforme a las directrices del Comité de Investigación Animal de la Universidad de California en Los Angeles. Los animales fueron adquiridos de Taconic y mantenidos en una torre de flujo laminar en una colonia de flora definida. Las células LNCaP-AR y LNCaP-vector se mantuvieron en medio RPMI con un suplemento de FBS al 10%. Se inyectaron 10⁶ células en 100 μ l de Matrigel 1:1 a medio RPMI por vía subcutánea en los flancos de ratones SCID macho intacts o castrados. El tamaño del tumor se midió semanalmente 30 en tres dimensiones (largo x ancho x profundidad), utilizando calibres. Los ratones fueron asignados al azar a grupos de tratamiento cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 100 mm³. Los fármacos se administraron por vía oral todos los días a la dosis de 10 mg/kg. (Véase la Fig. 5 y en la Fig. 6). A una dosis diaria de 10 mg/kg, se encontró que los compuestos A51 y A52 para retardar el crecimiento del tumor por completo.

35 También se probaron otras dosis. A una dosis diaria de 1 mg/kg, se encontró que los compuestos A51 y A52 tenían un efecto leve. A una dosis diaria de 25-50 mg/kg, se encontró que los compuestos A51 y A52 inducían cierta citotoxicidad tumoral.

40 Se utilizaron líneas celulares de cáncer de próstata para xenoinjertos. Por ejemplo, se elaboraron un xenoinjerto LNCaP, un xenoinjerto LAPC4, un xenoinjerto LAPC9, y xenoinjertos de las contrapartes refractarias a hormonas de estas líneas celulares. Otras líneas celulares incluyeron líneas celulares V-cap, CWR22 y LAPC4. Se generaron dos líneas celulares que expresan en exceso los receptores de andrógenos, LNCaP AR y LAPC4 AR. Se encontró que la progresión del cáncer de próstata en estas líneas celulares manipuladas genéticamente difería de sus contrapartes parentales. Bajo ablación de andrógenos, las líneas LAPC4 AR y LNCaP AR continuaron creciendo, comportándose 45 por lo tanto como células refractarias a hormonas.

50 Se encontró que algunas de las líneas celulares no eran bien aceptadas por los ratones en la formación de tumores cuando se xenoinjertaron. Sin embargo, con LNCaP, 2 millones de células produjeron una aceptación de 95%. Se pueden utilizar tan pocas como 1 millón de células. Estas células requirieron al menos 25% de Matrigel, pero no más de 50%. Dado que se requieren altas concentraciones de células para una buena tasa de aceptación del tumor, se encontró que una aguja 27G era la aguja apropiada más pequeña.

55 Se encontró que la línea celular LAPC4 era muy difíciles de desarrollar en los animales. Las células necesitan ser resuspendidas y filtradas a través de un filtro de malla de micras, por ejemplo, un filtro de malla de 40-100 micras, debido a que con frecuencia forman grandes agregados. La resuspensión y la circulación a través de un filtro ayuda a normalizar el número de células entre cada animal y por lo tanto da resultados más consistentes. LAPC4 requiere Matrigel a aproximadamente 25%-50%, por ejemplo, Matrigel al 50%, pero se puede injertar con éxito a una concentración inferior a 10⁵ células.

60 Se encontró que la aceptación del tumor en ratones SCID era mejor que en ratones desnudos. Por ejemplo, se encontró que la aceptación del tumor en todos los animales individuales en ratones desnudos era muy inconsistente. Se utilizaron ratones SCID CB17 en el estudio.

65 Las inyecciones se realizaron por vía subcutánea en el flanco derecho del ratón. Se encontró que la inyección lenta ayudaba a producir un tumor redondo que era más fácil de medir y se podía medir con mayor precisión. Además, a causa del uso de Matrigel, se consideró apropiada la inyección de no más de 200 μ l. Se consideró apropiada la

inyección de 100-200 μ l. La inyección de un volumen demasiado grande produjo escapes al retirar la aguja.

- Un método alternativo para ayudar a evitar los escapes de la aguja puede ser retirada para calentar la jeringa cargada con Matrigel:medios:células un par de segundos para producir una forma de tipo gel. Cuando se inyecta el líquido de tipo gel, no debe producirse ningún escape. Sin embargo, permitir que el Matrigel se caliente durante un tiempo demasiado prolongado puede hacer que la suspensión se solidifique y se vuelva no inyectable.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

- 10 Los compuestos de la invención son útiles como composiciones farmacéuticas preparadas con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tal como se define en la presente memoria, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Los compuestos de la invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas y administrarse a un sujeto que necesite tratamiento, por ejemplo, un mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración elegida, por ejemplo, oralmente, nasalmente, intraperitonealmente, o parenteralmente, por las rutas intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea, o mediante inyección en el tejido. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0,01% de un compuesto o compuestos de la invención. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede, por ejemplo, encontrarse entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 2% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuestos en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

- 20 Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden administrar sistémicamente, por ejemplo, oralmente, combinados con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable, o mediante inhalación o insuflación. Se pueden encerrar en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente al alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, los compuestos se pueden combinar con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Los compuestos pueden ser combinados con un portador inerte en polvo fino e inhalados o insuflados por el sujeto. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0,1% de un compuesto o compuestos de la invención. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y se puede encontrar convenientemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuestos en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

- 25 Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz, o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo, o se puede añadir un agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes otros varios materiales en forma de recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma laca, azúcar, y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los compuestos de la invención pueden incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida. Por ejemplo, los compuestos se pueden incorporar en cápsulas de liberación controlada, comprimidos de liberación controlada, y píldoras de liberación controlada.

- 30 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones de los compuestos se pueden preparar en agua, mezcladas opcionalmente con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos y en aceites. En las condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

- 35 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones de los compuestos se pueden preparar en agua, mezcladas opcionalmente con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos y en aceites. En las condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.
- 40 Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden los compuestos de la invención que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el

- mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede ser provocada por el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.
- 5 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos de la invención en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización mediante filtración. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado a vacío y de secado por congelación, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.
- 10 15 Para administración tópica, los compuestos de la invención se pueden aplicar en forma pura. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel en forma de composiciones o formulaciones, combinados con un portador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.
- 20 25 Los portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina, y similares. Otros portadores sólidos incluyen nanopartículas o micropartículas poliméricas no tóxicas. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o combinaciones de agua/alcohol/glicol, en las que los compuestos de la invención se pueden disolver o dispersar a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden añadir coadyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse a partir de almohadillas absorbentes, utilizadas para impregnar vendajes y otros apósticos, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.
- 30 También se pueden emplear espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con portadores líquidos para formar pastas, geles, pomadas, jabones extensibles, y similares, para aplicación directamente a la piel del usuario.
- 35 Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden utilizar para liberar los compuestos de la presente invención a la piel son conocidos en la técnica, por ejemplo, véase Jacquet et al. (Patente de los Estados Unidos Núm. 4.608.392), Geria (Patente de los Estados Unidos Núm. 4.992.478), Smith et al. (Patente de los Estados Unidos Núm. 4.559.157), y Wortzman (Patente de los Estados Unidos Núm. 4.820.508).
- 40 Las dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula II se pueden determinar mediante la comparación de su actividad in vitro, y mediante la comparación de su actividad in vivo en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de las dosificaciones eficaces en ratones y otros animales a seres humanos son conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.938.949.
- 45 Por ejemplo, la concentración de los compuestos en una composición líquida, tal como una loción, puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25% en peso, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5% en peso.
- 50 55 La cantidad de los compuestos de la invención requerida para su uso en el tratamiento variará no solo con la sal concreta seleccionada, sino también con la ruta de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y el estado del paciente y estará en última instancia a la discreción del médico o clínico.
- 60 65 Las dosis eficaces y las rutas de administración de los agentes de la invención son convencionales. La cantidad exacta (dosis eficaz) del agente variará de sujeto a sujeto, dependiendo de, por ejemplo, la especie, la edad, el peso, y condición general o clínica del sujeto, la gravedad o el mecanismo de cualquier trastorno que se esté tratando, el agente o vehículo concreto utilizado, el método y el programa de administración, y similares. Una dosis terapéuticamente eficaz puede ser determinada empíricamente, por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman y Gilman, eds., Macmillan Publishing Co., New York. Por ejemplo, una dosis eficaz puede estimarse inicialmente en análisis de cultivo celular o en modelos animales adecuados. El modelo animal también se puede usar para determinar los intervalos de concentración y vías de administración apropiados. Tal información puede usarse a continuación para determinar las dosis útiles y las rutas para la administración en seres humanos. Una dosis terapéutica también se puede seleccionar por analogía con las dosis para los agentes terapéuticos comparables.
- El modo particular de administración y el régimen de dosificación será seleccionado por el médico a cargo, teniendo en cuenta las particularidades del caso (por ejemplo, el sujeto, la enfermedad, el estado de la enfermedad en cuestión, y si el tratamiento es profiláctico). El tratamiento puede implicar dosis diarias o múltiples de uno o varios compuestos durante un período de unos pocos días a meses, o incluso años.

En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg por día, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Por ejemplo, una dosis adecuada puede ser de aproximadamente 1 mg/kg, 10 mg/kg, o 50 mg/kg de peso corporal por día.

5 Los compuestos de la invención se administran convenientemente en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 5 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 μ M, aproximadamente 1 a 50 μ M, de aproximadamente 2 a 15 aproximadamente 30 μ M, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 μ M. Las concentraciones plasmáticas deseables ilustrativas incluyen, al menos, o no más de 0,25, 0,5, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100 o 200 mM. Esto puede conseguirse, por ejemplo, por la inyección intravenosa de una solución de 0,05 a 5% de los compuestos de la presente invención, opcionalmente en solución salina, o administrada por vía oral como un bolo que contiene de 20 aproximadamente 1-1000 mg de los compuestos. Los niveles en sangre deseables pueden mantenerse mediante infusión continua para proporcionar de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 25 mg por kg de peso corporal por hora, por ejemplo, al menos, o no más de 0,0005, 0,005, 0,05, 0,5, 5, o 25 mg/kg/h. Como alternativa, dichos niveles se pueden obtener mediante infusiones intermitentes que contienen de aproximadamente 0,002 a 25 aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, por ejemplo, al menos no más de 0,002, 0,02, 0,2, 2, 20, 50, o 100 mg de los compuestos por kg de peso corporal.

30 Los compuestos de la invención se pueden presentar convenientemente en una dosis única o en forma de dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La propia subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones discretas ligeramente espaciadas; tales como inhalaciones múltiples de un insuflador.

Ejemplo: formulación intravenosa

35 Un compuesto divulgado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto A51 o A52 puede estar en una formulación adecuada para la administración intravenosa. En una realización, el compuesto se disuelve en aproximadamente 10% a aproximadamente 25% de dimetilsulfóxido (DMSO). Se mezcla a continuación 1X solución salina tamponada con fosfato (PBS) en la solución como balance, y la solución se somete a sonicación con un sonicador de baño de agua hasta que es homogénea.

40 A una concentración de compuesto de 1,5 mg/ml, 5 minutos de sonicación pueden ser suficientes para disolver el compuesto. A una concentración de compuesto de 2 mg/ml, pueden ser necesarios más de 5 minutos de sonicación para disolver el compuesto y se puede añadir un polietilenglicol para mantener el compuesto en suspensión. Por ejemplo, se puede añadir PEG-400 (un polietilenglicol) de 5 a 40%, por ejemplo, PEG-400 de 5-10%.

45 Se encontró que la solución anterior, incluyendo cualquiera de A51 o A52, era estable a temperatura ambiente durante al menos una semana.

50 Antes de la administración, la solución anterior se debe someter a sonicación durante unos pocos minutos. Se encontró que un volumen de administración apropiado máximo para los ratones era 0,2 ml.

55 Durante un período de 2 semanas después de la administración de la solución anterior, se observó que los ratones perdían 15% del peso corporal.

Ejemplo: Formulación oral

60 Un compuesto divulgado en el presente documento, por ejemplo, un compuesto A51 o A52 puede estar en una formulación adecuada para la administración oral. En una realización, el compuesto se disuelve en DMSO al 100%.

65 Se pueden añadir productos químicos adicionales, tales como una carboximetilcelulosa, un polisorbato o agua. Por ejemplo, los componentes de la solución distintos de A51 o A52 pueden estar presentes a concentraciones de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de DMSO, de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% de carboximetilcelulosa (CMC), y 0,1% de Tween 80 (un polisorbato), siendo el resto agua. La concentración del compuesto A51 o A52 en la formulación oral puede ser de aproximadamente 1,5 mg/ml. La solución se homogeneiza

mecánicamente durante al menos 30 segundos. Se encontró que el compuesto A51 o A52 permanecía en suspensión durante un par de horas y, por lo tanto, la formulación oral se debe administrar en el plazo de un par de horas desde la preparación.

- 5 Cuando se incluyó en la solución más de 2% de carboximetilcelulosa (CMC), se encontró que la formulación era muy viscosa, de modo que cuando se administró a un animal de ensayo con una jeringa de alimentación forzada, gran parte de la formulación se quedó en las paredes de la jeringa, evitando la administración exacta del fármaco. Se encontró que una solución de DMSO al 10% que incluía CMC y Tween 80 mantenía el compuesto en suspensión cuando se aplicó homogeneización mecánica. Es decir, no era necesario más de 10% de DMSO. Se debe utilizar un 10 mínimo de DMSO, ya que se encontró que irritaba a los ratones, y se asoció con una pérdida de hasta el 10% del peso corporal de los ratones a lo largo de un período de 2 semanas después de la administración.

Se encontró que un volumen de administración apropiado máximo para los ratones era 0,2 ml.

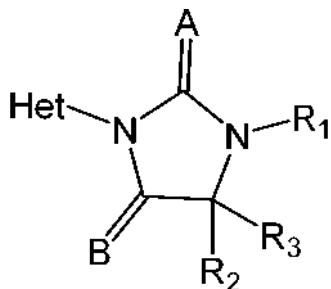
- 15 Se encontró que la vida media del compuesto era más larga cuando se administró por vía intravenosa que cuando se administra por vía oral. Sin embargo, la dosificación oral diaria dio como resultado una concentración en suero en estado estacionario aceptable del compuesto, comparable a la concentración en estado estacionario observada con la bicalutamida. La administración oral puede ser más conveniente que la administración intravenosa.
- 20 Los compuestos A51 y A52 tienen un efecto beneficioso sobre los tumores en un análisis in vivo administrados como se describe.

- 25 Las realizaciones ilustradas y comentadas en esta memoria descriptiva tienen la única finalidad de enseñar a los expertos en la técnica el mejor modo conocido por los autores de la presente invención realizar y usar la invención. Nada en esta memoria descriptiva se debe considerar como limitantes del alcance de la presente invención. Todos los ejemplos presentados son representativos y no limitantes. Las realizaciones de la invención descritas anteriormente pueden modificarse o variarse, sin apartarse de la invención, como apreciarán los expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, ha de entenderse que, dentro del alcance de las reivindicaciones, la invención puede ponerse en práctica de un modo distinto al descrito específicamente.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula II

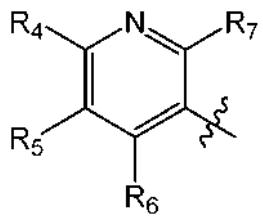


Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10

en el que 'Het' es:



,

15 en el que R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_{1-8} opcionalmente halogenado, hidroxi o alcoxi C_{1-8} , siempre que R_4 , R_5 , R_6 y R_7 no sean todos hidrógeno;

en el que 'A' es azufre y 'B' es oxígeno;

20 en el que R_1 es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquiloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloalquilo, arilooxi, arilooxialquilo, ariloalcoxi, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloalquenilo, aminocarboniloarilo, arilotio, arilsulfinilo, ariloazo, heteroariloalquilo, heteroariloalquenilo, heteroariloheteroarilo, heteroarilooxi, hidroxi, nitro, ciano, amino, amino sustituido, carbamoilo, alquil carbamoilo, carboxi amidado, carboxialquilo amidado, alquil carboxialquilo amidado, tiol, alquilitio, arilotio, heteroarilotio, arilotioalquilo, alcoxiarilotio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilooxi, arilcarbonilooxi, alquilcarboniloamino, arilcarboniloamino, arilsulfinilo, arilsulfiniloalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo;

25 en el que R_2 y R_3 , junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclo que es cicloalquilo C_{3-10} o cicloalquilo C_{3-10} sustituido, en el que cada cicloalquilo sustituido está independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre grupos alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, arilooxi, ariloalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarboniloamino, amino, nitro, ciano, tiol, alquilitio, bromo, flúor, cloro, yodo, heterociclico, heteroarilo, carboxilo, carbalcoilo, alquenilo y amido.

30 35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno de R_4 o R_5 es CN o NO_2 ; y el otro de R_4 o R_5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} , fluoroalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} o fluoroalcoxi C_{1-8} ; y R_6 y R_7 son hidrógeno, preferentemente en el que R_4 es CN o NO_2 ; y R_5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} , fluoroalquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} o fluoroalcoxi C_{1-8} .

40 45 3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R_1 es fenilo sustituido con:

- (i) al menos un átomo de flúor; o
- (ii) al menos un alquilo C_{1-6} ; o
- (iii) al menos un alquilaminocarbonilo C_{1-8} ; o
- (iv) una combinación de dos o más de (i)-(iii).

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₂ y R₃, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclo que es cicloalquilo C₃₋₁₀, preferentemente un resto ciclobutilo.
- 5 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. La sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable 10 del mismo, para uso en el tratamiento de un de un trastorno hiperproliferativo en un sujeto en necesidad del mismo.
8. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el trastorno hiperproliferativo es (a) cáncer de próstata, o (b) cáncer de próstata sensible a hormonas, o (c) cáncer de próstata refractario a hormonas.
- 15 9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto: (a) en una dosis en el intervalo de 0,01 mg por kg de peso corporal por día a 500 mg por kg de peso corporal por día; o (b) a una dosis en el intervalo de 0,1 mg por kg de peso corporal por día a 200 mg por kg de peso corporal por día; o (c) a una dosis en el intervalo de 1 mg por kg 20 de peso corporal por día a 50 mg por kg de peso corporal por día; o (d) a una dosis de 10 mg por kg de peso corporal por día.
10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el compuesto se administra al sujeto mediante inyección intravenosa, mediante inyección en el tejido, intraperitoneal, oral o nasalmente.
- 25 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el compuesto se administra al sujeto en una forma seleccionada entre el grupo que consiste en una solución, dispersión, suspensión, polvo, cápsula, comprimido y píldora.
- 30 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 35 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12: (a) que comprende una solución de dimetilsulfóxido y una solución salina tamponada con fosfato; o (b) que comprende polietilenglicol; o (c) que comprende una solución de dimetilsulfóxido, en el que el compuesto está a una concentración de 0,15 mg/ml a 15 mg/ml y en el que el dimetilsulfóxido es del 10 % al 25 % de la solución; o (d) que comprende una solución de dimetilsulfóxido, una carboximetilcelulosa, un polisorbato y agua; o (e) que comprende una solución de dimetilsulfóxido, una carboximetilcelulosa, un polisorbato y agua, en el que el dimetilsulfóxido es del 10 % al 20 % de la solución, en el que la carboximetilcelulosa es del 1 % al 2 % de la solución, y en el que el polisorbato es del 0,05 % al 0,2 % de la solución; o (f) en el que el compuesto está a una concentración de aproximadamente 1,5 mg/ml.
- 40 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en el que la composición farmacéutica:
- (i) está en una forma que es adecuada para la administración a un mamífero por inyección intravenosa, por inyección en el tejido, intraperitoneal, oral o nasalmente; o
- 45 (ii) está en una forma seleccionada entre el grupo que consiste en una solución, dispersión, suspensión, polvo, cápsula, comprimido y píldora; o
- (iii) está en una forma seleccionada entre el grupo que consiste en una cápsula de liberación prolongada, un comprimido de liberación prolongada y una píldora de liberación prolongada.
- 50 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 en forma de:
- (i) una cápsula; o
- (ii) un comprimido; o
- (iii) una píldora.
- 55 16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en la que el producto farmacéutico es una forma de dosificación unitaria, que contiene de 0,0005 a 500 mg, de 0,01 a 50 mg, de 0,05 a 10 mg o 5 mg del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo por forma de dosificación unitaria.

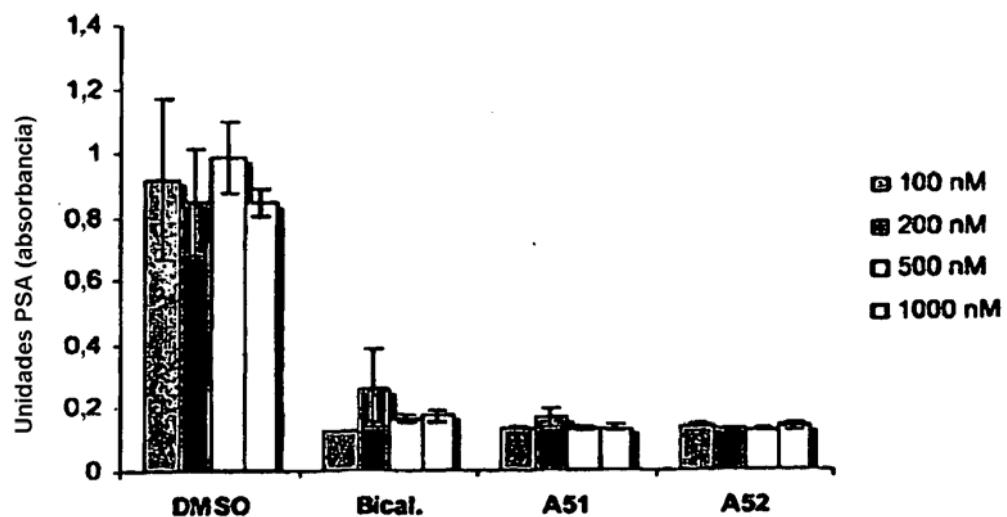


FIG. 1

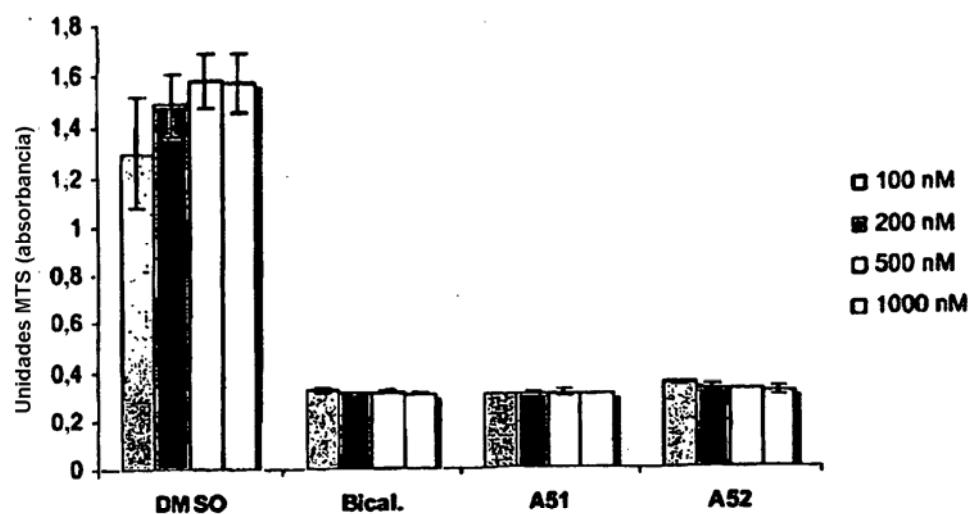


FIG. 2

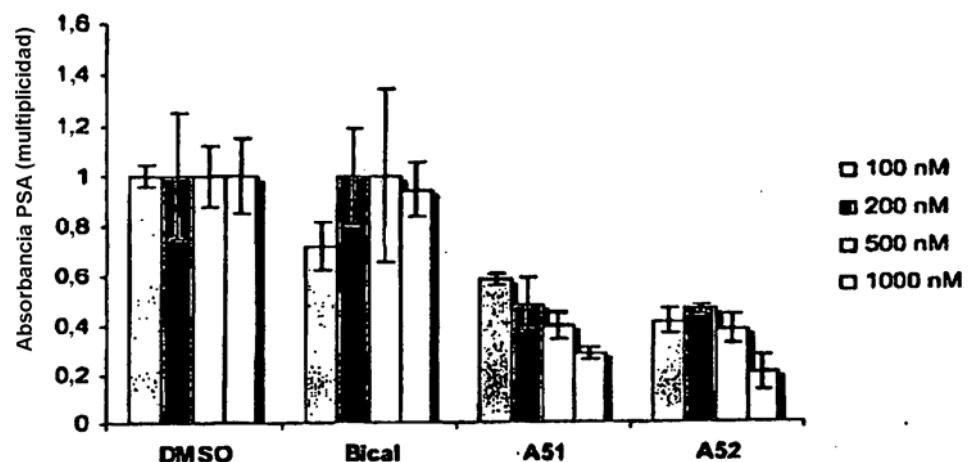


FIG. 3

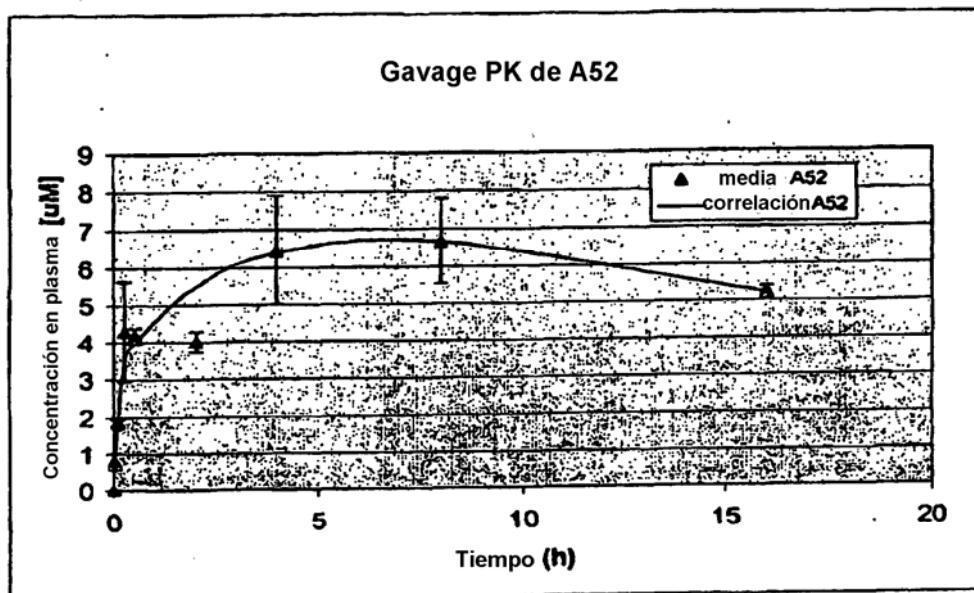


FIG. 4

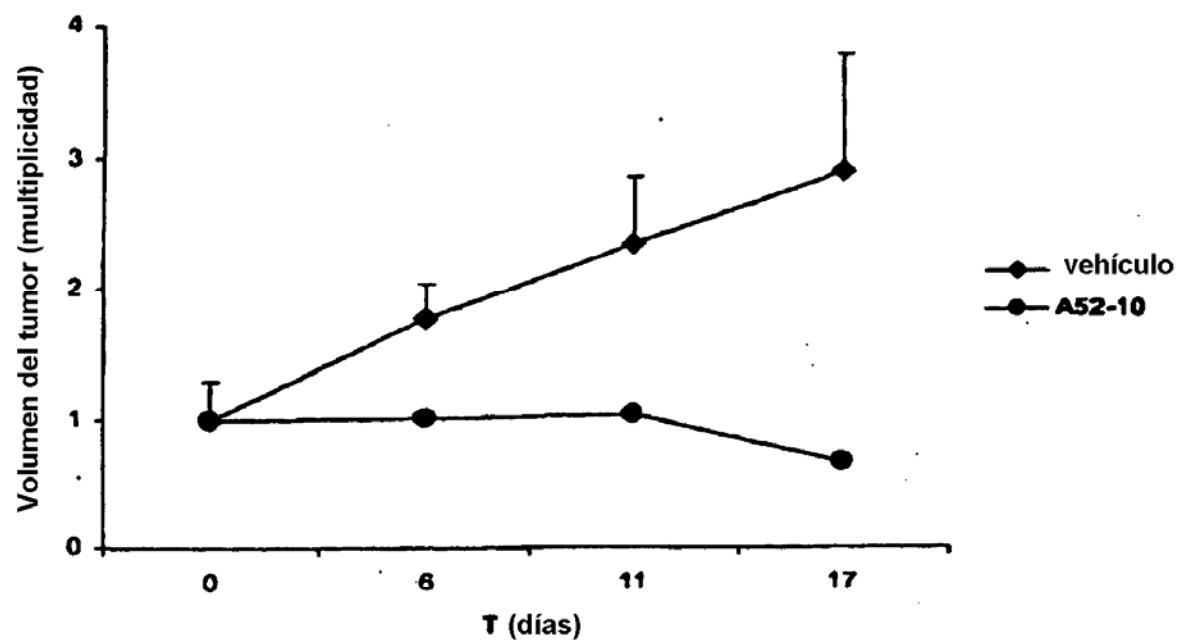


FIG. 5

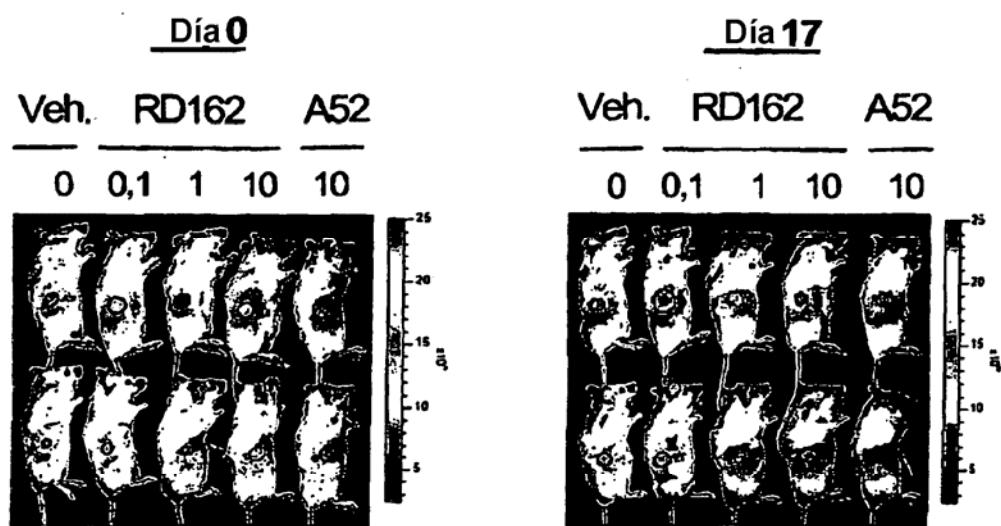


FIG. 6