República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016014326-4 B1

(22) Data do Depósito: 16/12/2014

(45) Data de Concessão: 23/08/2022

(54) Título: COMPOSTOS ANTIANDROGÊNIOS NÃO ESTEROIDAIS E MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ANDROGÊNIO COM UMA PORÇÃO PIRIDIL, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E KIT

(51) Int.Cl.: C07D 401/12; A61K 31/4439; A61K 31/444; A61K 31/4709; A61K 31/4725; (...).

(30) Prioridade Unionista: 11/12/2014 US 14/567,970; 19/12/2013 US 61/918,133.

(73) Titular(es): ENDORECHERCHE, INC..

(72) Inventor(es): FERNAND LABRIE; SHANKAR MOHAN SINGH; RICHARD LABRECQUE; LIVIU CONSTANTIN CIOBANU.

(86) Pedido PCT: PCT CA2014000894 de 16/12/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/089634 de 25/06/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/06/2016

(57) Resumo: ANTIANDROGÊNICOS NÃO ESTEROIDAIS E MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ANDROGÊNIO COM UMA PORÇÃO PIRIDIL. Compostos que possuem a estrutura ou seus sais: são usados para tratar ou reduzir a probabilidade de aquisição de doenças androgênio-dependentes como, por exemplo, câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, síndrome de ovário policístico, acne, hirsutismo, seborréia, alopecia androgênica, calvície masculina, atrofia e fraqueza muscular, sarcopenia, hipogonadismo masculino, disfunção erétil, disfunção sexual feminina e osteoporose. Eles podem ser formulados juntos com diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável ou de algum outro modo transformados em qualquer forma de dosagem farmacêutica. Também são reveladas combinações com outros agentes farmacêuticos ativos.

COMPOSTOS ANTIANDROGÊNIOS NÃO ESTEROIDAIS E MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ANDROGÊNIO COM UMA PORÇÃO PIRIDIL, USO DOS MESMOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E KIT

Fundamentos da invenção

[001] Essa invenção está relacionada a novos inibidores da atividade de androgênio, por exemplo, aos compostos não esteroidais que possuem atividade antagonista no receptor de androgênio. Mais particularmente, a invenção está relacionada a certos compostos não esteroidais que possuem cadeias laterais especificadas (por exemplo, que contêm uma porção piridil) que interagem com a hélice 12 do receptor de androgênio, e metabólitos destes que bloqueiam a ação de androgênio por atuação, entre outros mecanismos, por meio do receptor de androgênio enquanto ao mesmo tempo, não ativam esse receptor em alguns ou todos os tecidos sensíveis ao androgênio. Alguns compostos da invenção são Moduladores Seletivos do Receptor de Androgênio (SARMs) que possuem atividade antagonista desejável em alguns tecidos (por exemplo, próstata) enquanto, ao mesmo tempo, exibem atividade agonista desejável em outros tecidos (por exemplo, músculo, função sexual etc.).

Breve descrição da técnica estabelecida

[002] Durante o tratamento de certas doenças androgênio-dependentes, é importante reduzir acentuadamente ou, idealmente, eliminar efeitos induzidos por androgênio. Para essa finalidade, pode ser desejável tanto bloquear acesso aos receptores de androgênio com “antiandrogênios” evitando dessa forma, que androgênios se liguem e ativem esses receptores, quanto também reduzir a concentração de androgênios disponível para ativar os receptores. É

possível que, até mesmo na ausência de androgênios, receptores de androgênio não ocupados possam estar biologicamente ativos. Dessa forma, antiandrogênios que se ligam e bloqueiam os receptores podem produzir resultados terapêuticos melhores do que a terapia que apenas inibe a produção de androgênio.

[003] Antiandrogênios podem ter um efeito terapêutico benéfico no retardo ou interrupção do progresso de doenças androgênio-dependentes, por exemplo, doenças cujo surgimento ou progresso é auxiliado pela ativação do receptor de androgênio ou modulador do receptor de androgênio.

[004] É desejável que um antiandrogênio usado em terapia para reduzir a ativação do receptor de androgênio tenha tanto boa afinidade pelo receptor de androgênio quanto uma ausência de atividade androgênica inerente no tecido (ou tecidos) de interesse. O primeiro se refere à habilidade de um antiandrogênio para se ligar ao receptor de androgênio e, dessa forma, bloquear acesso ao receptor por androgênios. O último se refere ao efeito que o antiandrogênio possui sobre o receptor após estar ligado a ele. Alguns antiandrogênios podem possuir atividade androgênica inerente (“atividade agonista”) que indesejavelmente ativa os receptores de androgênio cuja ativação eles desejam bloquear. Em outras palavras, um antiandrogênio com atividade androgênica intrínseca indesejável pode se ligar com sucesso aos receptores de androgênio, desejavelmente bloqueando o acesso àqueles receptores por androgênios naturais, embora possam indesejavelmente eles próprios ativar o receptor em tecidos

onde uma ação antiandrogênica exclusiva é desejada, tal composto sendo um antagonista/agonista misto do receptor de androgênio.

Antiandrogênios não esteroidais conhecidos como, por exemplo, flutamida, casodex e anandron, não possuem atividade androgênica indesejável, mas podem ter baixa afinidade pelo receptor, comparados com antiandrogênios esteroidais (ou seja, derivados de androgênio que possuem um núcleo esteroidal que é modificado para fornecer atividade antiandrogênica). Acredita-se que antiandrogênios esteroidais, no entanto, possuam frequentemente mais características agonistas indesejáveis do que antiandrogênios não esteroidais. Recentemente, alguns novos antiandrogênios não esteroidais que possuem substituintes longos e uma melhor atividade do que ao antiandrogênios não esteroidais mencionados acima foram descritos (Tucker *et al.*, 1988; Balog *et al.*, 2004; Kinoyama *et al.*, 2004; Kinoyama *et al.*, 2005; Kinoyama *et al.*, 2006; McGinley *e* Koh, 2007; Salvati *et al.*, 2008; Zhou *et al.*, 2009; Xiao *et al.*, 2010; Duke III *et al.*, 2011; Guo *et al.*, 2011; Guo *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2013; Gryder *et al.*, 2013) *e* disclosed (US 5,411,981, US 6,071,957, US 7,141,578, US 7,001,911, EP 0 100 172, FR 2671348, FR 2693461, EP 002 892, EP 0 494 819, EP 0 578 516, EP 0 580 459, WO 95/18794, WO 96/19458, WO 97/00071, WO 97/19064, WO 97/23464, WO 98/53826, JP 200288073A, WO 00/37430 WO 01/16108, WO 01/16133, WO 02/24702, WO 2004/099188, WO 2004/111012, WO 2004/113309, WO 2005/040136, WO 2006/124118, WO 2007/005887, WO 2007/127010, WO 2008/044033, WO 2008/124000, WO 2009/055053, WO

2009/119880, WO 2010/143803, WO 2012/050868, WO 2012/143599, US 2010/0331418, US 2012/0184580, US 2012/0251551, US 2013/0116258, US 2013/0197009). Além disso, antiandrogênios foram revisados em Mohler e cols., 2012, Liu e cols., 2010, e Singh e cols., 2000.

[005] No entanto, antiandrogênios esteroidais com afinidade muito alta pelo receptor de androgênio e que não possuem característica agonista indesejável foram revelados em WO 2005/066194. Esses compostos possuem cadeias laterais especificadas posicionadas na posição 18 e que interagem com a hélice 12. Similarmente, antiandrogênios não esteroidais com afinidade muito alta pelo receptor de androgênio e que não possuem características agonistas indesejáveis foram revelados em WO 2006/133567. Além disso, ambos os pedidos de patente revelaram alguns compostos como Moduladores Seletivos do Receptor de Androgênio (SARMs).

[006] Antiandrogênios esteroidais, androgênios e Moduladores Seletivos do Receptor de Androgênio (SARMs) com a 4-picolil cadeia lateral posicionada na posição 17p foram revelados em WO 2008/124922. As características biológicas do antiandrogênio EM-5854 foram recentemente relatadas (Gauthier *e cols.*, 2012).

[007] Há, dessa forma, uma necessidade na técnica por antiandrogênios não esteroidais que possuam alta afinidade pelo receptor de androgênio enquanto, ao mesmo tempo, sejam substancialmente desprovidos de características agonistas indesejáveis e possuam uma boa biodisponibilidade parenteral ou oral para uso sistêmico.

[008] Sintetizamos uma nova série de antiandrogênios não esteroidais que possuem uma cadeia lateral capaz de

modificar a interação do arcabouço esteroidal com o receptor de androgênio.

[009] Moduladores Seletivos do Receptor de Androgênio (SARMs) são uma nova família de compostos que possuem atividade antagonista desejável em alguns tecidos (por exemplo, próstata) enquanto, ao mesmo tempo, não exibem atividade ou atividade agonista desejável em outros tecidos (por exemplo, osso ou músculo). Alguns foram reportados em WO 02/00617, WO 2005/120483, US 7.803.970, US 7.427.682, US 7.268.232, US 7.759.520. Alguns desses SARMs estão em experimentos clínicos para formação de músculo e promoção de osso (Ostarine desenvolvido por GTx nos Estados Unidos), hipogonadismo, hiperplasia prostática benigna, osteoporose e disfunção sexual feminina (LGD 2226 2941 desenvolvido por Ligand nos Estados Unidos) ou declínio relacionado à idade (BMS 564929 desenvolvido por Bristol-Myers Squibb nos Estados Unidos). Além disso, Moduladores Seletivos do Receptor de Androgênio foram revisados em Zhang e Sui, 2013, Zhang *e cols.*, 2009, Mohler *e cols.*, 2009, Jones 2009, e Chengalvala, *e cols.*, 2003 (veja referências nesse relatório descritivo). Alguns outros SARMs foram descritos (Nique *e cols.*, 2012a; Nique *e cols.*, 2012b; Nagata *e cols.*, 2012; Poutiainen *e cols.*, 2012; Varchi *e cols.*, 2012; Zhang *e cols.*, 2013; Cozzoli *e cols.*, 2013) e revelados (WO 2012/047617, WO 2012/143599, WO 2013/014627, WO 2013/055577, WO 2013/057372, WO 2013/128421, WO 2013/152170, US 2012/0004270, US 2012/0041046, US 2013/0041007, US 2013/0217762) muito recentemente.

[010] SARMs também são fármacos potenciais para a prevenção e tratamento de osteopenia, fraturas ósseas,

perda de osso alveolar, reconstrução óssea, osteotomia, doenças consumptivas (câncer), perda de massa magra, obesidade, dano muscular, fogachos, doença periodontal, periodontite, perda óssea mandibular, síndrome de Sjögren, secura ocular, pele seca, câncer de mama, perda de massa muscular, sarcopenia, caquexia do câncer, debilidade, contracepção hormonal masculina, disfunção erétil, libido diminuída, acne, hirsutismo, seborréia, alopecia androgênica, doença de ovário policístico, puberdade precoce, feminização testicular, fogachos, síndrome metabólica, ginecomastia, endometriose e possivelmente câncer de próstata quando o modulador seletivo do receptor de androgênio (SARM) é idealmente livre de atividade androgênica na próstata.

[011] Durante a evolução de nosso programa de desenvolvimento de antiandrogênio, sintetizamos uma série de compostos não esteroidais que possuem as propriedades biológicas de moduladores seletivos do receptor de androgênio. Particularmente, concentramos nossa pesquisa em compostos que possuem características biológicas adequadas para o tratamento de hiperplasia prostática benigna e para a prevenção de câncer de próstata. Para aquela finalidade, SARMs devem ter atividade antiandrogênica potente em células sensíveis ao androgênio com atividade agonista ausente ou desprezível nessas células. Os compostos também devem ter boa atividade anabólica no músculo para evitar a atrofia dos músculos esqueléticos que naturalmente ocorre com o envelhecimento e com o uso dos antiandrogênios atualmente disponíveis.

Sumário da invenção

[012] É um objetivo da presente invenção fornecer antiandrogênios que possuem boa afinidade pelo receptor de androgênio enquanto, ao mesmo tempo, são substancialmente desprovidos de atividade androgênica. Esses antiandrogênios podem ser úteis no tratamento e prevenção de doenças androgênio-dependentes, como descrito em mais detalhe abaixo.

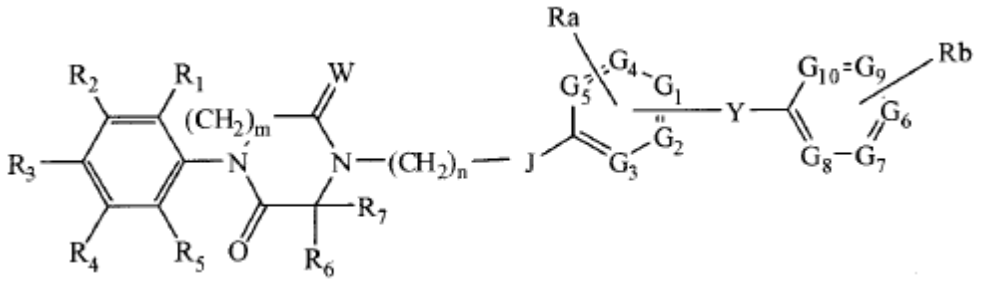
[013] É um objetivo de a presente invenção fornecer um composto que possui as seguintes características:

a) se liga ao receptor de androgênio;

b) interfere diretamente ou indiretamente com a hélice 12 do receptor de androgênio por meio de uma cadeia suficientemente estreita e longa para passar através do canal que une o sítio de ligação de androgênio à hélice 12;

c) e bloqueia o posicionamento normal da hélice 12 observado quando o receptor de androgênio é ligado por um agonista.

[014] É um objetivo da presente invenção fornecer um composto da fórmula:



em que n é um número inteiro de 0 a 6;

em que m é um número inteiro de 0 a 1;

em que J e Y são independentemente uma ligação direta ou selecionados do grupo que consiste em -O-, -CO-, -CH_2-, -S-, -SO-, -SO_2-, -NH-, -CHR_1-, -$C(R_1)_2$- e -NR_1-;

em que Ra e Rb são selecionados independentemente do

grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquil, C_2-C_3 alquenil, nitrila, trifluormetil, amida, amina e alquilsulfona;

em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e C_1-C_3 alquil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, C_1-C_3 alquil e trifluormetil;

em que R_3 é selecionado do grupo que consiste em halogênio, nitrila, $-COCH_3$, $-SO_2CH_3$ e $-NO_2$;

em que R_4 e R_5 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquil, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, e trifluormetil, ou R_4 e R_5 juntos formam um ciclo que opcionalmente possui um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

em que R_6 e R_7 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquil ou R_6 e R_7 juntos formam um ciclo que opcionalmente possui um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre;

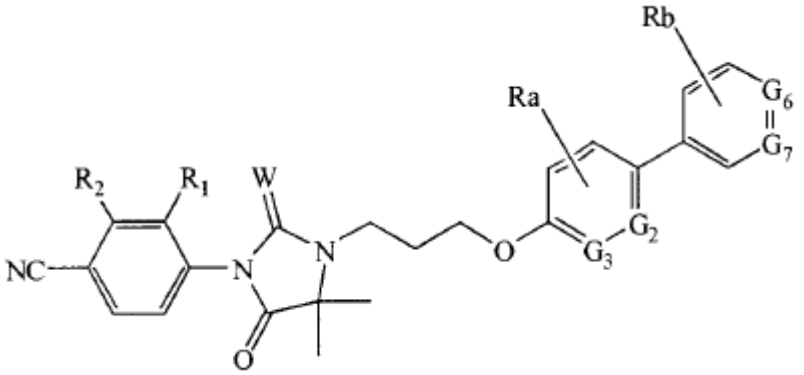
em que G_1, G_2, G_3, G_4 e G_5 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um máximo de dois nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel;

em que G_6, G_7, G_8, G_9 e G_{10} são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um

nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; e

em que Y está ligado a G_1, G_2 ou G_4; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[015] Em uma modalidade, um composto possui a seguinte fórmula:



em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquil, C_2-C_3 alquenil, nitrila, trifluormetil, amida, amina e alquilsulfona;

em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e metil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, C_1-C_3 alquil e trifluormetil;

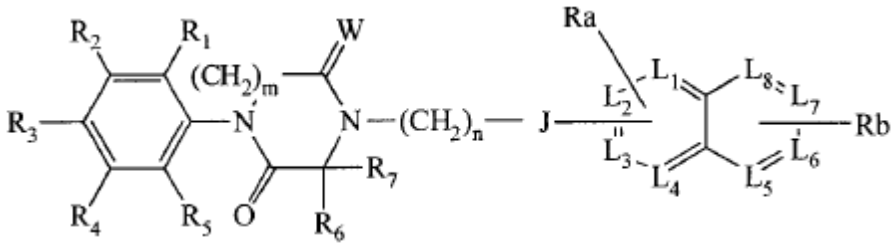
em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre;

em que G_2 e G_3 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um máximo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; e

em que G_6 e G_7 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de

nitrogênio no anel; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[016] Em outra modalidade, um composto possui a seguinte fórmula:



em que n é um número inteiro de 0 a 6;

em que m é um número inteiro de 0 a 1;

em que J é independentemente uma ligação direta ou selecionado do grupo que consiste em -O-, -CO-, $-CH_2-$, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-, $-CHR_1-$, $-C(R_1)_2-$ e $-NR_1-$;

em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquil, C_2-C_3 alquenil, nitrila, trifluormetil, amida, amina e alquilsulfona;

em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e C_1-C_3 alquil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, C_1-C_3 alquil e trifluormetil;

em que R_3 é selecionado do grupo que consiste em halogênio, nitrila, $-COCH_3$, $-SO_2CH_3$ e $-NO_2$;

em que R_4 e R_5 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, $-C_1-C_6$ alquil, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, e trifluormetil, ou R_4 e R_5 juntos formam um ciclo que opcionalmente possui um heteroátomo selecionado do grupo

que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

em que R_6 e R_7 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquil, ou R_6 e R_7 juntos formam um ciclo que opcionalmente possui um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

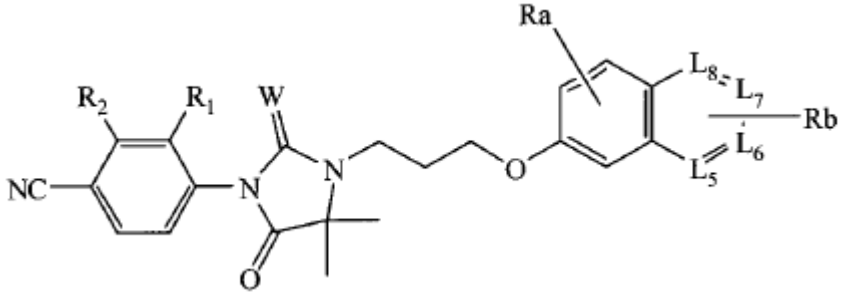
em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre;

em que L_1, L_2, L_3 e L_4 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um máximo de dois nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; e

em que L_5, L_6, L_7 e L_8 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[017] Em outra modalidade, um composto possui a seguinte fórmula:



em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquil, C_2-C_3 alquenil, nitrila, trifluormetil, amida, amina e alquilsulfona;

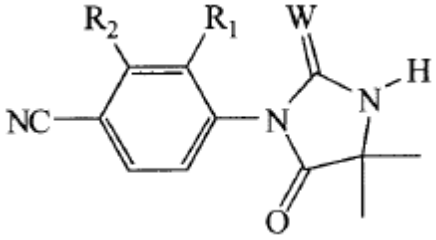
em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e metil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, C_1-C_3 alquil e trifluormetil;

em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre; e

em que L_5, L_6, L_7 e L_8 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[018] Em outra modalidade, um composto possui a seguinte fórmula:



em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em flúor e metil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, C_1-C_3 alquil e trifluormetil; e

em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre.

[019] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto que:

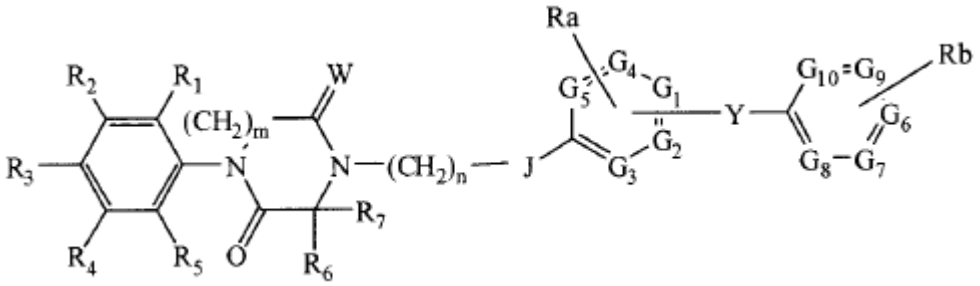
a) se liga ao receptor de androgênio;

b) interfere diretamente ou indiretamente com a

hélice 12 do receptor de androgênio por meio de uma cadeia suficientemente estreita e longa para passar através do canal que une o sítio de ligação de androgênio à hélice 12;

c) e bloqueia o posicionamento normal da hélice 12 observado quando o receptor de androgênio é ligado por um agonista.

[020] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da seguinte fórmula:



em que n é um número inteiro de 0 a 6;

em que m é um número inteiro de 0 a 1;

em que J e Y são independentemente uma ligação direta ou selecionados do grupo que consiste em -O-, -CO-, $-CH_2-$, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-, $-CHR_1-$, $-C(R_1)_2-$ e $-NR_1-$;

em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquil, C_2-C_3 alquenil, nitrila, trifluormetil, amida, amina e alquilsulfona;

em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e C_1-C_3 alquil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, C_1-C_3 alquil e trifluormetil;

em que R_3 é selecionado do grupo que consiste em halogênio, nitrila, $-COCH_3$, $-SO_2CH_3$ e $-NO_2$;

em que R_4 e R_5 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquil, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, e trifluormetil, ou R_4 e R_5 juntos formam um ciclo que opcionalmente possui um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

em que R_6 e R_7 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquil ou R_6 e R_7 juntos formam um ciclo que opcionalmente possui um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

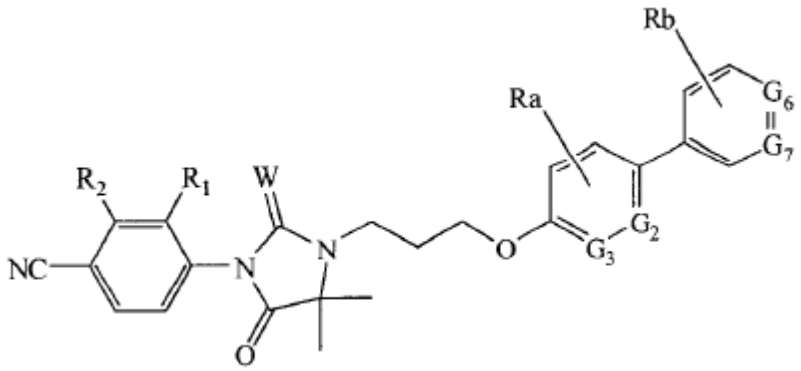
em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre;

em que G_1, G_2, G_3, G_4 e G_5 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um máximo de dois nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel;

em que G_6, G_7, G_8, G_9 e G_{10} são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; e

em que Y está ligado a G_1, G_2 ou G_4; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[021] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da seguinte fórmula:



em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquil, C_2-C_3 alquenil, nitrila, trifluormetil, amida, amina e alquilsulfona;

em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e metil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, C_1-C_3 alquil e trifluormetil;

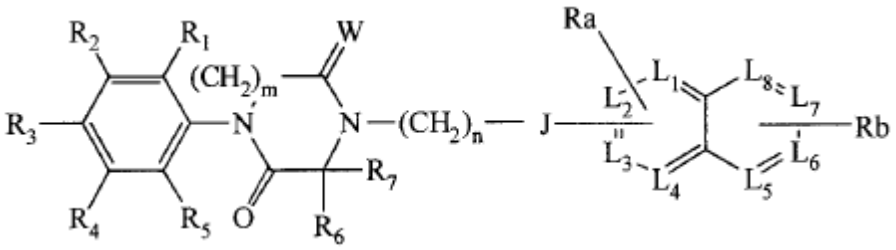
em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre;

em que G_2 e G_3 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um máximo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; e

em que G_6 e G_7 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[022] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade

terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da seguinte fórmula:



em que n é um número inteiro de 0 a 6;

em que m é um número inteiro de 0 a 1;

em que J é independentemente uma ligação direta ou selecionado do grupo que consiste em -O-, -CO-, $-CH_2-$, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-, $-CHR_1-$, $-C(R_1)_2-$ e $-NR_1-$;

em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquil, C_2-C_3 alquenil, nitrila, trifluormetil, amida, amina e alquilsulfona;

em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e C_1-C_3 alquil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, C_1-C_3 alquil e trifluormetil;

em que R_3 é selecionado do grupo que consiste em halogênio, nitrila, $-COCH_3$, $-SO_2CH_3$ e $-NO_2$;

em que R_4 e R_5 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquil, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, e trifluormetil, ou R_4 e R_5 juntos formam um ciclo que opcionalmente possui um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

em que R_6 e R_7 são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquil ou R_6 e R_7

juntos formam um ciclo que opcionalmente possui um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

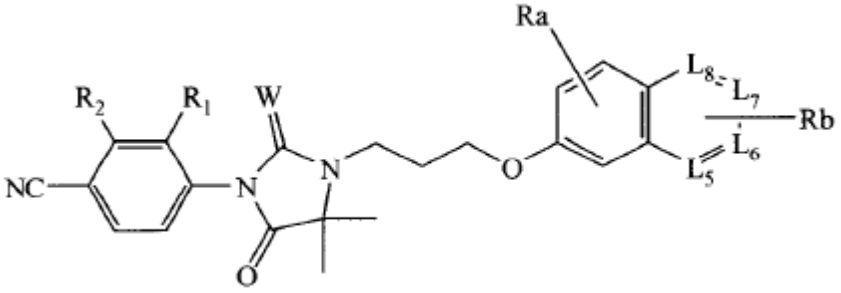
em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre;

em que L_1, L_2, L_3 e L_4 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um máximo de dois nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; e

em que L_5, L_6, L_7 e L_8 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[023] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da seguinte fórmula:



em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquil, C_2-C_3 alquenil, nitrila, trifluormetil, amida, amina e alquilsulfona;

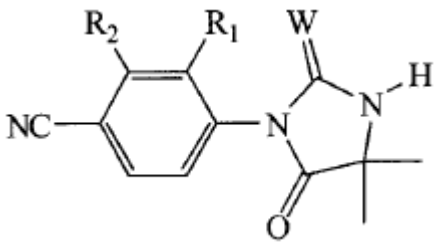
em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e metil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, C_1-C_3 alquil e trifluormetil;

em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre; e

em que L_5, L_6, L_7 e L_8 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[024] Em outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da seguinte fórmula:



em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em flúor e metil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, $-SCH_3$, alquilsulfoxido, alquilsulfona, nitrila, $-NO_2$, C_1-C_3 alquil e trifluormetil; e

em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre.

[025] Em outra modalidade, a invenção fornece composições farmacêuticas tópicas ou sistêmicas que contêm os compostos da invenção juntos com diluentes ou

carregadores farmaceuticamente aceitáveis.

[026] Em outro aspecto, compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que os contêm, são usados no tratamento ou prevenção de doenças cutâneas exacerbadas por androgênio como, por exemplo, acne, hirsutismo, seborréia, alopecia androgênica, calvície masculina e semelhantes.

[027] Em outra modalidade, compostos da invenção, ou composições farmacêuticas que os contêm, são usados no tratamento ou prevenção de doenças sistêmicas exacerbadas por androgênio como, por exemplo, câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, puberdade precoce, síndrome de ovário policístico, síndromes hiperandrogênicas, e semelhantes.

[028] Em outra modalidade, os regimes de tratamento e prevenção para doenças exacerbadas por androgênio incluem o uso dos compostos aqui revelados, como parte de uma terapia combinada que ainda utiliza outros compostos ativos selecionados do grupo que consiste em inibidor de 5-alfa-redutase, tipo 5 e/ou inibidores de 17-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 15, inibidor de 17-alfa-hidroxilase/17,20-liase, e outros inibidores da biossíntese de androgênio.

[029] Em outra modalidade, os regimes de tratamento e prevenção para doenças exacerbadas por androgênio incluem o uso dos compostos aqui revelados e orquidectomia ou administração de agonista ou antagonista de LHRH.

[030] Em outro aspecto, compostos da presente invenção que possuem atividade antiandrogênica tecido-específica e a atividade androgênica tecido-específica pode ser usada para tratar ou reduzir o risco de desenvolvimento de doenças

relacionadas à perda de estimulação androgênica.

[031] É outro objetivo fornecer moduladores seletivos do receptor de androgênio, ou composições farmacêuticas que os contêm para tratamento (ou redução da probabilidade de adquirir) de doenças relacionadas à perda de estimulação de androgênio como, por exemplo, atrofia e fraqueza muscular, atrofia cutânea, perda óssea, osteoporose, anemia, aterosclerose, doença cardiovascular, perda de energia, perda de bem-estar, perda de libido, hipogonadismo masculino, sarcopenia, impotência sexual, disfunção erétil, disfunção sexual feminina, diabetes tipo 2, e acúmulo de gordura abdominal.

[032] É outro objetivo fornecer o tratamento ou redução do risco de desenvolvimento de doenças relacionadas à perda de estimulação de androgênio como, por exemplo, atrofia e fraqueza muscular, atrofia cutânea, perda óssea, osteoporose, anemia, aterosclerose, doença cardiovascular, perda de energia, perda de bem-estar, perda de libido, hipogonadismo masculino, sarcopenia, impotência sexual, disfunção erétil, disfunção sexual feminina, diabetes tipo 2, e acúmulo de gordura abdominal.

[033] Em outro aspecto, os compostos da invenção são usados na fabricação de um medicamento para tratamento de doenças aqui discutidas.

[034] É outro objetivo fornecer compostos farmacêuticos com boa biodisponibilidade sistêmica.

Breve descrição dos desenhos

[035] A Figura 1 mostra o efeito do aumento de concentrações de metiltrienolona (R1881), testosterona (TESTO), bicalutamida, hidroxiflutamida (OH-FLU), EM-9150 e

EM-9156 sobre a ligação de [^{3}H]R1881 ao receptor de androgênio humano. A incubação foi realizada com 4 nM de [^{3}H]R1881 por 16 horas a 0-4 °C na presença ou ausência das concentrações indicadas de compostos não marcados.

[036] A Figura 2 mostra o efeito do aumento de concentrações de metiltrienolona (R1881), testosterona (TESTO), hidroxiflutamida (OH-FLU), bicalutamida, EM-9150 e EM-9156 sobre a ligação de [^{3}H]R1881 ao receptor de androgênio da próstata de rato. A incubação foi realizada com 4 nM de [^{3}H]R1881 por 16 horas a 0-4 °C na presença ou ausência das concentrações indicadas de compostos não marcados.

[037] A Figura 3 mostra o efeito do aumento de concentrações de hidroxiflutamida (OH-FLU), bicalutamida, EM-9150 e EM-9156 sobre a proliferação celular basal e estimulada por diidrotestosterona (DHT; 0,3 nM) nas células mamárias Shionogi de camundongo sensíveis ao androgênio em cultura. Vinte e quatro horas após plaqueamento em uma densidade inicial de 2 x 10^4 células/2-cm^2 poço, as células foram expostas por 10 dias às concentrações de compostos indicadas. Os meios foram mudados em intervalos de 2 ou 3 dias. Os dados são expressos como as médias ± SEM de placas em triplicata. Quando a SEM se sobrepõe com o símbolo, somente o símbolo é mostrado.

[038] A Figura 4 mostra o efeito do aumento de concentrações de bicalutamida, EM-9150 e EM-9156 sobre os níveis basais e estimulados por R1881 (1,0 nM) de antígeno prostático específico (PSA) medidos em meio de cultura após um período de incubação de 72 horas com células de câncer de próstata humano LNCaP. Os dados são expressos como as

médias ± SEM de placas em duplicata. Quando a SEM se sobrepõe com o símbolo, somente o símbolo é mostrado.

[039] A Figura 5 mostra os níveis plasmáticos de EM-9150 e seus dois metabólitos (EM-9156 e EM-9260) após administração oral única de 20 mg de EM-9150/kg a ratos-machos com 8 semanas de idade. As concentrações plasmáticas medidas por LC-MS/MS são expressas como a média ± SEM de 3 animais por grupo e foram usadas para calcular as Áreas Sob a Curva (AUC_{0-24h}).

[040] A Figura 6 mostra o efeito do tratamento diário por 7 dias com doses crescentes (0,03 a 3 mg/rato: aproximadamente 0,3 a 30 mg/kg) de flutamida (FLU), bicalutamida, EM-9150 e EM-9156 sobre o peso da próstata ventral em ratos-machos imaturos castrados (CX) que abrigam um implante de DHT. Os dados são expressos como a média ± SEM de 5 animais por grupo. Os valores de inibição do peso da próstata estimulado por DHT estão indicados em porcentagem. Os compostos foram administrados como suspensões em metilcelulose aquosa 0,4%.

[041] A Figura 7 mostra o efeito do tratamento diário por 7 dias com 0,3 e 3 mg/rato (ca 3 e 30 mg/kg) de bicalutamida, EM-9150 e EM-9156 sobre o peso da próstata ventral em ratos-machos imaturos castrados (CX) a fim de verificar a ausência de atividade androgênica. Os dados são expressos como a média ± SEM (n=5). Os compostos foram administrados como suspensões em metilcelulose aquosa 0,4%.

[042] A Figura 8 mostra o efeito do tratamento diário por 7 dias com 0,1 mg/rato ou 0,5 mg/rato de EM-9251 sobre o peso da próstata ventral, vesículas seminais e músculos bulbocavernosos em ratos-machos imaturos intactos,

castrados e castrados com um implante de DHT. Os dados são expressos como a média ± SEM de 3 animais por grupo.

Descrição detalhada das modalidades preferidas.

[043] Nossos compostos são especialmente projetados para impedir o reposicionamento da hélice móvel 12 do terminal carboxil do receptor de androgênio bloqueando, dessa forma, a função de transativação ligante-dependente (AF-2) localizada no domínio de ligação de ligante (ARLBD). Esse conceito se desenvolveu a fim de obter uma nova classe de antiandrogênios que foi descrita com a caracterização estrutural do domínio de ligação de ligante do receptor de androgênio humano (hARLBD) em complexo com o agonista EM-5744, um derivado de 5α-diidrotestosterona que abriga uma cadeia na posição 18 (-CH_2OCH_2-3,5-F_2-Ph) (Cantin *e cols.*, 2007); os derivados esteroidais antagonistas que abrigam uma cadeia na posição 18 (WO 2005/066194); e os derivados não esteroidais antagonistas (WO 2006/133567) que mimetizam os derivados esteroidais de WO 2005/066194.

[044] Nossa invenção é um aprimoramento dos compostos de WO 2006/133567, em que as aminas secundárias e terciárias terminais, sulfóxidos e outras funções foram substituídas por uma porção piridil.

[045] É descrita na tabela abaixo uma comparação da atividade biológica dos compostos preferidos na Publicação de Pedido de Patente Mundial WO 2006/133567 com os compostos preferidos do presente pedido (ou seja, EM-9150). A Tabela 1 mostra dados *in vitro* que incluem a ligação aos receptores de androgênio humanos e de rato e a atividade antiandrogênica em células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi e células de carcinoma prostático

humano LNCaP. A Tabela 1 também mostra dados *in vivo* que incluem a atividade antagonista sobre a próstata ventral no rato imaturo. Explicações detalhadas sobre como os dados foram coletados e registrados são apresentadas a seguir na tabela.

TABELA 1

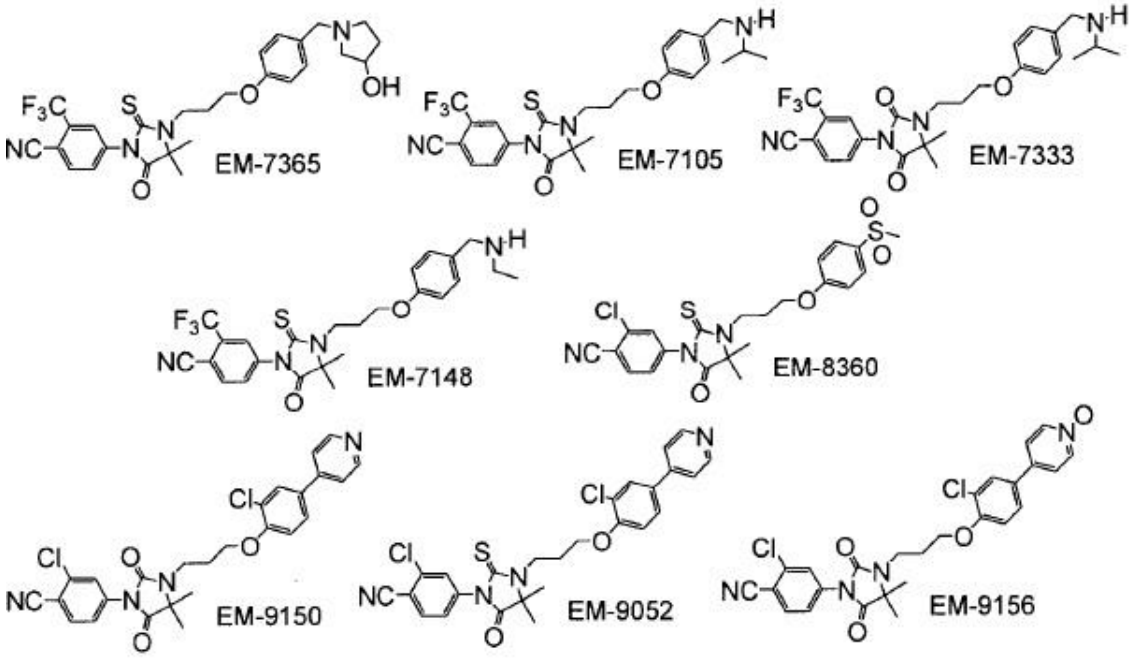
Nome	***In vitro***				***In vivo***	
	Ligação ao receptor de androgênio humano	**Ligação ao receptor de androgênio de rato**	**Células Shionogi Atividade antiandrogênica**	**Células LNCaP Atividade antiandrogênica (PSA)**	**Rato imaturo CX + DHT Próstata ventral Atividade antagonista**	
	RBA (%) R1881=100	**RBA (%) R1881=100**	**IC_{50} (nM)**	**% de inibição a 10^{-7} M**	**0,1 mg/rato/ v.o. % de inibição**	**0,5 mg/rato/ v.o. % de inibição**
1	2	3	4	5	6	7
EM-7365	24	ND	6,0	ND	ND	22
EM-7105	41 ± 30 (n=5)	3,9	9,4 ± 3,2 (n=4)	26	20 ± 7	51
EM-7333	Aprox. 0,3	ND	139	ND	ND	33 (s.c.)
EM-7148	11 ± 1 (n=2)	ND	9,2 ± 3,0 (n=2)	33	ND	58 (s.c.)
EM-8360	18	ND	7,1	46	ND	56 ± 1
EM-9150	74 ± 19 (n=6)	6,5	13 ± 3 (n=5)	Aprox. 57	30 ± 7 (n=3)	55 ± 5

EM-9052	2010 ± 640 (n=2)	ND	61a	26	21 ± 5	59 ± 0
EM-9156	17 ± 4 (n=8)	5,3	14 ± 3 (n=7)	Aprox. 50	27 ± 3 (n=5)	ND

31% de estimulação a 10^{-7} M em células Shionogi basais.

ND = não determinado

s.c. = subcutâneo



Legenda da Tabela 1:

Na Coluna 1, é relatado o nome do laboratório dos antiandrogênios.

A Coluna 2 representa a Afinidade de Ligação Relativa (RBA) dos antiandrogênios expressa como porcentagem (%) sobre o receptor de androgênio humano em células transfectadas em relação a R1881 como calculada pela fórmula:

% RBA = 100 x IC_{50} R1881/IC_{50} (composto)

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 3 representa a Afinidade de Ligação Relativa (RBA) dos antiandrogênios expressa como porcentagem (%) on Rat receptor de androgênio no citosol da próstata em relação a R1881 como calculada pela fórmula:

% RBA = 100 x IC_{50} RI88I/IC_{50} (composto)

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 4 representa a dose (expressa em nM) que inibe por 50% (IC_{50}) o número de células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi estimuladas por DHT.

Valores menores são preferíveis.

A Coluna 5 representa o % de inibição do nível de PSA a 10^{-7} M de compostos em células de carcinoma prostático humano LNCaP estimuladas por R1881.

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 6 representa o % de eficácia antiandrogênica oral na próstata de rato na dose de 0,1 mg/animal, expresso em porcentagem de inibição.

A porcentagem de inibição (% de inibição) é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT de controle) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso da próstata.

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 7 representa o % de eficácia antiandrogênica oral na próstata de rato na dose de 0,5 mg/animal, expresso em porcentagem de inibição.

A porcentagem de inibição (% de inibição) é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT de controle)-W (CX de controle)] x 100

W é o peso da próstata.

Valores maiores são preferíveis.

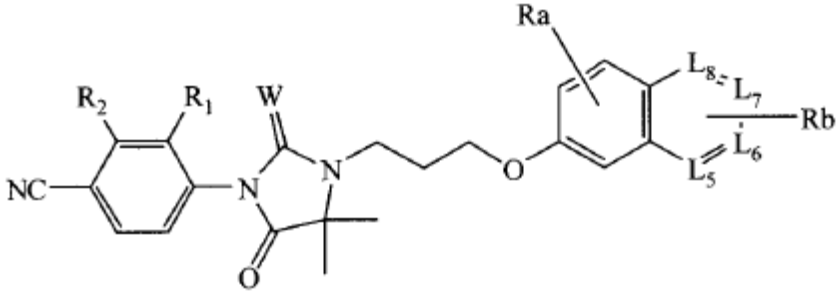
[046] Os compostos preferidos na Publicação de Pedido de Patente Mundial WO/2006/133567 são EM-7365, EM-7105, EM-7148 e EM-8360 e um dos compostos preferidos do presente pedido (EM-9150) como apresentado. Incluímos na Tabela 1, EM-9156, um metabólito ativo conhecido de EM-9150. Mencionamos que os compostos EM-7365, EM-7105, EM-7148 e EM-8360 são derivados de tio-hidantoína (porção D de WO/2006/133567), enquanto EM-9150 é um derivado de hidantoína. É bem conhecido, a partir de nossos dados que foram observadas algumas diferenças importantes entre derivados de tio-hidantoína e de hidantoína, particularmente em ensaios *in vitro*. A fim de obter a melhor comparação possível dos dois grupos de compostos dos dois pedidos, também incluímos na Tabela 1 alguns derivados de hidantoína ou de tio-hidantoína correspondentes. Consequentemente, inserimos na Tabela 1, EM-7133, que é a hidantoína correspondente da tio-hidantoína EM-7105. Com a mesma abordagem, inserimos na Tabela 1, EM-9052, que é a tio-hidantoína correspondente da hidantoína EM-9150. No caso dos outros compostos nessa tabela, não temos os compostos correspondentes disponíveis. As observações principais na comparação das atividades biológicas entre EM-7365, EM-7105, EM-7148 e EM-8360 com EM-9150 são: a) EM-9150 possui uma atividade *in vivo* equivalente, comparado com EM-7105, EM-7148 e EM-8360 (mas EM-7365 é menos ativo) com base na porcentagem de inibição do peso da próstata de rato na coluna 7, na dose de 0,5 mg (ou seja, 22% para EM-7365 comparados com 51%, 58%, 56% e 55%, respectivamente,

para EM-7105, EM-7148, EM-8360 e EM-9150); b) EM-9150 possui uma afinidade melhor para o receptor de androgênio humano do que EM-7365, EM-7105, EM-7148 e EM-8360 (coluna 2, RBA: 74 versus 24, 41, 11 e 18, respectivamente); c) EM-9150 possui uma afinidade melhor para o receptor de androgênio de rato do que EM-7105 (coluna 3, RBA: 6,5 versus 3,9); d) EM-9150 possui uma atividade antiproliferativa comparável sobre células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi estimuladas por DHT do que EM-7365, EM-7105, EM-7148 e EM-8360, mas provavelmente não significantemente diferente (coluna 4, IC_{50} em nM: 13 versus 6,0, 9,4, 9,2 e 7,1, respectivamente); e e) EM-9150 é mais potente sobre o nível de PSA a 10^{-7} M em células de carcinoma prostático humano LNCaP estimuladas por R1881 do que EM-7105, EM-7148 e EM-8360 (coluna 5, percentagens de inibição: 57 versus 26, 33 e 46, respectivamente). O mais importante, EM-9150 possui uma das melhores afinidades para o receptor de androgênio humano no presente pedido (EM-9150, RBA = 74) e na Publicação de Pedido de Patente Mundial WO/2006/133567 (EM-7334 e EM-7612, RBA = 0,5) para um derivado de hidantoína. A diferença mais importante entre tio-hidantoínas e hidantoínas comparáveis (ou seja, EM-9052 versus EM-9150 e EM-7105 versus EM-7333) é a afinidade para o receptor de androgênio humano (RBA(hAR)). Na verdade, EM-9052 se liga ao receptor de androgênio humano 27 vezes mais do que EM-9150 (RBA: 2010 versus 74) e EM-7105 se liga aproximadamente 140 vezes mais do que EM-7333 (RBA: 41 versus aproximadamente 0,3). Embora todas as afinidades para o receptor de androgênio humano das hidantoínas das tio-hidantoínas correspondentes (WO

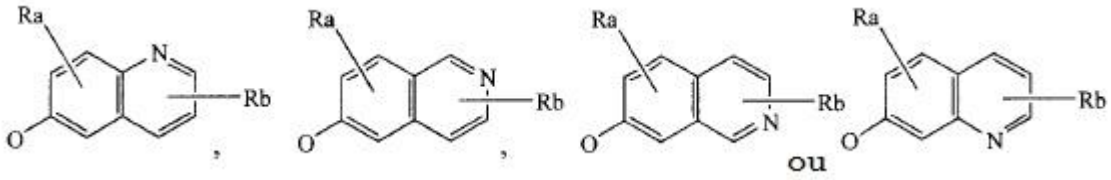
2006/133567) não sejam conhecidas, estimamos que não devemos encontrar valores acima de 5-10, muito menores, então, do que aquele de EM-9150 (RBA = 74). Também observamos que tio-hidantoínas poderiam ser transformadas *in vivo* em hidantoínas sugerindo, dessa forma, que o perfil de atividade *in vitro* global dos compostos EM-7365, EM-7105, EM-7148 e 8360 poderia ser menos ativo do que esperado quando administrados *in vivo*. EM-9156, um metabólito ativo de EM-9150, possui uma atividade biológica similar àquela de EM-9150. Em conclusão, EM-9150 possui uma RBA maior para o receptor de androgênio humano do que os derivados de tio-hidantoína descritos na Tabela 1 de WO 2006/133567 (EM-7365, EM-7105, EM-7148 e EM-8360). Na verdade, a RBA(hAR) de EM-9150 é 1,8 a 6,7 vezes maior do que a dos derivados de tio-hidantoína discutidos. EM-9150 inibe 2 vezes ou mais os níveis de PSA em células humanas LNCaP, comparado com as tio-hidantoínas. As observações mencionadas, especialmente a afinidade de ligação mais elevada para o receptor de androgênio humano, antecipa fortemente uma melhor atividade humana *in vivo* de EM-9150, comparado com os melhores derivados de tio-hidantoínas da publicação WO 2006/133567, até mesmo caso a atividade antagonista *in vivo* no rato pareça similar.

[047] A mesma comparação descrita acima poderia ser feita entre nossos melhores Moduladores Seletivos do Receptor de Androgênio (veja Tabela 4) com os melhores Moduladores Seletivos do Receptor de Androgênio descritos em WO 2006/133567 (veja Tabela 3), e demonstra a superioridade dos presentes compostos sobre aqueles de WO 2006/133567.

[048] Nossa invenção inclui derivados de quinolina e isoquinolina em substituição à porção de fenilpiridina. As porções de quinolina e isoquinolina são anéis fundidos da porção de fenilpiridina. Da mesma forma, a porção de quinoxalina é um anel fundido de fenilpirazina; quinazolina é um anel fundido de fenilpirimidina, e cinolina e ftalazina são anéis fundidos de fenilpiridazina. A porção direita preferida de

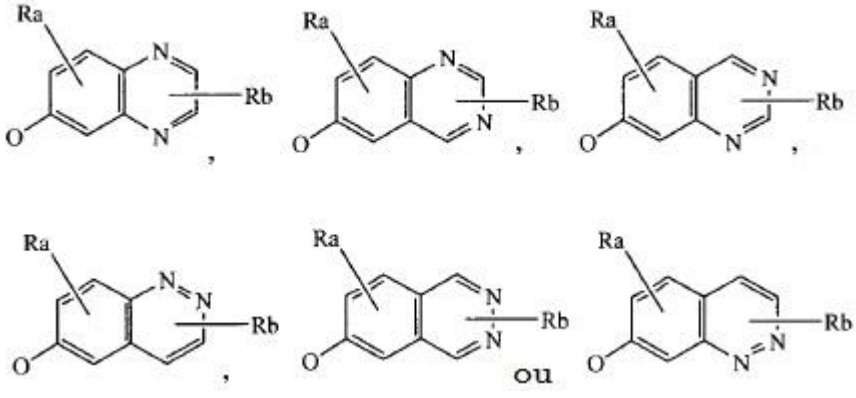


consiste em



ou o óxido de nitrogênio correspondente

quando um dos grupos L_5, L_6, L_7 e L_8 é um oxido de nitrogênio; ou



ou o óxido de nitrogênio correspondente

quando dois dos grupos L_5, L_6, L_7 e L_8 são um nitrogênio

ou óxido de nitrogênio.

[049] Prefere-se que m seja 0; em que n é 3; em que J é um oxigênio; em que G_1, G_8 e G_{10} são carbono ou metina; em que Y é uma ligação direta; em que J e Y estão em posição para um do outro; e em que G_6 ou G_7 ou G_9 é um nitrogênio ou óxido de nitrogênio.

[050] Prefere-se que R_1 seja hidrogênio ou metil.

[051] Prefere-se que R_2 seja flúor, cloro ou trifluormetil.

[052] Prefere-se que R_3 seja nitrila.

[053] Prefere-se que R_4 e R_5 sejam hidrogênio.

[054] Prefere-se que R_6 e R_7 sejam metil.

[055] Prefere-se que m seja 0.

[056] Prefere-se que W seja oxigênio ou enxofre.

[057] Prefere-se que n seja 3.

[058] Prefere-se que J seja oxigênio.

[059] Prefere-se que G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_8 e G_{10} sejam independentemente carbono ou metina.

[060] Prefere-se que G_6, G_7 e G_9 sejam independentemente nitrogênio, óxido de nitrogênio, carbono ou metina.

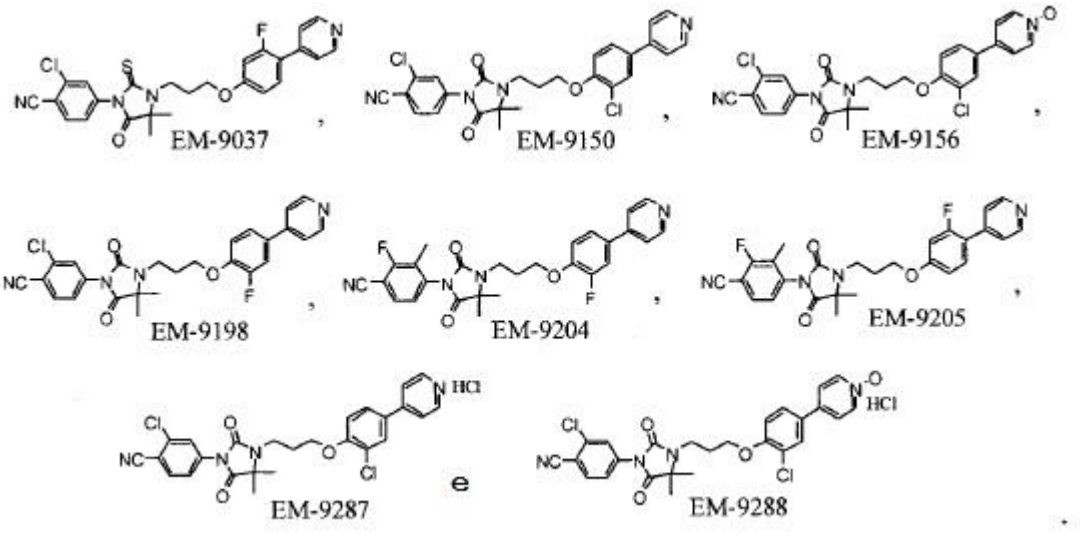
[061] Prefere-se que Ra e Rb sejam independentemente hidrogênio, flúor, cloro, trifluormetil, metil ou nitrila.

[062] Prefere-se que Y seja uma ligação direta e esteja posição para em relação a J.

[063] Em modalidades preferidas, duas ou preferivelmente mais das preferências nesse relatório descritivo são usadas em combinação.

[064] Antiandrogênios que possuem uma estrutura molecular selecionada do grupo que consiste em, e composição farmacêutica que compreende essas estruturas,

são particularmente preferidos:



[065] Além da seção de compostos preferidos (Tabela 3), as propriedades biológicas de EM-9150 e de seu metabólito EM-9156 estão ilustradas nas Figuras 1-7. Em resumo, estudos pré-clínicos demonstraram que EM-9150 é 247 e 352 vezes e EM-9156 é 57 e 81 vezes mais potente do que bicalutamida (Casodex, CAS) e OH-flutamida (OH-FLU), o metabólito ativo de flutamida (FLU), respectivamente, para deslocar o androgênio metabolicamente estável metiltrienolona (R1881) do AR humano (Figura 1 como exemplo). No ensaio de AR de rato, EM-9150 é 32 e 65 vezes e EM-9156 é 27 e 53 vezes mais potente do que bicalutamida e OH-flutamida, respectivamente (Figura 2).

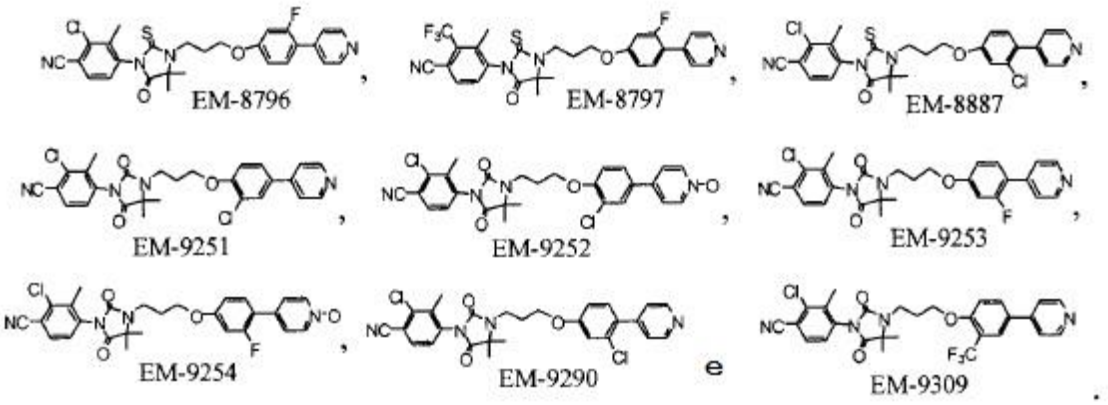
[066] Em células de carcinoma de camundongo Shionogi sensíveis ao androgênio, EM-9150 é 5,2 e 14,6 vezes e EM-9156 é 4,5 e 12-7 vezes mais potente do que OH-flutamida e bicalutamida, respectivamente, na reversão da proliferação celular estimulada por DHT, além da ausência de estimulação a 10^{-7} M de níveis basais de proliferação celular (Figura 3 como exemplo). Na linhagem de células de carcinoma prostático humano LNCaP, EM-9150 e EM-9156 são 11,0 e 9,2

vezes mais potentes do que bicalutamida no bloqueio da secreção de PSA estimulada por R1881, além da ausência de estimulação a 10^{-7} M de níveis basais, respectivamente (Figura 4). Os níveis plasmáticos médios de EM-9150 e de seus metabólitos EM-9156 e EM-9260 levaram a valores de AUC_{0-24h} de 123, 1.708 e 14.931 ng.h/mL, respectivamente, após administração oral única de 20 mg de EM-9150/kg a ratos-machos (Figura 5). Após dosagem oral diária por 7 dias, EM-9150 e EM-9156 não exibem atividade agonista sobre o peso da próstata ventral no rato castrado imaturo (Figura 7), enquanto a atividade antagonista em ratos castrados imaturos suplementados com DHT é comparável com bicalutamida e flutamida (Figura 6 como exemplo).

[067] Sob certas circunstâncias (por exemplo, em certas concentrações), os compostos da invenção, e composições farmacêuticas que os contêm, podem ser androgênicos e podem ser utilizados de acordo com a invenção na prevenção e tratamento de doenças nas quais androgênios são benéficos como, por exemplo, atrofia e fraqueza muscular, acúmulo de gordura abdominal, atrofia cutânea, anemia, perda óssea, osteoporose, aterosclerose, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, perda de energia, perda de bem-estar, perda de libido, hipogonadismo masculino, sarcopenia, impotência sexual, disfunção erétil ou disfunção sexual feminina. As doenças mencionadas previamente nas quais um androgênio é útil são apoiadas em Negro-Vilar, 1999 (atrofia e fraqueza muscular, osteoporose, anemia, doenças cardiovasculares, hipogonadismo masculino, perda de libido e acúmulo de gordura abdominal), Liu *e cols.*, 2003 (doenças cardiovasculares, acúmulo de gordura abdominal,

aterosclerose, diabetes tipo 2, perda de libido e disfunção erétil), Labrie 2004, (atrofia e fraqueza muscular, perda óssea, osteoporose, acúmulo de gordura abdominal, atrofia cutânea, perda de energia, perda de bem-estar, perda de libido e diabetes tipo 2), Labrie *e cols.*, 2014 (atrofia e fraqueza muscular e disfunção sexual feminina), Labrie *e cols.*, 2009 (atrofia e fraqueza muscular, acúmulo de gordura abdominal, perda óssea, diabetes tipo 2, perda de libido e disfunção sexual feminina), Pelletier *e cols.*, 2012 e 2013 (disfunção sexual feminina), Bhasin *e cols.*, 2011 (osteoporose, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, sarcopenia e disfunção erétil), e Aucoin *e cols.*, 2006 (perda de libido, impotência sexual, disfunção erétil).

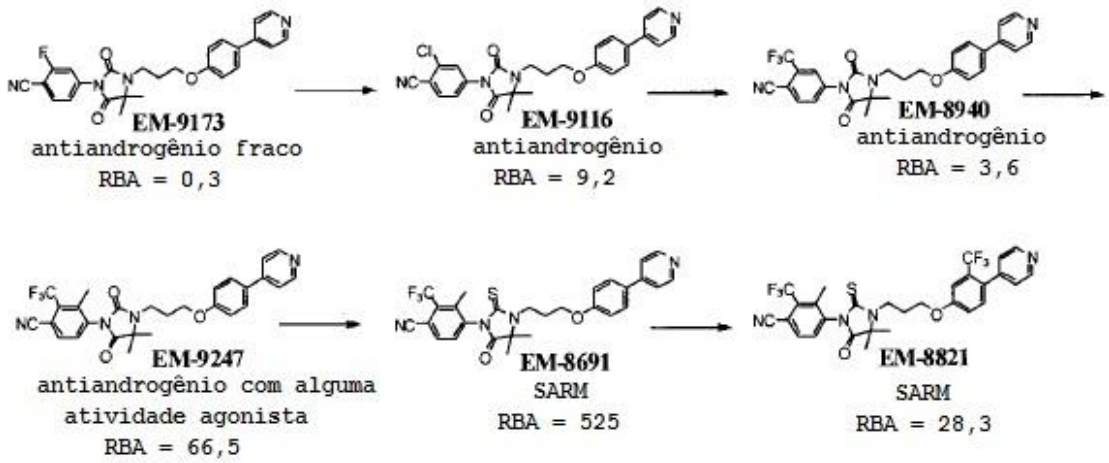
[068] Moduladores Seletivos do Receptor de Androgênio que possuem uma estrutura molecular selecionada do grupo que consiste em, e composição farmacêutica que compreende essas estruturas, são particularmente preferidos:



[069] Além da seção de compostos preferidos (Tabela 4), uma das propriedades biológicas de EM-9251 é ilustrada na Figura 8. Estudos pré-clínicos *in vivo* demonstraram que EM-9251, após dosagem oral por 7 dias no rato castrado imaturo, foram observadas uma atividade agonista-antagonista mista sobre a próstata e vesículas seminais e

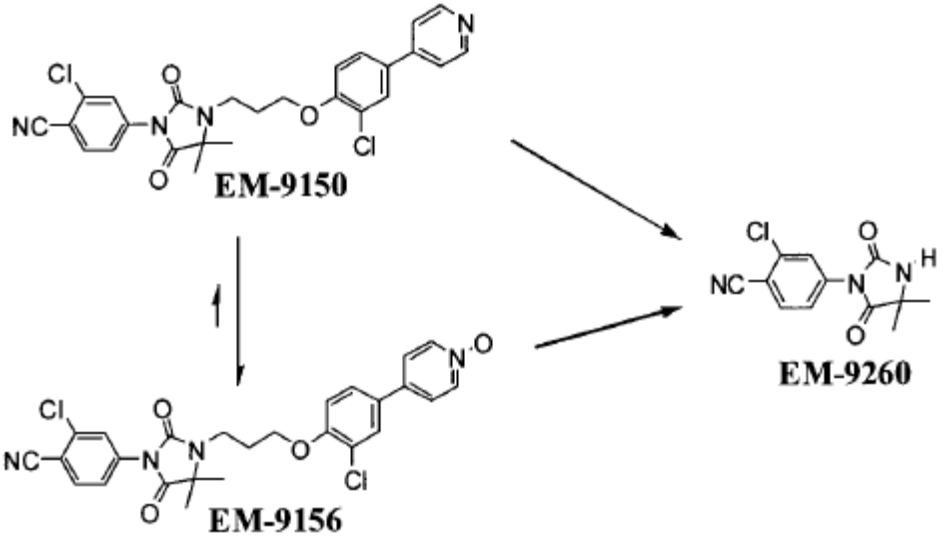
uma atividade agonista sobre os músculos bulbocavernosos. No entanto, no rato intacto imaturo, foram observadas uma atividade antagonista sobre a próstata e vesículas seminais e uma atividade agonista sobre os músculos bulbocavernosos.

[070] Em uma evolução de nosso programa de desenvolvimento de antiandrogênio, especificamente em derivados de hidantoína e de tio-hidantoína com uma cadeia fenilpiridil, encontramos compostos que exibem propriedades de SARM (descritas nesse documento). Partindo de um antiandrogênio puro, observamos que um pequeno aumento no tamanho da molécula da esquerda para a direita pode gerar um SARM. Substituintes preferidos nesses compostos são R_1, R_2, W, Ra e Rb (veja as fórmulas nos parágrafos [014]-[017]). Por exemplo, quando trocamos R_2 por um grupo maior no antiandrogênio fraco EM-9173, observamos que EM-9116 e EM-8940 se tornam antiandrogênios melhores com afinidade maior pelo receptor de androgênio (F para Cl: EM-9116; Cl para CF_3: EM-8940). Além disso, quando introduzimos um grupo metil na posição R_1, EM-9247 se torna um antiandrogênio com alguma atividade agonista. A seguir, quando trocamos o oxigênio por um enxofre na posição W (EM-8691), obtemos um SARM potente com alta afinidade pelo receptor de androgênio. Finalmente, a introdução de um grupo trifluormetil na posição Ra (EM-8821) gera um SARM mais fraco com afinidade diminuída. Contrário ao nosso trabalho análogo sobre antiandrogênios esteroidais (WO 2008/124922), não observamos androgênios quando se aumenta o tamanho dos substituintes. Dessa forma, não é óbvio fazer boas previsões da atividade biológica dessa família de compostos, embora algumas tendências sejam observáveis.



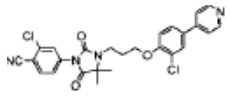
[071] O metabolismo de alguns dos compostos descritos nas Tabelas 3-5 foi estudado (veja o Esquema 1). Por exemplo, quando EM-9150 é administrado oralmente no rato, EM-9156 foi medido na circulação. Essa transformação vem da oxidação da porção piridil na porção N-óxido de piridil. O processo reverso, especificamente a redução de EM-9156 em EM-9150, é observado, mas não é favorecido em comparação com a oxidação de EM-9150 em EM-9156. Além disso, EM-9150 e EM-9156 são N-desalquilados para gerar EM-9260, o derivado de 4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil (hidantoína) correspondente. A Figura 5 mostra as concentrações plasmáticas de EM-9150, EM-9156 e EM-9260 em 3 ratos que recebem 20 mg/kg de EM-9150 oralmente por 24 horas. Esses resultados mostram, sob essas condições, valores de AUC_{0-24h} de 123, 1.708 e 14.931 ng.h/mL para EM-9150, EM-9156 e EM-9260, respectivamente. Consequentemente, os resultados *in vivo* de EM-9150 devem ser interpretados como a soma da ação de três componentes, especificamente EM-9150 e seus dois metabólitos EM-9156 e EM-9260.

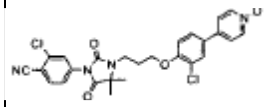
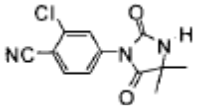
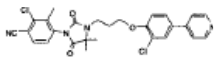
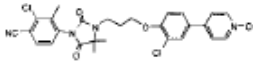
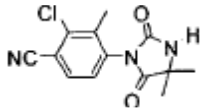
Esquema 1



[072] A Tabela 2 resume as características biológicas dos três compostos, EM-9150, EM-9156 e EM-9260, além de outro grupo de três compostos, especificamente EM-9251, EM-9252 e EM-9289, com a mesma via metabólica. De acordo com a Tabela 2, o primeiro grupo de compostos (EM-9150, EM-9156 e EM-9260) consiste em antiandrogênios nos modelos estudados (atividade antiandrogênica *in vitro* em células Shionogi (coluna 2), atividade antiandrogênica *in vivo* na próstata, vesículas seminais e músculos bulbocavernosos de ratos (colunas 4-6), e nenhuma atividade androgênica *in vivo* na próstata, vesículas seminais e músculos bulbocavernosos de ratos (colunas 7-9)). Por outro lado, o segundo grupo de compostos (EM-9251, EM-9252 e EM-9289) consiste em moduladores seletivos do receptor de androgênio (SARMs) nos modelos estudados (atividade *in vitro* mista em células Shionogi (coluna 2), atividade *in vivo* mista na próstata e vesículas seminais de ratos (colunas 4, 5, 7 e 8), e atividade androgênica *in vivo* em músculos bulbocavernosos (colunas 6 e 9).

TABELA 2

Estrutura e nome	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**					
	Atividade antiandrogênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista**			**CX Atividade agonista**		
	IC50 (nM)	**RBA R1881=100**	**0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição**			**0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação**		
			Próstata	**SV**	**Bulbo**	**Próstata**	**SV**	**Bulbo**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
Testosterona		11,1 ± 0,3 (n = 269)	ND	ND	ND	99 (s.c.)	115 (s.c.)	171 (s.c.)
 **EM-9150**	13 ± 3 (n = 5)	74 ± 19 (n = 6)	55	92	67	0	0	1

 **EM-9156**	15 ± 3 (n = 7)	17 ± 4 (n = 8)	55 (0,3 mg/rato)	89 (0,3 mg/rato)	57 (0,3 mg/rato)	1	0	5
 **EM-9260**	Aprox. 100	Aprox. 0,1	71	96	84	0	2	4
 **EM-9251**	67,7 [a]	253	45	26	-46	41 ± 2 (n = 2)	27 ± 1 (n = 2)	119±24 (n = 2)
 **EM-9252**	>100 [a]	96,3	40	35	-101	46 ± 5 (n = 2)	29 ± 5 (n = 2)	105±9 (n = 2)
 **EM-9289**	Aprox. 1.000 [a]	1,0	47	50	-66	50 ± 6 (n = 2)	38 ± 5 (n = 2)	138±15 (n = 2)

[a] Esses compostos possuem uma estimulação a 10^{-7} M em células Shionogi basais.

ND = não determinado

s.c. = subcutâneo

Legenda da Tabela 2:

Na Coluna 1, a estrutura molecular e o nome do laboratório dos antiandrogênios ou SARMs são relatados.

A Coluna 2 representa a dose (expressa em nM) que inibe por 50% (IC_{50}) o número de células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi estimuladas por DHT.

Valores menores são preferíveis.

A Coluna 3 representa a Afinidade de Ligação Relativa (RBA) dos antiandrogênios ou SARMs expressa como porcentagem (%) sobre o receptor de androgênio humano em células transfectadas em relação a R1881 como calculada pela fórmula:

$$\textbf{\% RBA = 100 x } IC_{50} \textbf{ R1881/} IC_{50} \textbf{ (composto)}$$

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 4 representa o % de eficácia antiandrogênica na próstata de rato, expresso em porcentagem de inibição.

A porcentagem de inibição é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso da próstata.

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 5 representa o % de eficácia antiandrogênica em vesículas seminais de ratos, expresso em porcentagem de inibição.

A porcentagem de inibição é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso das vesículas seminais.

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 6 representa o % de eficácia antiandrogênica em músculos bulbocavernosos de ratos, expresso em porcentagem de inibição.

A porcentagem de inibição é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso dos músculos bulbocavernosos.

Coluna 7 representa o % de eficácia androgênica na próstata de rato, expresso em porcentagem de estimulação.

A porcentagem de estimulação é calculada pela seguinte fórmula:

% de Estimulação = [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso da próstata.

Valores menores são preferíveis.

A Coluna 8 representa o % de eficácia androgênica em vesículas seminais de ratos, expresso em porcentagem de estimulação.

A porcentagem de estimulação é calculada pela seguinte fórmula:

% de Estimulação = [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso das vesículas seminais.

Valores menores são preferíveis.

A Coluna 9 representa o % de eficácia androgênica em músculos bulbocavernosos de ratos, expresso em porcentagem de estimulação.

A porcentagem de estimulação é calculada pela seguinte

fórmula:

% de Estimulação = [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso dos músculos bulbocavernosos.

[073] Antiandrogênios ou SARMs da invenção são preferivelmente formulados juntos com diluentes, excipientes ou carregadores farmaceuticamente aceitáveis (incluindo cápsulas) em composições farmacêuticas em concentrações convencionais de antiandrogênio para antiandrogênios usados na técnica estabelecida. Levando em conta a potência maior dos compostos dessa invenção, o médico assistente pode escolher modificar a concentração e/ou dosagem a fim de ajustar a dose à resposta particular de cada paciente. De preferência, o médico assistente irá, especialmente no início do tratamento, monitorar uma resposta global do paciente individual e os níveis séricos de antiandrogênio ou SARM (em comparação com as concentrações séricas preferidas discutidas abaixo), e monitorar a resposta global do paciente ao tratamento, ajustando as dosagens como necessário quando certo metabolismo ou reação ao tratamento dos pacientes for atípica. Como discutido em mais detalhe abaixo, carregadores, excipientes ou diluentes incluem sólidos e líquidos. Quando uma composição é preparada para uso não imediato, um conservante reconhecido na técnica é tipicamente incluído (por exemplo, álcool benzílico). As novas composições farmacêuticas da invenção podem ser usadas no tratamento de doenças relacionadas ao androgênio, ou para reduzir a probabilidade de aquisição dessas doenças. Quando administradas sistemicamente (por exemplo,

para tratamento de câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, puberdade precoce, síndrome de ovário policístico, doenças relacionadas à perda de estimulação de androgênio (hipogonadismo masculino, disfunção sexual feminina, disfunção erétil e sarcopenia) e outras doenças que não afetam primariamente a pele) são usados diluentes ou carregadores convencionais que são conhecidos na técnica por serem farmaceuticamente aceitáveis para uso sistêmico, por exemplo, solução salina, água, etanol aquoso, óleo etc. O carregador é frequentemente uma mistura de ingredientes.

[074] Quando formulados para uso sistêmico, os antiandrogênios ou SARMs podem ser preparados para administração em formas convencionais como, por exemplo, oralmente ou por injeção. O antiandrogênio pode ser administrado, por exemplo, pela via oral. Os compostos da presente invenção podem ser formulados com excipientes farmacêuticos convencionais (por exemplo, lactose atomizada e estearato de magnésio) em comprimidos ou cápsulas para administração oral. Evidentemente, substâncias que melhoram o sabor podem ser adicionadas no caso de formas de administração oral. Quando cápsulas para ingestão oral são desejadas, quaisquer cápsulas farmacêuticas conhecidas na técnica podem ser preenchidas com os ingredientes ativos da invenção, com ou sem diluentes adicionais e outros aditivos aqui discutidos.

[075] A substância ativa pode ser trabalhada em comprimidos ou núcleos de drágea ao serem misturadas com substâncias carregadoras pulverulentas, sólidas, por exemplo, citrato de sódio, carbonato de cálcio ou fosfato dicálcico, e aglutinantes como, por exemplo, polivinil

pirrolidona, gelatina ou derivados de celulose, possivelmente por adição também de lubrificantes como, por exemplo, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, “Carbowax” ou polietileno glicol.

[076] Como formas adicionais, podem ser utilizadas cápsulas de plugue, por exemplo, de gelatina dura, bem como cápsulas fechadas de gelatina macia que compreendem um amaciador ou plastificante, por exemplo, glicerina. As cápsulas de plugue contêm a substância ativa preferivelmente na forma de granulado, por exemplo, em mistura com enchimentos como, por exemplo, lactose, sacarose, manitol, amidos, por exemplo, amido de babata ou amilopectina, derivados de celulose ou ácidos silícicos altamente dispersos. Em cápsulas de gelatina macia, a substância ativa é preferivelmente dissolvida ou suspensa em líquidos adequados, por exemplo, óleos vegetais ou polietileno glicóis líquidos.

[077] Um sistema de liberação seco, como descrito nas Patentes U.S. Nos 3.742.951, 3.797.494 ou 4.568.343 pode ser usado.

[078] Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser colocado em um emplastro transdérmico que possui estruturas conhecidas na técnica, por exemplo, estruturas como, por exemplo, aquelas descritas na Patente E.P. N° 0279982.

[079] Solventes ou dispositivos como descritos nas Patentes U.S. Nos 5.064.654, 5.071.644 ou 5.071.657 também podem ser usados para facilitar a penetração transdérmica quando efeitos sistêmicos são desejados. Quando usados para tratar doenças sistêmicas, o local de aplicação na pele deve ser alterado a fim de evitar concentração local

excessiva de antiandrogênios.

[080] Em algumas modalidades, os antiandrogênios da invenção são utilizados para o tratamento de doenças da pele relacionadas ao androgênio como, por exemplo, acne, seborréia, hirsutismo, alopecia androgênica e calvície masculina. Quando usados para qualquer uma dessas finalidades, os antiandrogênios são preferivelmente administrados topicamente juntos com um carregador ou diluente tópico convencional. Quando usados topicamente, prefere-se que o diluente ou carregador não promova penetração transdérmica dos ingredientes ativos na corrente sanguínea ou outros tecidos possam causar efeitos sistêmicos indesejados.

[081] Quando o composto é administrado em um carregador ou diluente cutâneo ou tópico, o carregador ou diluente pode ser escolhido entre qualquer um conhecido nas técnicas cosméticas e médicas, por exemplo, qualquer gel, creme, loção, pomada, carregador líquido ou não líquido, emulsificante, solvente, diluente líquido ou outro veículo similar que não exerça efeito deletério na pele ou outro tecido de um animal vivo. O carregador ou diluente é normalmente uma mistura de vários ingredientes, incluindo, sem limitação, álcoois líquidos, glicóis líquidos, polialquileno glicóis líquidos, água, amidas líquidas, ésteres líquidos, lanolina líquida, derivados de lanolina e materiais similares. Álcoois incluem álcoois mono e poliídricos, incluindo etanol, glicerol, sorbitol, isopropanol, dietileno glicol, propileno glicol, etileno glicol, hexileno glicol, manitol e metoxietanol. Carregadores típicos também podem incluir éteres, por

exemplo, éter dietílico e dipropílico, metoxipolioxietilenos, *carbowaxes*, polietilenogliceróis, polioxietilenos e sorbitóis. Normalmente, o carregador tópico inclui tanto água quanto álcool a fim de maximizar a solubilidade hidrofílica e lipofílica, por exemplo, uma mistura de etanol ou isopropanol com água.

[082] Um carregador tópico também pode incluir vários outros ingredientes comumente usados em pomadas e loções e bem conhecidos nas técnicas cosméticas e médicas. Por exemplo, fragrâncias, antioxidantes, perfumes, agentes gelificantes, agentes espessantes como, por exemplo, carboximetilcelulose, tensoativos, estabilizantes, emolientes, agentes corantes e outros agentes similares podem estar presentes.

[083] A concentração de ingrediente ativo na pomada, creme, gel ou loção é tipicamente de cerca de 0,1 a 20 por cento, preferivelmente entre 0,5 e 5 por cento e, mais preferivelmente ainda, 2 por cento (por peso em relação ao peso total da loção, creme, gel ou pomada). Dentro das faixas preferidas, concentrações maiores permitem que uma dosagem adequada seja obtida, enquanto se aplica a loção, pomada, gel ou creme em uma quantidade menor ou com frequência menor.

[084] Vários exemplos não limitantes *infra* descrevem a preparação de uma loção e gel típicos, respectivamente. Além desses veículos, aqueles habilitados na técnica podem escolher outros veículos a fim de adaptar às necessidades dermatológicas específicas.

[085] Quando antiandrogênios ou SARMs são administrados sistemicamente, eles são administrados preferivelmente

oralmente ou parenteralmente. Naturalmente, a administração tópica é preferida quando o local de ação desejado é a pele.

[086] A concentração do antiandrogênio ou SARM ativo varia de forma conhecida dependendo do método de administração da composição farmacêutica. Uma composição adequada para administração oral pode incluir preferivelmente pelo menos um antiandrogênio, em que a concentração total de todos esses antiandrogênios na referida composição farmacêutica é de cerca de 1% a 95% da composição (por peso) e, preferivelmente, de cerca de 5% até cerca de 20%. Quando uma combinação de antiandrogênios é usada, a dosagem total da soma de todos os antiandrogênios deve ser igual à faixa de dosagem citada acima. O nível sanguíneo do antiandrogênio é um critério preferido de dosagem adequada que leva em conta variações individuais na absorção e metabolismo.

[087] Quando preparado para injeção parental, o antiandrogênio ou SARM é preferivelmente adicionado em uma concentração entre cerca de 0,1 mg/mL e cerca de 200 mg/mL (preferivelmente cerca de 2,5 mg/mL até cerca de 100 mg/mL).

[088] Quando se deseja atividade sistêmica, é necessário apenas que o antiandrogênio ou SARM seja administrado de uma forma e em uma dosagem suficiente para permitir uma concentração sérica no sangue para obter níveis desejados. A concentração sérica de antiandrogênio deve tipicamente ser mantida entre 0,1 e 1.000 microgramas por litro, preferivelmente entre 50 e 1.000 microgramas por litro e, mais preferivelmente ainda, entre 50 e 500

microgramas por litro. Níveis séricos adequados também podem ser avaliados pela resposta de um paciente à terapia.

[089] Para pacientes típicos, a dosagem apropriada do antiandrogênio ou SARM para obter concentração sérica desejada é entre 10 e 1.500 miligramas de ingrediente ativo por dia por 50 kg de peso corporal, quando administrado oralmente. Quando administrado por injeção, cerca de 2 a 1.000 mg por dia por 50 kg de peso corporal são recomendados, preferivelmente de 5 a 100.

[090] Para uso tópico, a loção, pomada, gel ou creme deve ser cuidadosamente esfregado na pele de modo que nenhum excesso seja claramente visível, e a pele preferivelmente não é lavada naquela região por pelo menos 30 minutos. A quantidade aplicada deve fornecer pelo menos 0,02 miligramas de antiandrogênio ou SARM por centímetro quadrado (preferivelmente de 0,1 a 1 mg/cm^2) por aplicação. É desejável aplicar a composição tópica à região afetada de 1 a 6 vezes ao dia, por exemplo, 3 vezes ao dia, em intervalos aproximadamente regulares.

[091] Em algumas modalidades da invenção, o antiandrogênio da invenção é usado em combinação com outro ingrediente ativo como parte de uma terapia combinada. Por exemplo, o novo antiandrogênio pode ser utilizado junto com um inibidor de 5α-redutase separado, um inibidor de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 5 ou tipo 15 (inibidor de Desidrogenase Redutase de Cadeia Curta da Próstata 1), ou um inibidor de 17α-hidroxilase/17,20-liase (CYP17) que pode ser incorporado na mesma composição farmacêutica que o antiandrogênio, ou que pode ser administrado separadamente. A terapia combinada poderia,

dessa forma, incluir tratamento com um ou mais compostos que inibem a produção de dihidrotestosterona ou seus precursores. Em algumas modalidades preferidas da invenção, a composição tópica farmacêutica ainda inclui um inibidor da atividade de esteróide 5α-redutase. Um inibidor desse tipo (“Propecia ou Proscar”) está disponível comercialmente por Merck Sharp e Dohme. Outro inibidor, «Dutasteride», que inibe ambas as coenzimas 5α-redutase, também está disponível comercialmente por GlaxoSmithKline. Inibidores de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 5 (mais particularmente composto EM-1404) são revelados na Publicação Internacional WO 99/46279. EM-1791, um dos inibidores 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 15, é descrito em WO 2005/066194. Inibidores de 17α-hidroxilase/17,20-liase (CYP17) são selecionados do grupo que compreende cetoconazol, acetato de abiraterona, galeterona (VN/124-1, TOK-001) e orteronel (TAK-700).

[092] Quando inibidores de 5-alfa-redutase são usados em terapias combinadas, de acordo com a invenção aqui descrita, a dosagem oral é preferivelmente entre 0,1 mg e 100 mg por dia por 50 kg de peso corporal, mais preferivelmente entre 0,5 mg/dia e 10 mg/dia, por exemplo, 5,0 mg por dia de finasterida ou 0,5 mg por dia de dutasterida.

[093] Quando inibidores de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 5 são usados em terapias combinadas, de acordo com a invenção aqui descrita, a dosagem oral é preferivelmente entre 5 mg e 500 mg por dia por 50 kg de peso corporal, mais preferivelmente entre 10 mg/dia e 400 mg/dia, por exemplo, 300 mg por dia de EM-1404.

[094] Quando inibidores de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 5 ou do tipo 15 são usados em terapias combinadas, de acordo com a invenção aqui descrita, a dosagem oral é preferivelmente entre 10 mg e 1000 mg por dia por 50 kg de peso corporal, mais preferivelmente entre 25 mg/dia e 1000 mg/dia, por exemplo, 200 mg por dia de EM-1404 ou EM-2881.

[095] Quando inibidores de 17α-hidroxilase/17,20-liase (CYP17) são usados em terapias combinadas, de acordo com a invenção aqui descrita, a dosagem oral é preferivelmente entre 10 mg e 5.000 mg por dia por 50 kg de peso corporal, mais preferivelmente entre 100 mg/dia e 3000 mg/dia, por exemplo, 1000 mg por dia de acetato de abiraterona.

[096] Em algumas modalidades da invenção, o antiandrogênio da invenção é usado em combinação com orquidectomia ou com um agonista ou antagonista de LHRH como parte de uma terapia combinada. Agonistas de LHRH preferidos são acetato leuprolida disponível sob a marca registrada “Lupron” de Abbott Laboratories Ltd., “Viadur” de Bayer AG, “Eligard” de Sanofi-Aventis, e “Prostap SR” e “Prostap 3” de Takeda UK, acetato de Goserelina disponível sob a marca registrada “Zoladex” e “Zoladex LA” de AstraZeneca, Nafarelina disponível sob a marca registrada “Synarel” de Searle (agora parte de Pfizer), acetato de Buserelina disponível sob a marca registrada “Suprefact” ou “Suprefact Depot” de Sanofi-Aventis e “CinnaFact” de CinnaGen, acetato de Histrelina disponível sob a marca registrada “Vantas” e “Supprelin LA” de Endo Pharmaceuticals, acetato ou pamoato de Triptorelina disponível sob a marca registrada “Decapeptyl” de Ipsen,

"Diphereline" e "Gonapeptyl" de Ferring Pharmaceuticals, e "Trelstar" de Watson. Antagonistas de LHRH preferidos são Abarelix disponível sob a marca registrada "Plenaxis" de Speciality European Pharma, Teverelix desenvolvido por Ardana, acetato de Cetrorelix disponível sob a marca registrada "Cetrotide" de Merck Serono, acetato de Ganirelix disponível sob a marca registrada "Antagon" de Organon International, Iturelix sob a marca registrada "Antide" de Serono, Acyline desenvolvido por Merrion Pharmaceuticals, Degarelix sob a marca registrada "Firmagon" de Ferring Pharmaceuticals, e Ornirelix desenvolvido por Oakwood Laboratories. Outros antagonistas de LHRH são Azaline B (Salk Institute), Ozarelix (Spectrum Pharmaceuticals), LXT-101 ("Department of Pharmaceutical Chemistry", "Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology"), Elagolix (Neurocrine Biosciences) e TAK-013 e TAK-385 (Takeda). Qualquer agonista ou antagonista de LHRH (ou GnRH) aprovado pelo FDA ("Food and Drug Administration" - agência governamental americana que regula e fiscaliza a fabricação de comestíveis, drogas e cosméticos) pode ser usado.

[097] A via de administração mais preferida do agonista ou antagonista de LHRH é injeção subcutânea ou intramuscular de depósito. O agonista ou antagonista de LHRH pode ser administrado a de cerca de 10 a 1.500 µg por dia e cerca de 250 (preferivelmente 50 µg a 500 µg por dia) para o agonista de LHRH e até cerca de 100 a 2.000 µg por dia para o antagonista de LHRH sendo preferidos de acordo com a recomendação do distribuidor.

[098] Um paciente que necessita de tratamento ou

redução do risco de surgimento de certa doença é aquele que foi diagnosticado com essa doença ou que é suscetível a adquirir essa doença. A invenção é especialmente útil para indivíduos que, em função de hereditariedade, fatores ambientais ou outro fator de risco reconhecido, estão em um risco maior do que a população geral de adquirir as condições às quais a presente invenção está relacionada.

[099] Exceto quando estabelecido de forma diferente, a dosagem preferida dos compostos ativos da invenção é idêntica tanto para fins terapêuticos quanto para fins profiláticos. A dosagem para cada componente ativo aqui discutido é a mesma, independentemente da doença que está sendo tratada (ou evitada).

[100] Quando dois ou mais agentes ativos diferentes são discutidos como parte de uma terapia combinada aqui descrita (por exemplo, um inibidor de enzima e um antiandrogênio), diversos compostos diferentes são administrados, ao invés de um único composto que possui múltiplas atividades.

[101] Exceto quando indicado de forma diferente, o termo “composto” e qualquer estrutura molecular associada pode incluir quaisquer estereoisômeros possíveis destes, na forma de uma mistura racêmica ou em forma opticamente ativa.

[102] Exceto quando observado de forma diferente ou quando aparente pelo contexto, as dosagens aqui apresentadas se referem ao peso de compostos ativos não afetados por excipientes farmacêuticos, diluentes, carregadores ou outros ingredientes, embora esses ingredientes adicionais sejam desejavelmente incluídos,

como mostrado nos exemplos aqui apresentados. Qualquer forma de dosagem (cápsula, comprimido, injeção ou semelhantes) comumente usada na indústria farmacêutica é apropriada para uso nesse relatório descritivo, e os termos "excipiente", "diluente" ou "carregador" incluem esses ingredientes não ativos como são tipicamente incluídos, juntos com ingredientes ativos nessas formas de dosagem na indústria.

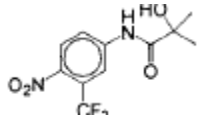
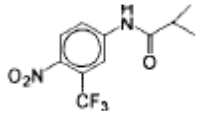
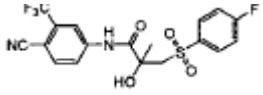
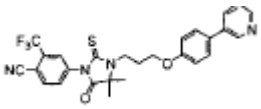
[103] Todos os ingredientes ativos usados em qualquer uma das terapias combinadas aqui discutida podem ser formulados em composições farmacêuticas que também incluem um ou mais dos outros ingredientes ativos. Alternativamente, cada um deles pode ser administrado separadamente, mas de forma suficientemente simultânea, de forma que um paciente eventualmente possua níveis sanguíneos elevados ou de algum outro modo obtenha os benefícios de cada um dos ingredientes ativos (ou estratégias) simultaneamente. Em algumas modalidades preferidas da invenção, por exemplo, um ou mais ingredientes ativos devem ser formulados em uma única composição farmacêutica. Em outras modalidades da invenção, é fornecido um kit que inclui pelo menos dois recipientes separados, em que o conteúdo de pelo menos um outro recipiente com relação aos ingredientes ativos está nele contido. Dois ou mais recipientes diferentes são usados nas terapias combinadas da invenção. As terapias combinadas aqui discutidas também incluem o uso de um ingrediente ativo da combinação na fabricação de um medicamento para o tratamento (ou prevenção) da doença em questão, em que o tratamento ou prevenção ainda inclui outro ingrediente

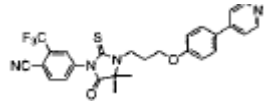
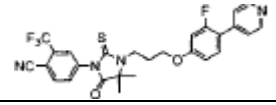
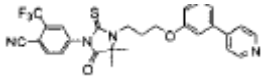
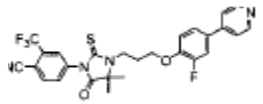
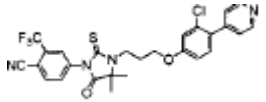
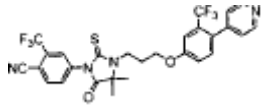
ativo ou estratégia da combinação. Por exemplo, na terapia do câncer de próstata, um agonista ou antagonista de LHRH ou um inibidor de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 3 pode ser usado.

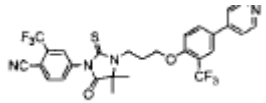
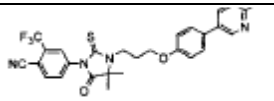
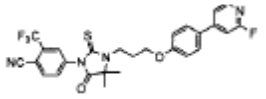
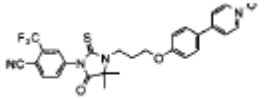
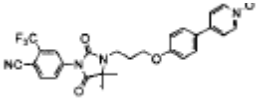
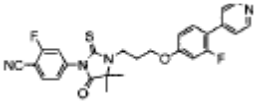
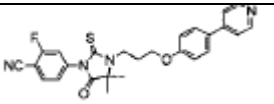
COMPOSTOS PREFERIDOS

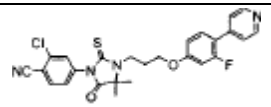
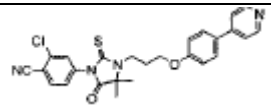
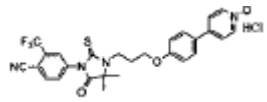
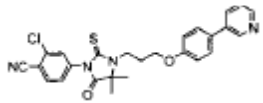
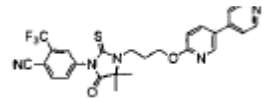
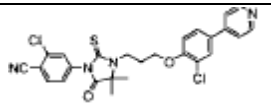
[104] São descritas nas tabelas abaixo listas de compostos preferidos e suas propriedades e eficácia. As Tabelas 3, 4 e 5 mostram dados *in vitro* que incluem a ligação ao receptor de androgênio humano e atividade antiandrogênica em células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi. As Tabelas 3, 4 e 5 também mostram dados *in vivo* que incluem atividade antagonista em três tecidos de rato imaturo (próstata ventral, vesículas seminais e músculos bulbocavernosos). Além disso, as Tabelas 4 e 5 relatam a atividade agonista nos mesmos tecidos. Explicações detalhadas sobre como os dados foram coletados e registrados são apresentadas após as tabelas.

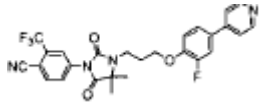
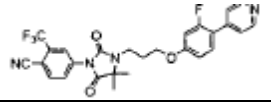
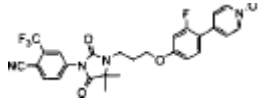
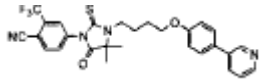
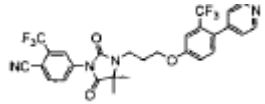
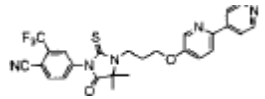
TABELA 3

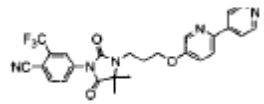
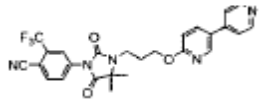
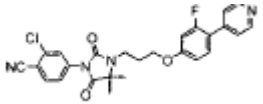
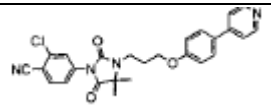
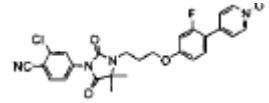
Nome	**Estrutura**	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição**		
		IC_{50} (nM)	**RBA R1881=100**	**Próstata**	**SV**	**Bulbo**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
OH-FLU		67 ± 2 (n=312)	0,21 ± 0,09 (n=3)	ND	ND	ND
FLU		ND	ND	47,9 ± 0,6 (n=131)	82,8 ± 0,7 (n=131)	67,3 ± 1,6 (n=46)
CAS		190 36 (n=3)	0,3	53 ± 2 (n=26)	89 ± 1 (n=26)	74 ± 2 (n=23)
EM-8840		24 ± 6 (n=3)	1090 ± 500 (n=2)	62	80	42

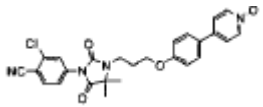
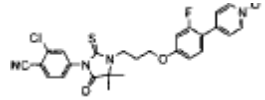
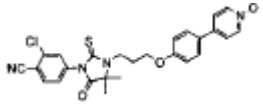
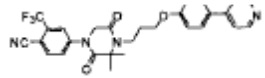
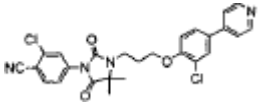
Nome	**Estrutura**	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição**		
EM-8841		73 ± 5 (n=2)	1200 ± 330 (n=2)	57	85	65
EM-8851		77 ± 20 (n=3)	3310 ± 1780 (n=2)	62	86	91
EM-8871		66	558 ± 102 (n=2)	41	70	66
EM-8872		36	723 ± 59 (n=2)	56	79	62
EM-8888		111	1880 ± 1040 (n=2)	57	81	57
EM-8890		13,2	59 ± 25 (n=2)	50	86	25

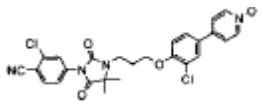
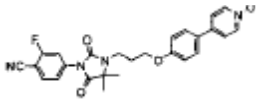
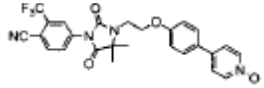
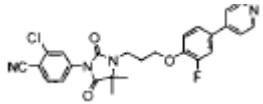
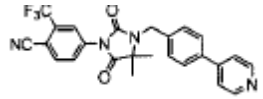
Nome	**Estrutura**	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição**		
EM-8900		3,8	130 ± 60 (n=2)	54	79	29
EM-8908		50	944 ± 265 (n=2)	55	73	48
EM-8923		48	136	50	83	61
EM-8929		17 ± 10 (n=2)	100 ± 12 (n=2)	59	88	43
EM-9000		20 ± 10 (n=2)	1,5+ 0,3 (n=2)	53	85	90
EM-9011		6,6 ± 0,8 (n=2)	43 ± 9 (n=2)	63	85	66
EM-9025		2,7	39	51	76	61

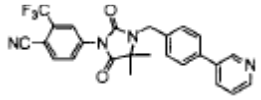
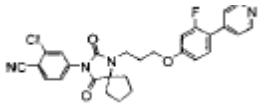
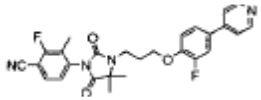
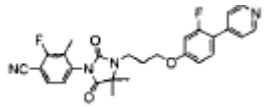
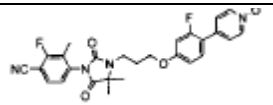
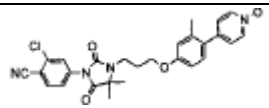
Nome	**Estrutura**	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição**		
EM-9037		8,7	1040 ± 350 (n=2)	71	89	61
EM-9039		4,3	762 ± 396 (n=2)	62	89	59
EM-9043		3,4	175	43 ± 8 (n=2) 0,1 mg/rato	61 ± 3 (n=2) 0,1 mg/rato	52 ± 8 (n=2) 0,1 mg/rato
EM-9049		6,8	269	51	78	53
EM-9050		12 ± 2 (n=2)	317 ± 122 (n=2)	54	92	64
EM-9052		61	2010 ± 640 (n=2)	59	84	70

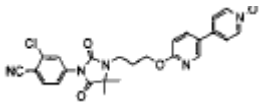
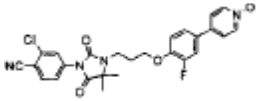
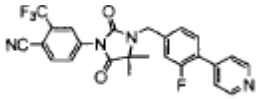
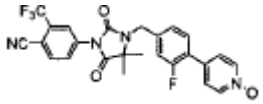
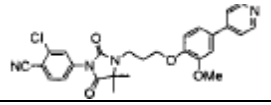
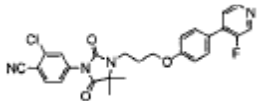
Nome	**Estrutura**	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição**		
EM-9055		10,6	7,3	51	91	73
EM-9066		11 ± 4 (n=2)	10,3 ± 1,3 (n=2)	50+1 (n=2)	90 ± 1 (n=2)	64 ± 15 (n=2)
EM-9067		12,0	2,4	54	89	80
EM-9070		14,9	191	52	83	55
EM-9089		49	2,0	56	89	77
EM-9092		11,2	72	57	90	55

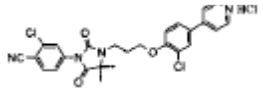
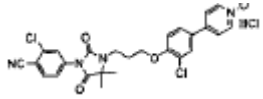
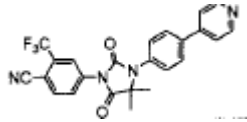
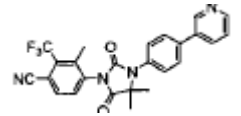
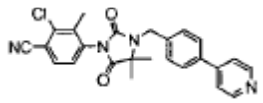
Nome	Estrutura	*IN VITRO*		*IN VIVO* Rato imaturo		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	Ligação ao receptor de androgênio humano (%)	CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição		
EM-9111		19,0	1,0 ± 0,0 (n=2)	53	87	63
EM-9114		19,2 ± 0,3 (n=2)	7,9 ± 4,1 (n=3)	65	88	98
EM-9115		18 ± 4 (n=5)	12,5 ± 2,3 (n=6)	63 ± 2 (n=2)	89 ± 2 (n=2)	93 ± 2 (n=2)
EM-9116		17 ± 5 (n=5)	92 ± 1,9 (n=5)	57 ± 2 (n=2)	88 ± 2 (n=2)	87 ± 2 (n=2)
EM-9117		31 ± 10 (n=5)	2,5 ± 0,5 (n=5)	61 ± 9 (n=2)	90 ± 2 (n=2)	91 ± 11 (n=2)

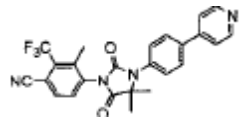
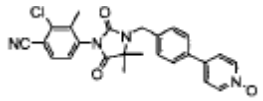
Nome	**Estrutura**	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição**		
EM-9118		15 ± 3 (n=6)	2,2 ± 0,4 (n=6)	58 ± 3 (n=2)	90 ± 1 (n=2)	83 ± 7 (n=2)
EM-9119		12,1 ± 0,5 (n=2)	122	58	81	74
EM-9120		9,2 ± 0,8 (n=2)	106	48 (0,2 mg/rato)	82 (0,2 mg/rato)	76 (0,2 mg/rato)
EM-9126		173	<0,1	47	79	90
EM-9150		13 ± 3 (n=5)	74 ± 19 (n=6)	55	92	67

Nome	**Estrutura**	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição**		
EM-9156		15 ± 3 (n=7)	17 ± 4 (n=8)	55 (0,3 mg/rato)	89 (0,3 mg/rato)	57 (0,3 mg/rato)
EM-9176		>100	Aprox. 0,1	34 (0,1 mg/rato)	51 (0,1 mg/rato)	17 (0,1 mg/rato)
EM-9180		24	1,7	53	85	71
EM-9198		5,3	22	52	90	71
EM-9199		27	2,3	52	86	79

Nome	Estrutura	*IN VITRO*		*IN VIVO* Rato imaturo		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	Ligação ao receptor de androgênio humano (%)	CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição		
EM-9200		66	2,5	56	95	78
EM-9201		9,7	70,8	10	48	29
EM-9204		7,0	22	62	91	66
EM-9205		14,8	17,9	65	87	73
EM-9208		55	2,2	52	88	76
EM-9221		10,6	2,7	50	83	82

Nome	**Estrutura**	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição**		
EM-9225		25	0,8	32 0,1 mg/rato	68 (0,1 mg/rato)	30 (0,1 mg/rato)
EM-9226		23	2,4	54	87	73
EM-9227		16,4	4,9	61	93	84
EM-9228		53	0,4	57	94	81
EM-9261		27	2,5	57	88	85
EM-9267		16,0	5,5	55	87	76

Nome	Estrutura	*IN VITRO*		*IN VIVO* Rato imaturo		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	Ligação ao receptor de androgênio humano (%)	CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição		
EM-9287		12 ± 3 (n=3)	125 ± 9 (n=3)	37 (0,3 mg/rato)	101 (0,3 mg/rato)	71 (0,3 mg/rato)
EM-9288		9,2 ± 2,0 (n=3)	24 ± 8 (n=2)	50 (0,3 mg/rato)	101 (0,3 mg/rato)	80 (0,3 mg/rato)
EM-9340		126	0,2	58	90	89
EM-9342		66	0,4	60	96	98
EM-9343		21	6,1	33 (0,1 mg/rato)	64 (0,1 mg/rato)	38 (0,1 mg/rato)

Nome	**Estrutura**	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**		
		Atividade antiandrogênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista 0,5 mg/rato/v.o. % de Inibição**		
EM-9344		51	0,8	35 ± 5 (n=2, 0,1 mg/rato)	65 ± 6 (n=2, 0,1 mg/rato)	56 ± 3 (n=2, 0,1 mg/rato)
EM-9345		Aprox. 80	0,5	31 (0,1 mg/rato)	56 (0,1 mg/rato)	47 (0,1 mg/rato)

ND = não determinado

Legenda da Tabela 3:

Na Coluna 1, é relatado o nome do laboratório dos antiandrogênios.

Na Coluna 2, é relatada a estrutura molecular dos antiandrogênios.

A Coluna 3 representa a dose (expressa em nM) que inibe por 50% (IC_{50}) o número de células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi estimuladas por DHT. Valores menores são preferíveis.

A Coluna 3 representa a dose (expressa em nM) que inibe por 50% (IC_{50}) o número de células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi estimuladas por DHT. Valores menores são preferíveis.

Coluna 4 representa A Afinidade de Ligação Relativa (RBA) dos antiandrogênios expressa como porcentagem (%) sobre o receptor de androgênio humano em células transfectadas em relação a R1881 como calculada pela fórmula:

$$\textbf{\% RBA = 100 x } IC_{50} \textbf{ R1881/} IC_{50} \textbf{ (composto)}$$

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 5 representa o % de eficácia antiandrogênica na próstata de rato, expresso em porcentagem de inibição.

a porcentagem de inibição (% de inibição) é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso da próstata.

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 6 representa o % de eficácia antiandrogênica em vesículas seminais de ratos, expresso em porcentagem de

inibição.

a porcentagem de inibição (% de inibição) é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso das vesículas seminais.

Valores maiores são preferíveis.

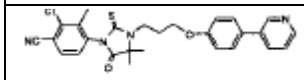
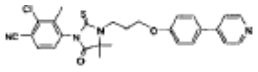
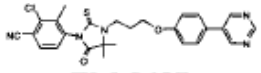
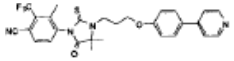
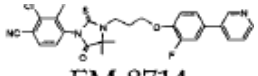
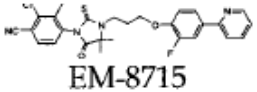
A Coluna 7 representa o % de eficácia antiandrogênica em músculos bulbocavernosos de ratos, expresso em porcentagem de inibição.

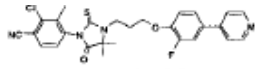
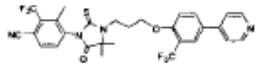
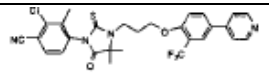
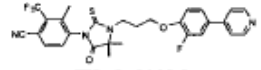
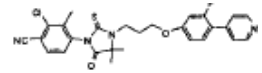
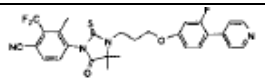
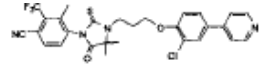
a porcentagem de inibição (% de inibição) é calculada pela seguinte fórmula:

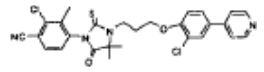
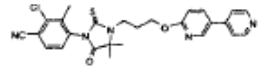
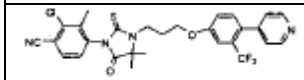
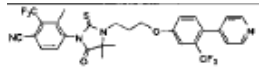
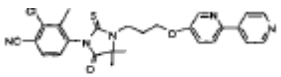
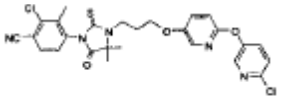
% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100 W é o peso dos músculos bulbocavernosos

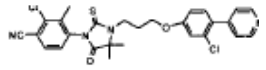
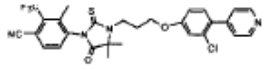
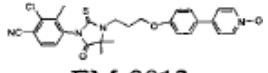
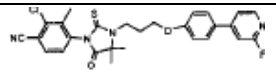
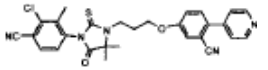
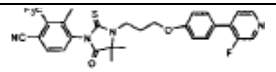
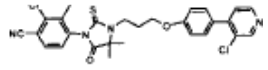
Valores maiores são preferíveis.

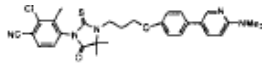
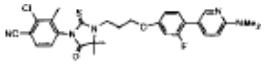
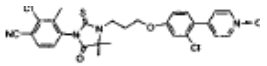
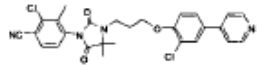
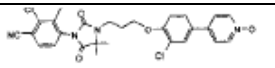
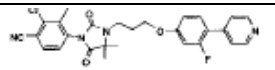
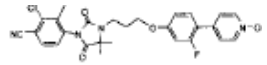
TABELA 4

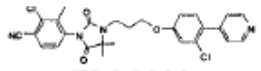
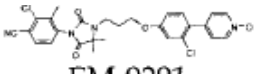
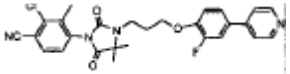
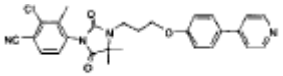
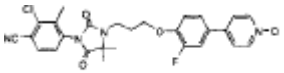
Estrutura e nome	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**					
	Atividade anti-androgênica Shionogi [a]	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista**			**CX Atividade agonista**		
	IC_{50} (nM)	**RBA R1881=100**	**0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição**			**0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação**		
			Próstata	**SV**	**Bulbo**	**Próstata**	**SV**	**Bulbo**
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Testosterona		11,1 ± 0,3 (n=269)	ND	ND	ND	99 (s.c.)	115 (s.c.)	171 (s.c.)
 EM-8656	>100	477 ± 16 (n=2)	17	0	0	38	24	73
 EM-8664	>100	664	36	-25	-150	62	66	177
 EM-8685	>100	144	15	-18	-110	41	20	136
 EM-8691	>100	525 ± 362 (n=3)	21	14	-115	39	24	163
 EM-8714	97	355	ND	ND	ND	45	18	78
 EM-8715	57,3	155	ND	ND	ND	35	11	58

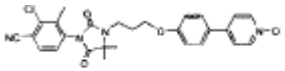
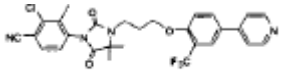
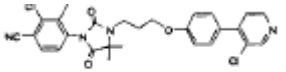
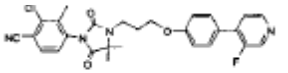
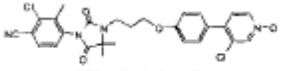
Estrutura e nome	*IN VITRO*		*IN VIVO* Rato imaturo					
	Atividade anti-androgênica Shionogi [a]	Ligação ao receptor de androgênio humano (%)	CX + DHT Atividade antagonista			CX Atividade agonista		
	IC_{50} (nM)	RBA R1881=100	0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição			0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação		
			Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-8723	120	408	35	-10	-57	60	56	129
 EM-8772	137	2,6	52	19	-79	29	15	104
 EM-8773	125	28,1	61	16	-91	30	30	123
 EM-8793	48,2	412	35	-1	-46	29	42	139
 EM-8796	188	698	23	-119	-132	58	127	168
 EM-8797	108	400	28	-90	-94	50	58	143
 EM-8798	130	219	16	0	0	49	25	114

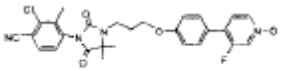
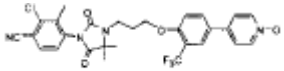
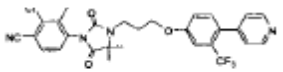
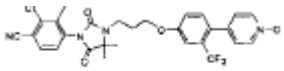
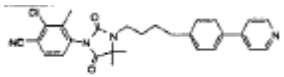
Estrutura e nome	*IN VITRO*		*IN VIVO* Rato imaturo					
	Atividade anti-androgênica Shionogi [a]	Ligação ao receptor de androgênio humano (%)	CX + DHT Atividade antagonista			CX Atividade agonista		
	IC_{50} (nM)	RBA R1881=100	0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição			0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação		
			Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-8799	116	877	0	0	0	58	55	126
 EM-8815	80	159	8 (0,2 mg/rato)	-24 (0,2 mg/rato)	-126 (0,2 mg/rato)	59	75	163
 EM-8820	21,8	263	26	1	-146	33	58	154
 EM-8821	11,5	28,3	34	-5	-134	22	22	74
 EM-8827	118 ± 14 (n=2)	113	3 (0,1 mg/rato)	1 (0,1 mg/rato)	-108 (0,1 mg/rato)	41	38	133
 EM-8828	96,5	112	31	-26	-137	40	31	161

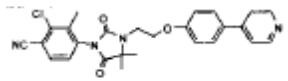
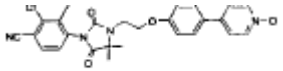
Estrutura e nome	*IN VITRO*		*IN VIVO* Rato imaturo					
	Atividade anti-androgênica Shionogi [a]	Ligação ao receptor de androgênio humano (%)	CX + DHT Atividade antagonista			CX Atividade agonista		
	IC_{50} (nM)	RBA R1881=100	0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição			0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação		
			Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-8887	133	1890 ± 1040 (n=2)	32	-64	-134	55	107	214
 EM-8889	17,1	439	20	0	0	35	32	130
 EM-8913	>100	114	29	-59	-138	54	65	160
 EM-8922	79	414	20	0	0	52	54	134
 EM-8933	110	134	28	2	0	46	43	136
 EM-8974	112	41,9	34	11	-96	61	24	139
 EM-8977	100	89,8	-11	-15	-121	72	65	194

Estrutura e nome	*IN VITRO*		*IN VIVO* Rato imaturo					
	Atividade anti-androgênica Shionogi [a]	Ligação ao receptor de androgênio humano (%)	CX + DHT Atividade antagonista			CX Atividade agonista		
	IC_{50} (nM)	RBA R1881=100	0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição			0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação		
			Próstata	SV	Bulbo	Próstata	SV	Bulbo
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-8993	59,5	4,8	24	-43	-74	50	61	123
 EM-8996	100	48,9	27	-56	-78	49	53	131
 EM-9036	>100	131	27 (0,1 mg/rato)	-50 (0,1 mg/rato)	-184 (0,1 mg/rato)	24 (0,02 mg/rato)	24 (0,02 mg/rato)	142 (0,02 mg/rato)
 EM-9251	67,7	253	45	26	-46	41 ± 2 (n=2)	27 ± 1 (n=2)	119 ± 24 (n=2)
 EM-9252	>100	96,3	40	35	-101	46 ± 5 (n=2)	29 ± 5 (n=2)	105 ± 9 (n=2)
 EM-9253	29,9	125	30	44	-44	34 ± 1 (n=2)	18 ± 2 (n=2)	114 ± 18 (n=2)
 EM-9254	54,8	38,8	45	53	-47	47 ± 6 (n=3)	23 ± 1 (n=3)	101 ± 5 (n=3)

Estrutura e nome	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**					
	Atividade anti-androgênica Shionogi [a]	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista**			**CX Atividade agonista**		
	IC_{50} (nM)	**RBA R1881=100**	**0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição**			**0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação**		
			Próstata	**SV**	**Bulbo**	**Próstata**	**SV**	**Bulbo**
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-9290	64,8	197	41	47	-75	39 ± 6 (n=2)	16 ± 2 (n=2)	88 ± 12 (n=2)
 EM-9291	75,5	64,2	42	56	-45	47 ± 7 (n=2)	21 ± 7 (n=2)	91 ± 2 (n=2)
 EM-9297	72,8	101	31 ± 11 (n=2, 0,1 mg/rato)	37 ± 7 (n=2, 0,1 mg/rato)	-57 ± 2 (n=2, 0,1 mg/rato)	31	26	120
 EM-9300	62,2	77,8	13 (0,1 mg/rato)	21 (0,1 mg/rato)	-11 (0,1 mg/rato)	40 ± 3 (n=2)	25 ± 2 (n=2)	127 ± 8 (n=2)
 EM-9301	55,7	34,6	28 ± 4 (n=2, 0,1 mg/rato)	32 ± 4 (n=2, 0,1 mg/rato)	-19 ± 13 (n=2, 0,1 mg/rato)	42 ± 1 (n=2)	29 ± 2 (n=2)	104 ± 17 (n=2)

Estrutura e nome	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**					
	Atividade anti-androgênica Shionogi [a]	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista**			**CX Atividade agonista**		
	IC_{50} (nM)	**RBA R1881=100**	**0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição**			**0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação**		
			Próstata	**SV**	**Bulbo**	**Próstata**	**SV**	**Bulbo**
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-9305	32,3	26,2	27 ± 3 (n=5, 0,1 mg/rato)	31 ± 5 (n=5, 0,1 mg/rato)	-45 ± 5 (n=5, 0,1 mg/rato)	34 ± 5 (n=2)	28 ± 3 (n=2)	110 ± 5 (n=2)
 EM-9309	66,9	157	19 ± 12 (n=2, 0,1 mg/rato)	19 ± 8 (n=2, 0,1 mg/rato)	-53 ± 8 (n=2, 0,1 mg/rato)	36 ± 1 (n=2)	24 ± 2 (n=2)	107 ± 9 (n=2)
 EM-9310	60,0	92,8	25 ± 8 (n=2, 0,1 mg/rato)	37 ± 3 (n=2, 0,1 mg/rato)	-39 ± 25 (n=2, 0,1 mg/rato)	44 ± 7 (n=2)	18 ± 2 (n=2)	109 ± 9 (n=2)
 EM-9311	>100	89,0	26 ± 13 (n=2, 0,1 mg/rato)	40 ± 1 (n=2, 0,1 mg/rato)	-41 ± 12 (n=2, 0,1 mg/rato)	39 ± 1 (n=2)	24 ± 3 (n=2)	119 ± 8 (n=2)
 EM-9313	>100	34,1	21 ± 8 (n=2, 0,1 mg/rato)	47 ± 20 (n=2, 0,1 mg/rato)	-31 ± 17 (n=2, 0,1 mg/rato)	36 ± 2 (n=2)	14 ± 9 (n=2)	88 ± 2 (n=2)

Estrutura e nome	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**					
	Atividade anti-androgênica Shionogi [a]	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista**			**CX Atividade agonista**		
	IC_{50} (nM)	**RBA R1881=100**	**0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição**			**0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação**		
			Próstata	**SV**	**Bulbo**	**Próstata**	**SV**	**Bulbo**
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-9318	100	46,1	30 ± 5 (n=2, 0,1 mg/rato)	51 ± 13 (n=2, 0,1 mg/rato)	-44 ± 2 (n=2, 0,1 mg/rato)	42 ± 3 (n=2)	14 ± 9 (n=2)	92 ± 27 (n=2)
 EM-9319	97,8	9,6	26 ± 3 (n=2, 0,1 mg/rato)	39 ± 19 (n=2, 0,1 mg/rato)	-59 ± 4 (n=2, 0,1 mg/rato)	39 ± 2 (n=2)	17 ± 10 (n=2)	110 ± 10 (n=2)
 EM-9333	73,0	64,1	29 ± 9 (n=3, 0,1 mg/rato)	32 ± 3 (n=3, 0,1 mg/rato)	-17 ± 2 (n=3, 0,1 mg/rato)	38 ± 2 (n=2)	19 ± 5 (n=2)	93 ± 23 (n=2)
 EM-9334	28,9	17,8	33 (0,1 mg/rato)	33 (0,1 mg/rato)	-21 (0,1 mg/rato)	30	17	86
 EM-9336	ND	32,3	15 (0,1 mg/rato)	29 (0,1 mg/rato)	13 (0,1 mg/rato)	27	8	59

Estrutura e nome	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**					
	Atividade anti-androgênica Shionogi [a]	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista**			**CX Atividade agonista**		
	IC_{50} (nM)	**RBA R1881=100**	**0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição**			**0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação**		
			Próstata	**SV**	**Bulbo**	**Próstata**	**SV**	**Bulbo**
1	2	3	4	5	6	7	8	9
 EM-9337	ND	28,3	35 (0,1 mg/rato)	36 (0,1 mg/rato)	3 (0,1 mg/rato)	33	17	95
 EM-9339	ND	4,0	30 (0,1 mg/rato)	30 (0,1 mg/rato)	-11 (0,1 mg/rato)	27	12	68

[a] Quase todos os compostos tiveram uma estimulação a 10^{-7} M em células Shionogi basais.

ND = não determinado

s.c. = subcutâneo

Legenda da Tabela 4:

Na Coluna 1, a estrutura molecular e o nome do laboratório dos SARMs são relatados.

A Coluna 2 representa a dose (expressa em nM) que inibe por 50% (IC_{50}) o número de células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi estimuladas por DHT. Valores menores são preferíveis.

A Coluna 3 representa a Afinidade de Ligação Relativa (RBA) dos SARMs expressa como

porcentagem (%) sobre o receptor de androgênio humano em células transfectadas em relação a R1881 como calculada pela fórmula:

% RBA = 100 x IC_{50} R1881/IC_{50} (composto)

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 4 representa o % de eficácia antiandrogênica na próstata de rato, expresso em porcentagem de inibição.

A porcentagem de inibição é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso da próstata.

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 5 representa o % de eficácia antiandrogênica em vesículas seminais de ratos, expresso em porcentagem de inibição.

a porcentagem de inibição é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso das vesículas seminais.

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 6 representa o % de eficácia antiandrogênica em músculos bulbocavernosos de ratos, expresso em porcentagem de inibição.

a porcentagem de inibição é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso dos músculos bulbocavernosos

Valores menores são preferíveis.

A Coluna 7 representa o % de eficácia androgênica na próstata de rato, expresso em porcentagem de estimulação.

a porcentagem de estimulação é calculada pela seguinte fórmula:

% de Estimulação = [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso da próstata.

Valores menores são preferíveis.

A Coluna 8 representa o % de eficácia androgênica em vesículas seminais de ratos, expresso em porcentagem de estimulação.

A porcentagem de estimulação é calculada pela seguinte fórmula:

% de Estimulação = [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso das vesículas seminais.

Valores menores são preferíveis.

A Coluna 9 representa o % de eficácia androgênica em músculos bulbocavernosos de ratos, expresso em porcentagem de estimulação.

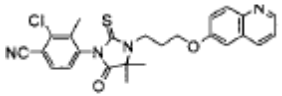
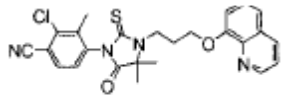
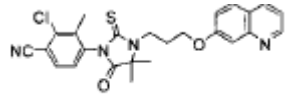
A porcentagem de estimulação é calculada pela seguinte fórmula:

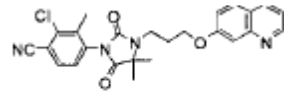
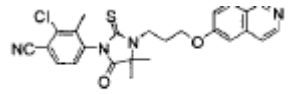
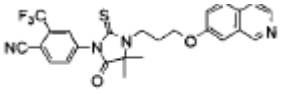
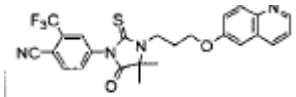
% de Estimulação = [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

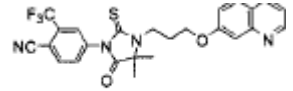
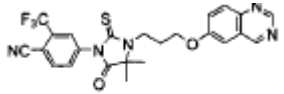
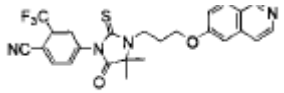
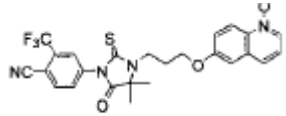
W é o peso dos músculos bulbocavernosos.

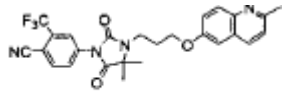
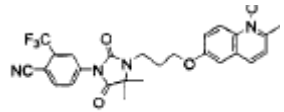
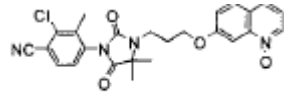
Valores maiores são preferíveis.

TABELA 5

Estrutura e nome	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**					
	Atividade anti-androgênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista**			**CX Atividade agonista**		
	IC_{50} (nM)	**RBA R1881=100**	**0,5 mg/rato /v.o. % de Inibição**			**0,1 mg/rato/v.o. % de Estimulação**		
			Próstata	**SV**	**Bulbo**	**Próstata**	**SV**	**Bulbo**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
Testosterona		11,1 ± 0,3 (n=269)	ND	ND	ND	99 (s.c.)	115 (s.c.)	171 (s.c.)
 EM-8728	53,4 [a]	125,4	11	0	0	48	25	98
 EM-8729	55,2	9,7	20	2	0	29	3	8
 EM-8730	105,3 [a]	140,5	0	0	0	59	73	178

Estrutura e nome	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**					
	Atividade anti-androgênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista**			**CX Atividade agonista**		
 EM-8786	191 ± 87 (n=2)	8,9 ± 0,2 (n=2),	51	35	-265	35 ± 10 (n=2)	10 ± 10 (n=2)	124 ± 32 (n=2)
 EM-8869	Aprox. 1000[a]	56	1	3	0	31	18	101
 EM-8989	31,1	38,1	32	51	20	1	0	3
 EM-8990	9,7	53,6	37	62	56	0	1	3

Estrutura e nome	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**					
	Atividade anti-androgênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista**			**CX Atividade agonista**		
 EM-8991	38,5	28,5	41	74	58	2	2	1
 EM-9010	10	29,5	37	44	50	0	0	5
 EM-9021	5,0[a]	166,8	42	74	58	1	0	9
 EM-9028	2,6	25,3	42	64	10	2	2	1

Estrutura e nome	***IN VITRO***		***IN VIVO*** **Rato imaturo**					
	Atividade anti-androgênica Shionogi	**Ligação ao receptor de androgênio humano (%)**	**CX + DHT Atividade antagonista**			**CX Atividade agonista**		
 EM-9090	33,1	2,5	6	31	28	1	0	11
 EM-9093	23,1	0,6	20 (0,2 mg/rato)	47 (0,2 mg/rato)	21 (0,2 mg/rato)	0	0	9
 EM-9302	109,8	1,3	9 (0,1 mg/rato)	10 (0,1 mg/rato)	-16 (0,1 mg/rato)	29	8	57

[a] Esses compostos possuem uma estimulação a 10^{-7} M em células Shionogi basais.

ND = não determinado

s.c. = subcutâneo

Legenda da Tabela 5:

Na Coluna 1, a estrutura molecular e o nome do laboratório dos antiandrogênios ou SARMs são relatados.

A Coluna 2 representa a dose (expressa em nM) que inibe por 50% (IC_{50}) o número de células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi estimuladas por DHT. Valores menores são preferíveis.

A Coluna 3 representa a Afinidade de Ligação Relativa (RBA) dos antiandrogênios ou SARMs expressa como porcentagem (%) sobre o receptor de androgênio humano em células transfectadas em relação a R1881 como calculada pela fórmula:

% RBA = 100 x IC_{50} R1881/IC_{50} (composto)

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 4 representa o % de eficácia antiandrogênica na próstata de rato, expresso em porcentagem de inibição.

A porcentagem de inibição é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso da próstata.

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 5 representa o % de eficácia antiandrogênica em vesículas seminais de ratos, expresso em porcentagem de inibição.

A porcentagem de inibição é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso das vesículas seminais.

Valores maiores são preferíveis.

A Coluna 6 representa o % de eficácia antiandrogênica em músculos bulbocavernosos de ratos, expresso em porcentagem de inibição.

A porcentagem de inibição é calculada pela seguinte fórmula:

% de Inibição = 100 - [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso dos músculos bulbocavernosos.

A Coluna 7 representa o % de eficácia androgênica na próstata de rato, expresso em porcentagem de estimulação.

A porcentagem de estimulação é calculada pela seguinte fórmula:

% de Estimulação = [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso da próstata.

Valores menores são preferíveis.

A Coluna 8 representa o % de eficácia androgênica em vesículas seminais de ratos, expresso em porcentagem de estimulação.

A porcentagem de estimulação é calculada pela seguinte fórmula:

% de Estimulação = [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso das vesículas seminais.

Valores menores são preferíveis.

A Coluna 9 representa o % de eficácia androgênica em músculos bulbocavernosos de ratos, expresso em porcentagem de estimulação.

a porcentagem de estimulação é calculada pela seguinte

fórmula:

% de Estimulação = [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT) - W (CX de controle)] x 100

W é o peso dos músculos bulbocavernosos.

EFICÁCIA DOS INIBIDORES PREFERIDOS

1) MATERIAIS AND MÉTODOS

A - Ensaio do receptor de androgênio (AR)

Transfecção de AR

[109] Preparação de células de rim embrionário humano (HEK-293) transfectadas com o receptor de androgênio humano (hAR): As células são cultivadas em frascos de Falcon de 6 poços até aproximadamente 3 x 10^5 células/poço em meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com soro fetal de bezerro 10% a 37 °C sob uma atmosfera umidificada de ar 95%, CO_2 5%. Cinco µg de plasmídeo pCMVneo-hAR são transfectados usando o kit de transfecção de lipofectina (Life Technologies, Ontário, Canadá). Após 6 horas de incubação a 37 °C, o meio de transfecção é removido e 2 mL de DMEM são adicionados. As células são ainda cultivadas por 48 horas e depois transferidas para placas de Petri de 10 cm e cultivadas em DMEM contendo 700 µg/mL de G-418 a fim de inibir o crescimento de células não transfectadas. Meio contendo G-418 é trocado a cada dois dias até que sejam observadas colônias resistentes. Clones positivos são selecionados por PCR. Células HEK-293 transfectadas com hAR são congeladas até serem usadas para o ensaio de ligação.

[110] Preparação de citosol de célula HEK-293 hAR: Na manhã do ensaio de ligação, um pélete de células HEK-293 hAR é descongelado e suspenso em tampão A (25 mM de Tris-HCl, 1,5 de mM de sal dissódico de EDTA, 10 mM de α-

monotioglicerol, glicerol 10% e 10 mM de molibdato de sódio, pH 7,4; 625.000 células/0,1 mL). A suspensão de células é sonificada por três períodos de 30 segundos (com intervalos para resfriamento) e depois centrifugadas A 105.000 x g por 90 min.

[111] Preparação de citosol de próstata de rato: Na manhã do ensaio de ligação, próstatas ventrais coletadas de ratos gonadectomizados há 24 horas foram homogeneizadas em tampão A (1 g de tecido em 5 mL) e o homogeneizado foi centrifugado como descrito acima.

Ensaio de receptor de androgênio

[112] A ligação de androgênio é medida usando o ensaio de hidroxilapatita (HAP). Resumidamente, o esteróide radioativo [^{3}H]R1881 solubilizado em etanol é diluído com tampão B (10 mM de Tris-HCl, 1,5 de mM de sal dissódico de EDTA, 10 mM de α-monotioglicerol, pH 7,4). Alíquotas da preparação de células ou citosol da próstata (0,1 mL) são então incubadas com 5 nM de [^{3}H]R1881 (0,1 mL, aproximadamente 100.000 cpm) na presença ou ausência das concentrações indicadas de compostos não marcados (0,1 mL, preparados em tampão B contendo etanol 30%) por 16-18 horas a 0-4 °C. Triamcinolona acetonida (TAC; 100 nM) é adicionada para mascarar receptores de progesterona. Esteróides não marcados são separados por incubação por 40 min a 0-4 °C com 0,3 mL de HAP preparada em tampão P (50 mM de Tris-HCl, 10 mM de KH_2PO_4, pH 7,4). Após incubação com HAP e 10 min de centrifugação a 1.000 x g, o pélete é lavado 3 vezes com 1 mL de tampão P. A seguir, a radioatividade é extraída do pélete por incubação em temperatura ambiente por 60 min com 1 mL de etanol. Após

centrifugação, o sobrenadante é decantado em um frasco de cintilação e o pélete é extraído novamente com etanol. Após a adição de líquido de cintilação, a radioatividade é medida em um contador de cintilação líquida.

Cálculos

[113] Curvas de dose-resposta, além de valores da IC_{50} dos compostos testados (concentração do composto que causa um deslocamento de 50% de [^{3}H](R1881), foram calculados usando uma regressão ponderada repetitiva não linear de quadrados mínimos.

[114] A afinidade de ligação relativa (RBA) foi calculada pela seguinte fórmula:

RBA (%) [IC_{50} (R1881) / IC_{50} (composto)] x 100

B - Ensaio *in vitro* de atividade androgênica/ antiandrogênica

[115] A atividade androgênica/antiandrogênica *in vitro* foi medida usando células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi (clone 107) (Labrie *e cols.*, 1988a; Labrie *e cols.*, 1988b; Labrie *e cols.*, 1988c).

Materiais

[116] Meio de cultura essencial mínimo (MEM) e aminoácidos não essenciais foram adquiridos de Gibco BRL (NY, EUA), enquanto soro fetal de bezerro com carvão ativado (FBS) foi adquirido de Wisent Inc. (Montreal, Canadá). Dihidrotestosterona (DHT) foi obtida de Steraloids (Wilton, NH), enquanto os compostos a serem testados foram sintetizados em nosso laboratório.

Manutenção de culturas de células de estoque

[117] Células Shionogi foram rotineiramente desenvolvidas em MEM suplementado com 100 nM de DHT, FBS

com carvão ativado 5% (v/v), 100 IU de penicilina/mL, 50 µg de sulfato de estreptomicina/mL, e aminoácidos não essenciais 1% (v/v), como descrito previamente (Labrie *e cols.*, 1988a; Labrie *e cols.*, 1988b; Labrie *e cols.*, 1988c). As células foram incubadas a 37 °C em uma atmosfera umidificada de CO_2 5% e ar 95%. As células foram subcultivadas até perto da confluência por digestão suave em uma solução de tripsina 0,1% (Wisent Inc.) em tampão Hepes contendo 3 mM de ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA) (pH 7,2). As células foram então peletizadas por centrifugação, ressuspensas em meio de cultura, e plaqueadas novamente.

Medição de proliferação celular

[118] As células foram plaqueadas em placas de 24 poços em uma densidade de 18.000 células/poço e foi permitida a aderência à superfície das placas por 24 h. A seguir, o meio foi trocado por meio fresco contendo FBS com carvão ativado 2% (v/v) e as concentrações de compostos indicadas diluídas de soluções de estoque em uma concentração x 1.000 em etanol 99% redestilado na presença ou ausência de DHT (0,3 nM). Células de controle receberam apenas o veículo etanólico (EtOH 0,1%, v/v). Essa concentração de etanol não afeta o crescimento celular. As concentrações crescentes indicadas de agentes foram adicionadas às placas em triplicata, e as células foram desenvolvidas por 10 dias com trovas de meio a cada 2-3 dias. O número de células foi determinado por medição do teor de DNA como descrito previamente (Simard *e cols.*, 1990).

Cálculos

[119] Curvas de dose-resposta, além de valores da IC_{50}

dos compostos testados, são calculados usando uma regressão ponderada repetitiva não linear de quadrados mínimos. Todos os resultados são expressos como médias ± SEM, exceto quando SEM se sobrepõe com o símbolo usado, quando então apenas o símbolo é ilustrado. A IC_{50} é a concentração do composto que gera 50% de inibição da ação de DHT sobre o crescimento celular. A porcentagem de estimulação sobre o nível basal em uma concentração específica de um composto (ou seja, 10^{-7} M) é calculada por [(teor de DNA com um composto - teor de DNA sem um composto) / teor de DNA sem um composto] x 100.

Medição de antígeno prostático específico (PSA) em células LNCaP

[120] Células LNCaP foram cultivadas como descrito previamente (Qi *e cols.* 2001). Resumidamente, as células LNCaP foram cultivadas por 6 dias em 1,0 mL de RPMI 1640 suplementado com FCS 0,25% sem hormônio antes de cada experimente. No início do experimento, metade do meio (0,5 mL) foi substituído com 0,5 mL de meio idêntico contendo as concentrações apropriadas de compostos testados, na presença ou ausência de 1,0 nM de R1881. Após 72 horas de incubação de células LNCaP com compostos, 0,5 mL de meio de cultura foi removido para determinação de PSA. Os níveis de PSA foram medidos usando o KIT de PSA [^{125}I] IRMA (REF: RK-IOCT) de Izotop (Institute of Isotopes Ltd, Budapest, Hungria).

C - Determinação da absorção oral de Compostos

Experimento 1

Animais

[121] Ratos-machos (Crl:CD(SD)) intactos com 6 semanas

de idade pesando 150-205 g foram obtidos de Charles-River Canada Inc. (St-Constant, Quebec, Canadá) e abrigados até 3 por gaiola em caixas plásticas em um ambiente com temperatura (19 °C a 25 °C) e luz (12 h de luz/dia) controlados. Eles foram aclimatizados às condições de laboratório por 2 semanas antes do estudo farmacocinético (PK). Os ratos foram alimentados com ração para roedores ("PMI Nutrition International Certified Rodent Chow" N° 5CR4 (14% de proteína)) e água corrente em abundância. Os animais pesavam 165-200 g no momento da dosagem.

Dosagem e coleta de sangue

[122] EM-9150 foi administrado oralmente por engorda forçada (à tarde) em uma dose de 20 mg/kg (5 mL/kg) a 9 ratos-machos intactos. EM-9150 foi administrado como uma suspensão em metilcelulose aquosa 0,4% (MeC). Amostras de sangue (aproximadamente 0,4 mL/ponto do tempo/rato) foram coletadas por punção da veia jugular em 0,5, 1, 2, 3,5, 7 e 24 horas pós-dosagem de 3 animais/ponto do tempo. As amostras de sangue foram colocadas em tubos contendo EDTA(K_3) como anticoagulante e centrifugadas a 4 °C por 10 min a 2.700 rpm. O plasma resultante foi separado e transferido para 2 tubos de polipropileno, congelado imediatamente sobre gelo seco e mantido em um congelador ajustado para manter -80 °C até análise.

Análise de plasma

[123] As concentrações plasmáticas de EM-9150 e seus metabólitos EM-9156 e EM-9260 foram determinadas usando um ensaio de cromatografia líquida validada por GLP com detecção espectrométrica de massa (LC-MS/MS). As concentrações plasmáticas para cada composto versus tempo

foram colocadas em gráfico (Figura 5) e foram usadas para calcular a área sob a curva de concentração plasmática de 0 a 24 horas pós-dose [AUC($_{0\text{-}24\ horas}$)]. Os valores de AUC($_{0\text{-}24h}$) foram calculados usando um método trapezoidal linear.

Experimento 2

Animais

[124] Machos de ratos Sprague-Dawley castrados (Crl:CD(SD)Br) pesando 275-375 g foram usados para estudos farmacocinéticos. Os animais ficaram em jejum (acesso somente à água) desde em torno das horas da tarde antes do dia de dosagem.

Dosagem e coleta de sangue

[125] EM-9150 foi administrado oralmente por engorda forçada (pela manhã) em uma dose de 0,5 mg/animal (1,0 mL/animal; 3 animais/composto). EM-9150 foi dissolvido em dimetilsulfoxido (DMSO, concentração final de 10%) e administrado como uma solução/suspensão em NaCl 0,9%-gelatina 1%). Amostras de sangue (aproximadamente 0,5 mL/ponto do tempo) foram coletadas por punção da veia jugula em animais sob anestesia com isofluorano em 1, 2, 3, 4, 7 e 24 h pós-dosagem. As amostras de sangue foram colocadas em tubos contendo EDTA(K_3) como anticoagulante e centrifugadas a 4 °C por 10 min a 1.700-2.400 g. O plasma resultante foi congelado em gelo seco e mantido a -80 °C aguardando análise. Após a coleta de sangue 7 horas pós-dosagem, a próstata ventral e os músculos bulbocavernosos foram coletados de um rato por grupo para determinação da concentração intraprostática e intramuscular de EM-9150 e seu metabólito EM-9156. Próstatas e músculos bulbocavernosos foram congelados em nitrogênio líquido e

mantidos a -80 °C até serem usados. Um tampão e uma solução de etanol-acetona foram adicionados ao tecido e homogeneizados com um Polytron. O sobrenadante foi coletado, evaporado até a secura e reconstituído em tampão.

Análises de plasma

[126] As concentrações plasmáticas de EM-9150 e seu metabólito EM-9156 foram determinadas usando ensaio de cromatografia líquida com detecção espectrométrica de massa (LC-MS/MS). A concentração plasmática de cada composto versus tempo foi usada para calcular a área sob a curva de concentração plasmática de 0 a 24 horas pós-dose [$AUC_{(0-24h)}$]. Os valores de $AUC_{(0-24h)}$ foram calculados usando um método trapezoidal linear. As concentrações intraprostáticas e intramusculares dos compostos também foram determinadas por LC-MS/MS.

D - Atividade antiandrogênica/androgênica sistêmica em ratos-machos imaturos orquidectomizados

Animais

[127] Ratos-machos imaturos (Crl:CD(SD)Br) com 22 a 24 dias de idade pesando 60-80 g no início do tratamento foram obtidos de Charles-River, Inc. (St-Constant, Quebec, Canadá) e abrigados até 5 por gaiola em caixas plásticas em um ambiente com temperatura (23 ± 1 °C)- e luz (12 h de luz/dia, luzes ligadas às 7:15 h) controlados. Os ratos foram alimentados com ração para roedores e água corrente *ad libitum*. Os compostos foram testados em ratos castrados suplementados (atividade antagonista) ou não (atividade agonista) com um androgênio. No dia seguinte à sua chegada, os animais designados foram orquidectomizados (CX) sob anestesia com isofluorano (Dia do estudo 1) pela via

escrotal e foram então randomicamente distribuídos em grupos de 3 a 5 animais. No momento da orquidectomia, um implante de silastic de diidrotestosterona (DHT; 1 cm de comprimento de DHT pura em tubo de silastic que possui diâmetro interno e externo de 1,981 e 3,175 milímetros (0,078 e 0,125 inches), respectivamente) foi inserido por via subcutânea na área dorsal de animais designados à avaliação da atividade antiandrogênica. No caso experimentos de animal intacto, a orquidectomia e a instalação do implante de silastic são omitidos.

Tratamentos

[128] Os compostos testados foram administrados oralmente uma vez ao dia por 7 dias do Dia do estudo 2 ao Dia do estudo 8 em doses que geralmente variam de 0,1 e 0,5 mg/animal. Os compostos foram solubilizados em dimetilsulfoxido (DMSO, concentração final de 10%) e foram administrados como uma solução/suspensão em NaCl 0,9%-gelatina 1% ou foram administrados como suspensões em metilcelulose aquosa 0,4%. Os animais dos grupos de controle receberam o veículo correspondente isoladamente durante o período de 7 dias. Alguns animais foram tratados com o antiandrogênio Flutamida ou Casodex como referência. Os animais sob anestesia com isofluorano foram mortos por deslocamento cervical no Dia 9 do estudo, aproximadamente 24 horas após a última dosagem. A próstata ventral, vesículas seminais e músculos bulbocavernosos foram rapidamente dissecados e pesados.

Cálculos

[129] Para atividade antagonista, a porcentagem de inibição é calculada usando a seguinte fórmula:

% de inibição = 100 - [[W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT de controle) - W (CX de controle)] x 100]

[130] Para atividade agonista, a porcentagem de estimulação versus DHT é calculada pela seguinte fórmula:

% estimulação = [W (composto) - W (CX de controle) / W (DHT de controle) - W (CX de controle)] x 100

[131] Para cálculos com animais intactos, DHT de controle é substituído por intacto de controle e o % de estimulação é subtraído por 100%.

[132] W é o peso da próstata, vesículas seminais ou músculos bulbocavernosos.

DISCUSSÃO

[133] Uma série de compostos não esteroidais, com um arcabouço de aril-hidantoína ou ariltio-hidantoína que possui uma cadeia lateral contendo uma fenilpiridina ou quinolina ou isoquinolina capaz de modificar a interação do arcabouço não esteroidal com o receptor de androgênio, foi sintetizada. Como observado nas Tabelas 1 a 5 e nas Figuras 1 e 2, esses compostos exibem afinidades para o receptor de androgênio humano (e receptor de androgênio de rato) com uma Afinidade de Ligação Relativa (RBA) que varia do valor modesto de cerca de 0,1% até um valor elevado de 3.310%) (para EM-8851), comparado com um valor de 100% para R1881, um androgênio sintético bem conhecido e resistente ao metabolismo que possui uma afinidade para o receptor de androgênio humano similar à DHT (diidrotestosterona), o androgênio natural mais potente. As RBAs relatadas desses novos compostos são maiores do que as referências de antiandrogênio, especificamente hidroxiflutamida e bicalutamida (0,21% e 0,3%)). Por exemplo, os valores da

RBA de alguns de nossos antiandrogênios preferidos, especificamente EM-9150 (74 ± 19%), EM-9198 (22%), EM-9204 (22%) e EM-9205 (17,9%), são 352, 105, 105 e 85 vezes maiores do que o valor da RBA de hidroxiflutamida, respectivamente. Além disso, os valores da RBA de alguns de nossos SARMs preferidos, especificamente EM-9251 (253%), EM-9253 (125%), EM-9290 (197%) e EM-9309 (157%), são 1.200, 595, 938 e 748 vezes maiores do que o valor da RBA de hidroxiflutamida, respectivamente. O efeito da variação de alguns substituintes sobre a afinidade ao receptor de androgênio foi discutido previamente no parágrafo [0070].

Antiandrogênios da invenção

[134] Todos os antiandrogênios da invenção exibem uma atividade antiandrogênica potente e pura em células de carcinoma mamário de camundongo Shionogi, bem como *in vivo* no peso da próstata e vesícula seminal no rato. Esses compostos revertem a proliferação celular induzida por 0,3 nM de DHT com valores da IC_{50} que variam de 2,6 nM (EM-9028) a 126 nM, enquanto a IC_{50} de hidroxiflutamida e bicalutamida são 67 ± 2 nM e 190 ± 36 nM, respectivamente (Tabelas 1, 2, 3 e 5, e Figura 3). Dessa forma, os valores da IC_{50} de alguns dos antiandrogênios preferidos, especificamente EM-9150 (13 ± 3 nM), EM-9198 (5,3 nM), EM-9204 (7,0 nM) e EM-9205 (14,8 nM), são 5,2, 6,4, 4,8 e 2,3 vezes maiores do que o valor da IC_{50} de hidroxiflutamida, quando comparados no mesmo experimento.

[135] Os antiandrogênios da invenção mais ativos na proliferação induzida por DHT de células Shionogi, especificamente EM-8900, EM-9025, EM-9028, EM-9039 e EM-9043 (IC_{50} = 2,6 a 4,3 nM), são aproximadamente 7 a 22 vezes

mais potentes do que hidroxiflutamida. O mais importante, nenhum desses compostos possui nenhuma atividade sobre o nível basal da proliferação de células Shionogi indicando, dessa forma, sua atividade antiandrogênica pura.

[136] Os antiandrogênios da invenção exibem uma inibição potente dos níveis de antígeno prostático específico (PSA) medidos em meio de cultura após um período de incubação de 72 horas com células de câncer de próstata humano LNCaP (Tabela 1 e Figura 4). Por exemplo, EM-9150 é 10 vezes mais potente do que bicalutamida no bloqueio da secreção de PSA estimulada por R1881, além de ausência de estimulação a 10^{-7} M sobre o nível basal (Figura 4). Os mesmos resultados são observados com EM-9156 e outros compostos.

[137] Esses compostos exibem uma biodisponibilidade oral boa a excelente (Figura 5). O metabolismo desses compostos foi discutido nos parágrafos [0046], [0071] e [0072]. Por exemplo, de interesse importante são os achados 7 h após dosagem oral com 0,5 mg de EM-9150/rato de concentrações plasmáticas, intraprostáticas e intramusculares de EM-9150 medidas a 0,9 ng/mL, 2,9 ng/g e 1,2 ng/g, respectivamente, e EM-9156, um de seus metabólitos ativos, medidas a 22,3 ng/mL, 19,3 ng/g e 12,7 ng/g, respectivamente. Esse experimento confirma que ambos os compostos alcançam tecidos-alvo. A concentração de EM-9150 na próstata de rato é aproximadamente 3 vezes maior do que no plasma, em comparação com EM-9156, em que ambas as concentrações são similares, mas maiores do que EM-9150. Essa observação é muito importante pelo fato de que o metabólito principal, EM-9260, que representa

aproximadamente 90% da exposição plasmática de EM-9150, não se liga bem ao receptor de androgênio (RBA = aproximadamente 0,1%), ao contrário de EM-9150 e EM-9156, dos quais foram observadas afinidades muito boas (RBA = 74 ± 19% e 17 ± 4%, respectivamente) (Tabela 2, Figura 5). Além disso, esses três compostos antiandrogênicos são ativos *in vitro* e *in vivo*.

[138] O interesse principal desses compostos é que eles exibem uma atividade antiandrogênica potente e pura *in vivo* em ratos-machos. Como observado nas Tabelas 1, 2, 3 e 5 e na Figura 6, em ratos-machos imaturos orquidectomizados que abrigam implantes de DHT, a administração oral diária de 0,5 mg/rato desses compostos reverteu por 32-71% e 44-96% o efeito estimulante de DHT sobre o peso da próstata ventral e vesícula seminal, respectivamente, enquanto a mesma dose de flutamida (0,5 mg/rato) é necessária para obter inibições comparáveis (48% e 83% de inibições sobre o peso da próstata e vesícula seminal, respectivamente). Na dose de 0,5 mg/rato, as inibições obtidas por alguns dos antiandrogênios preferidos, especificamente EM-9150, EM-9198, EM-9204 e EM-9205, sobre o peso estimulado por DHT são de 55%, 52% 62% e 65% na próstata ventral, e 92%, 90%, 91% e 87% na vesícula seminal, respectivamente (Tabela 3). A Figura 6 mostra o efeito do tratamento diário por 7 dias com doses crescentes de flutamida (FLU), bicalutamida e EM-9150 sobre o peso da próstata ventral em ratos-machos imaturos castrados (CX) que abrigam um implante de DHT. Esses compostos possuem atividades similares, mas bicalutamida parece alcançar um platô em doses maiores, enquanto isso não ocorre com EM-9150. Os antiandrogênios

descritos na invenção também inibem o peso de músculos bulbocavernosos no modelo em rato com implantes de DHT.

[139] Curiosamente, a administração oral diária desses compostos a ratos imaturos orquidectomizados não possui efeito estimulante sobre o peso da próstata ventral e vesícula seminal, incluindo o peso do músculo bulbocavernoso mostrando, dessa forma, que esses compostos exercem uma atividade antiandrogênica pura, sem nenhuma atividade androgênica intrínseca (Tabelas 3 e 5, e Figura 7).

[140] Os presentes dados mostram que os antiandrogênios não esteroidais descritos na invenção são mais potentes sobre parâmetros sensíveis ao androgênio do que os antiandrogênios disponíveis atualmente indicando, dessa forma, que esses compostos devem ser desenvolvidos como antiandrogênios sistêmicos para o tratamento de doenças androgênio-dependentes, especialmente câncer de próstata.

[141] Na medida em que EM-9150 e EM-9156 são 10 vezes mais potentes do que bicalutamida no bloqueio do efeito estimulante do androgênio R1881 sobre a secreção de PSA em células humanas LNCaP e atividade similar *in vivo* em rato, além da ausência de efeito agonista, os presentes dados sugerem que, considerando metabolismo similar em homens e ratos, EM-9150 e EM-9156 poderiam ser 10 vezes mais potentes do que bicalutamida para o tratamento de homens com câncer de próstata.

SARMs da invenção

[142] Como mostrado nas Tabelas 2, 4 e 5, os SARMs da invenção possuem normalmente uma atividade androgênica/antiandrogênica mista sobre a proliferação de

células Shionogi. Os valores da IC_{50} de alguns dos SARMs preferidos, especificamente EM-9251 (67,7 nM), EM-9253 (29,9 nM), EM-9290 (64,8 nM) e EM-9309 (66,9 nM) são similares ao valor da IC_{50} de hidroxiflutamida (67 ± 2 nM), mas com uma estimulação a 10^{-7} M sobre níveis basais, exceto EM-9253 (38%, 25% e 13%, respectivamente).

[143] Em modelos animais, a próstata é um parâmetro bem reconhecido de atividade androgênica, enquanto os músculos bulbocavernosos sensíveis ao androgênio, que estão localizados ao lado do músculo elevador do ânus (Poortmans e Wyndaele; 1998), são uma ferramenta valiosa para avaliar a atividade anabólica. Como mostrado nas Tabelas 2, 4 e 5, e na Figura 8, os SARMs da invenção demonstraram atividade androgênica/antiandrogênica mista nos modelos em rato imaturo. Na verdade, esses compostos possuem um efeito estimulante ligeiro a moderado sobre a próstata e vesículas seminais em ratos CX, enquanto um efeito androgênico forte é observado nos músculos. Por outro lado, esses compostos revertem a estimulação induzida por DHT da próstata, mas nenhum desses compostos exerce uma atividade antiandrogênica no músculo (vesículas seminais exibem resultados variáveis nesse modelo (inibição, estimulação ou nenhum efeito)). Além disso, no modelo em rato intacto, observamos, em alguns casos (ou seja, EM-9251), uma inibição nítida da próstata e vesículas seminais, mas sempre uma estimulação do músculo. Dessa forma, EM-9251 inibe próstata e vesículas seminais de ratos intactos de 25 ± 4% e 35 ± 7%, respectivamente, enquanto estimula os músculos bulbocavernosos de 77 ± 6% (Figura 8).

[144] Na dose de 0,1 mg/rato, as maiores estimulações

obtidas pelos SARMs da invenção, especificamente EM-8664, EM-8730, EM-8796, EM-8887 e EM-8977, são 177%, 178% 168%, 214% e 194% sobre músculos bulbocavernosos, respectivamente (Tabelas 4 e 5). Na mesma dose, as estimulações obtidas por alguns de nossos SARMs preferidos, especificamente EM-9251, EM-9253, EM-9290 e EM-9309, são 119 ± 24, 114 ± 18, 88 ± 2 e 107 ± 9, respectivamente (Tabela 4). Na Tabela 4, verificamos que derivados de tio-hidantoína possuem estimulação maior dos músculos bulbocavernosos do que os derivados de hidantoína. Por outro lado, os derivados de tio-hidantoína possuem uma estimulação (ou inativam) das vesículas seminais na reversão da estimulação induzida por DHT das vesículas seminais de ratos, em comparação com derivados de hidantoína, nos quais são observadas inibições (Tabela 4, coluna 5). Subclasses de SARMs são previstas.

[145] Na coluna 6 das Tabelas 2, 4 e 5, os valores negativos da porcentagem de inibição de músculos bulbocavernosos são uma prova adicional da estimulação de músculos bulbocavernosos de compostos de SARM observada na coluna 9.

[146] Um dos interesses principais desses SARMs é que eles exibem alguma atividade antiandrogênica potente *in vivo* em ratos-machos, mas com alguma atividade agonista. Como observado nas Tabelas 2, 4 e 5 em ratos-machos imaturos orquidectomizados que abrigam implantes de DHT, a administração oral diária de 0,5 mg/rato desses compostos reverteu por 0-61% o efeito estimulante de DHT sobre o peso da próstata ventral, enquanto a mesma dose de flutamida (0,5 mg/rato) é necessária para obter inibições comparáveis nos melhores casos (48% de inibição na próstata). Na dose

de 0,5 mg/rato, as inibições obtidas por alguns dos SARMs preferidos, especificamente EM-9251, EM-9253 e EM-9290, são 45%, 30% e 41% no peso da próstata ventral estimulado por DHT (Tabelas 2 e 4).

[147] Com as atividades indicadas acima, os SARMs da invenção são úteis no tratamento e prevenção da hiperplasia prostática benigna e na prevenção do câncer de próstata. Isso também poderia ser útil para evitar a estimulação da próstata e vesículas seminais para tratar sarcopenia e outras doenças/problemas médicos que necessitam de atividade androgênica: hipogonadismo masculino, perda de libido, disfunção erétil e disfunção sexual feminina, como indicada pelo aumento na densidade de nervos vaginais em Pelletier *e cols.* 2012 e 2013.

Exemplos de síntese de inibidores preferidos

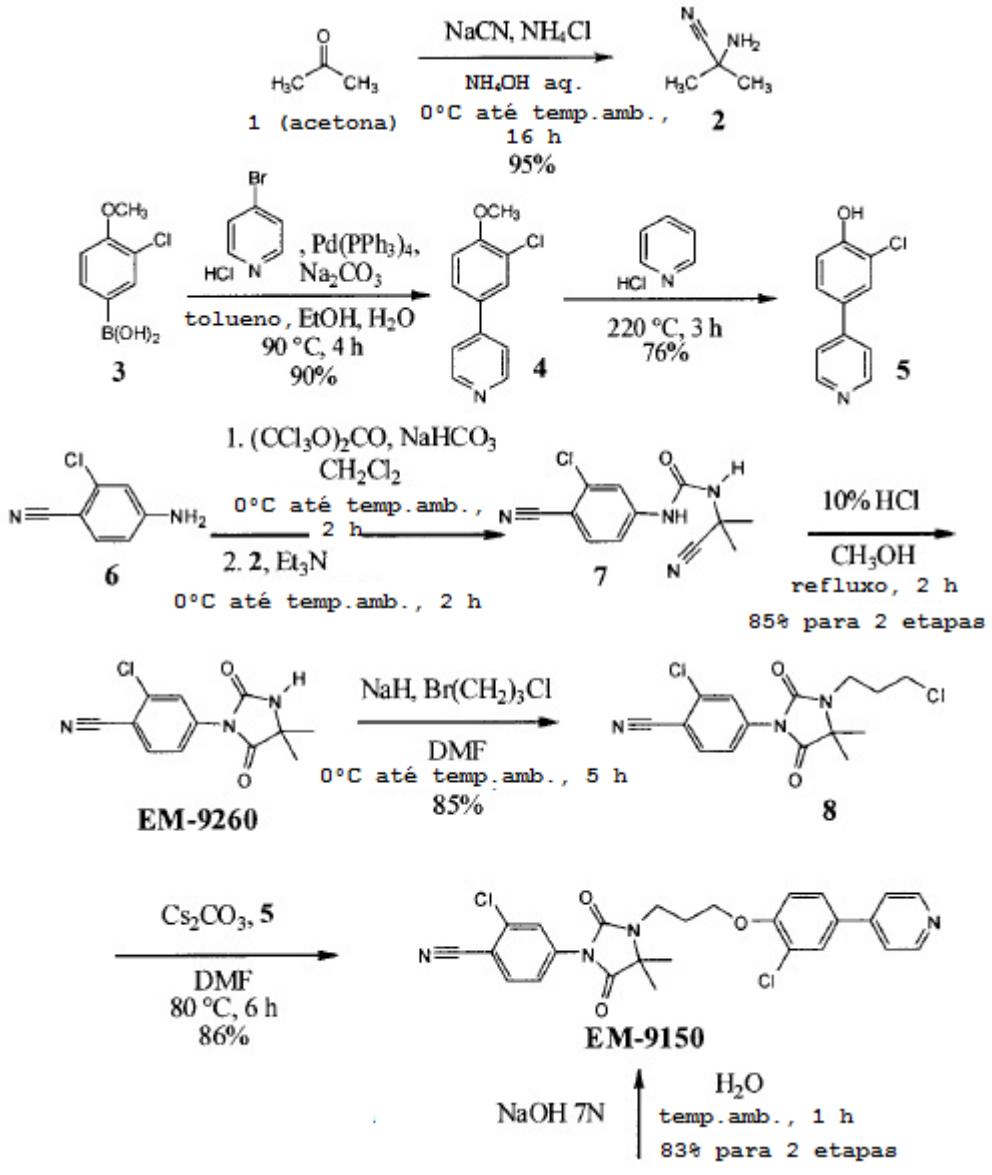
[148] Espectros de RNM de prótons foram registrados em um instrumento Bruker Avance 400 MHz. As seguintes abreviações foram usadas: s, singleto; d, dupleto; dd, dupleto de dupletos; t, tripleto; q, quadrupleto; p, penteto; b, amplo; e m, multipleto. Os deslocamentos químicos (d) foram referenciados com clorofórmio (7,26 ppm para ^{1}H), acetona (2,05 ppm para ^{1}H) ou metanol (3,33 ppm para ^{1}H) e foram expressos em ppm. Cromatografia de camada delgada (TLC) foi realizada em placas Kieselgel 60F254 de 0,25 mm (E. Merck, Darmstadt, FRG). Para cromatografia instantânea, Merck-Kieselgel 60 (trama 230-400 A.S.T.M.) foi usado. A menos que observado de forma diferente, materiais de partida e reagentes foram obtidos comercialmente e foram usados como tal ou purificados por meios padronizados. Todos os solventes e reagentes

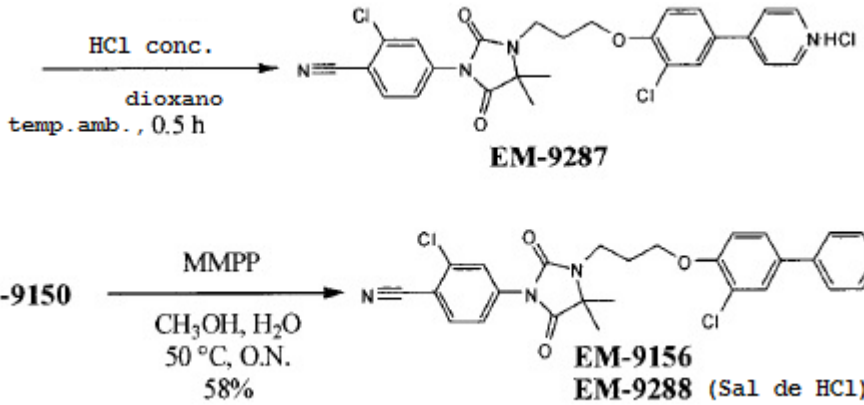
purificados e secos foram armazenados sob argônio. Reações anidras foram realizadas sob uma atmosfera inerte, o conjunto montado e resfriado sob argônio. As soluções orgânicas foram normalmente secas sobre sulfato de sódio, evaporadas em um evaporador rotatório e sob pressão reduzida. Materiais de partida e reagentes eram disponíveis principalmente por Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, Wisconsin).

Exemplo 1

Síntese de EM-9150 e derivados

Esquema 2





[149] Uma solução de cianeto de sódio (30,7 g, 0,62 mol) e cloreto de amônio (39,5 g, 0,74 mol) em solução aquosa de hidróxido de amônio 28% (240 mL, 1,7 mol) foi agitada com um agitador mecânico, resfriada até 0 °C, lentamente tratada com acetona (**1**) (36,8 mL, 0,50 mol) e agitada de um dia para o outro após remoção do banho de água gelada. Uma mistura de reação foi extraída com diclorometano (3 x 300 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada *in vacuo* para gerar o composto **2** como um líquido transparente (40 g, 95%). ^{1}H-RNM (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 6H, 2 Me), 1,64 (bs, 2H, NH_2).

Preparação de composto 4

[150] Uma mistura de cloridrato de 4-bromopiridina (52,8 g, 0,27 mol) e ácido 3-cloro-4-metoxifenilborônico (**3**) (60,8 g, 0,33 mol) em tolueno-etanol-água (2:2:1, 675 mL) foi depurada com argônio por 15 min, lentamente tratada com carbonato de sódio (115 g, 1,08 mol), depurada com argônio por um período adicional de 10 min, tratada com tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) (7,87 g, 6,81 mmol), e aquecida a 90 °C por 4 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, evaporada (tolueno e etanol), diluída com água (1,1 litro), acidificada com HCl

concentrado até pH 1, e filtrada em um funil de Buchner. O filtrado foi neutralizado com péletes de hidróxido de sódio, seguido por carbonato de sódio até pH 7. A suspensão foi filtrada em um funil de Buchner, e o sólido obtido **4** foi seco de um dia para o outro e usado na etapa seguinte sem purificação adicional (53,9 g, 90%).

Preparação de composto 5

[151] Uma mistura de composto **4** (53,9 g, 0,25 mol) e cloridrato de piridina (280 g, 2,4 mol) foi aquecida até 220 °C por 3 h, resfriada até a temperatura ambiente, derramada em água (1,2 litro), neutralizada com carbonato de sódio até pH 7, e filtrada em um funil de Buchner. O sólido obtido **5** foi seco de um dia para o outro sem purificação adicional (38,3 g, 76%). ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 7,15 (d, 1H, Ar), 7,65 (m, 3H, Ar e Pir), 7,8 (s, 1H, Ar), 8,6 (d, 2H, Pir), 9,2 (bs, 1H, OH).

Preparação de EM-9260

[152] Sob uma atmosfera de argônio, uma solução de trifosgeno (8,31 g, 28 mmol) em diclorometano (700 mL) foi resfriada até 0 °C, tratada com bicarbonato de sódio (33,6 g, 400 mmol) e 4-amino-2-clorobenzonitrila (**6**) (12,2 g, 80 mmol) por porções e agitada com um agitador mecânico por 15 min e 2 h após remoção do banho de água gelada. A mistura de reação que contém o derivado de isocianato bruto foi resfriada até 0 °C, lentamente tratada com trietilamina (25,7 mL, 184 mmol) e 2-amino-2-metilpropionitrila (**2**) (7,4 mL, 80 mmol) e agitada por 2 h após remoção do banho de água gelada. A mistura de reação foi filtrada em um funil de Buchner e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O intermediário de uréia bruto **7** foi dissolvido em metanol

(200 mL). A solução foi agitada com um agitador mecânico, tratada com uma solução aquosa de ácido clorídrico 10% até que o pH 1 fosse obtido, e refluída por 2 h. A mistura de reação foi sucessivamente resfriada até a temperatura ambiente e com um banho de água gelada, e tratada com água gelada (250 mL). A suspensão foi filtrada, e depois o filtrado foi extraído com diclorometano (2 x 300 mL). A camada orgânica combinada foi evaporada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em metanol (100 mL), e a solução obtida foi tratada com água gelada (125 mL) e filtrada. Os sólidos combinados foram secos de um dia para o outro e diluídos em diclorometano (850 mL). A suspensão foi agitada com um agitador mecânico por 2 h e filtrada, e o filtrado foi evaporado *in vacuo* para gerar o **EM-9260** desejado (18,0 g, 85%). ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,53 (s, 6H, 2 Me), 7,74 (bs, 1H, NH), 7,81 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,00 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar).

Preparação de composto 8

[153] Sob uma atmosfera de argônio, uma suspensão de hidreto de sódio (2,27 g, 0,095 mol, enxaguado com hexanos) em N,N-dimetilformamida anidra (45 mL) foi resfriada a 0 °C e lentamente tratada com 3-bromo-1-cloropropano (4,9 mL, 0,049 mol) e com uma solução de **EM-9260** (10,0 g, 0,038 mol) em N,N-dimetilformamida anidra (30 mL). A mistura de reação foi agitada por 5 h e gradualmente aquecida até a temperatura ambiente durante esse período. A seguir, a mistura de reação foi derramada em água gelada (300 mL) e filtrada em um funil de Buchner. O sólido obtido **8** foi seco de um dia para o outro e usado na etapa seguinte sem purificação adicional (11,0 g, 85%). ^{1}H-RNM (400 MHz,

acetona-d_6) δ: 1,6 (s, 6H, 2 Me), 2,2 (m, 2H, CH_2), 3,5 (t, 2H, CH_2Cl), 3,7 (t, 2H, CH_2N), 7,8 (d, 1H, AT), 7,9 (s, 1H, Ar), 8,0 (d, 1H, Ar).

Preparação de EM-9150

[154] Uma mistura de composto **8** (55,0 g, 0,16 mol) e composto 5 (36,4 g, 0,18 mol) em N,N-dimetilformamida anidra (325 mL) foi tratada com carbonato de césio (68,5 g, 0,21 mol) e aquecida a 80 °C por 6 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com acetona (1 litro), derramada em água gelada (2 litros), e filtrada em um funil de Buchner. O sólido ligeiramente laranja obtido **EM-9150** foi seco de um dia para o outro sem purificação adicional (70,6 g, 86%). ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,32 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH_2), 3,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2N), 4,35 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH_2O), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,76 (dd, *J* = 2,3 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,79 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,97 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

Purificação de EM-9150

[155] Uma solução de **EM-9150** (100,7 g, 0,198 mol) em 1,4-dioxano (1,5 litro) que foi ligeiramente aquecida para dissolução completa foi lentamente tratada com ácido clorídrico concentrado (14,75 M) (14,8 mL, 0,218 mol). A mistura de reação foi agitada por 0,5 h e filtrada. O **EM-9287** obtido como um sólido ligeiramente bege foi seco. ^{1}H-RNM (400 MHz, metanol-d_4) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,33 (p, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH_2), 3,72 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH_2N), 4,41 (t, *J* = 55 Hz, 2H, CH_2O), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar),

7,70 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 8,01 (dd, *J* = 2,4 e 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar), 8,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, Pir), 8,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, Pir). O **EM-9287** bruto foi suspenso em água (1,5 litro) e tratado com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 7 N (31 mL, 0,22 mol). A mistura de reação foi agitada por 1 h e filtrada. O **EM-9150** obtido como um sólido ligeiramente amarelo foi seco para gerar 83,7 g (83%) e ainda purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, 4 separações em torno de 20 g, acetona 30-80% em diclorometano) para gerar 83,0 g de **EM-9150** puro (pureza química de 99,3% por HPLC).

Preparação de EM-9156 e EM-9288

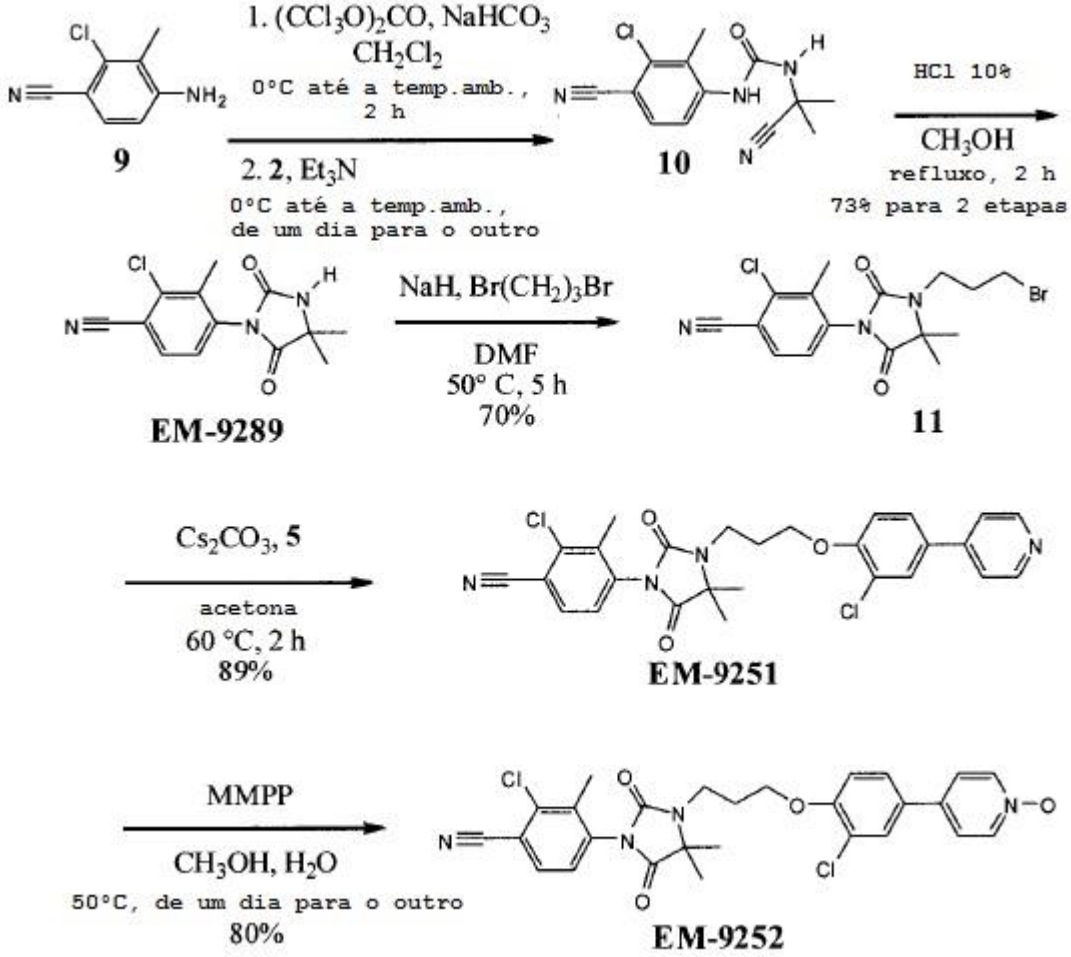
[156] A uma suspensão de **EM-9150** (550 mg, 1,08 mmol) em metanol-água/5:2 (20 mL) foi adicionado monoperoxiftalato de magnésio (MMPP) (1,33 g, 2,7 mmol). A solução foi aquecida a 50 °C de um dia para o outro. Após término da reação (TLC), a mistura foi diluída com bicarbonato de sódio saturado aquoso e extraída com diclorometano (3 x). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-diclorometano 20%) para gerar 332 mg (58%) de **EM-9156**. ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,59 (s, 6H, 2 Me), 2,31 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH_2), 3,70 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2N), 4,34 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH_2O), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,71 (m, 3H, Ar e Pir), 7,78 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,97 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pir). **EM-9288**, o sal de cloridrato de **EM-9156**, foi

preparado por utilização do procedimento descrito para **EM-9287**. ^{1}H-RNM (400 MHz, metanol-d_4) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,32 (p, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH_2), 3,72 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH_2N), 4,38 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, CH_2O), 7,31 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,70 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,75 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,88 (m, 2H, Ar), 7,99 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Ar), 8,16 (bs, 2H, Pir), 8,71 (bs, 2H, Pir).

Exemplo 2

Síntese de EM-9251 e derivados

Esquema 3



Preparação de EM-9289

[157] Sob uma atmosfera de argônio, uma solução de trifosgeno (2,08 g, 7,01 mmol) em diclorometano (200 mL) foi resfriada até 0 °C, tratada com bicarbonato de sódio

(8,5 g, 100 mmol) e 3-cloro-4-ciano-2-metilanilina (**9**) (obtida pelo procedimento descrito em Li, J.J. *e cols.*, *J. Med. Chem.*, 2007, 50 (13), 3.015-3.025, informação de suporte, páginas S2 e S3) (3,33 g, 20 mmol) por porções e agitada por 15 min e 2 h após remoção do banho de água gelada. A mistura de reação que contém o derivado de isocianato bruto foi resfriada até 0 °C, lentamente tratada com trietilamina (6,2 mL, 44 mmol) e 2-amino-2-metilpropionitrila (**2**) (1,9 mL, 21 mmol) e agitada de um dia para o outro após remoção do banho de água gelada. A mistura de reação foi filtrada em um funil de Buchner e o filtrado foi evaporado a vácuo. O intermediário de uréia bruto **10** foi dissolvido em metanol (100 mL). A solução foi agitada, tratada com uma solução aquosa de ácido clorídrico 10% até que o pH 1 fosse obtido, e refluída por 4 h. A mistura de reação foi sucessivamente resfriada até a temperatura ambiente e com um banho de água gelada, e tratada com água gelada (200 mL). A suspensão foi filtrada, e depois o filtrado foi extraído com diclorometano (3 x 150 mL). A camada orgânica combinada foi evaporada *in vacuo*. Os sólidos foram combinados para gerar o **EM-9289** desejado (4,04 g, 73%). ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,55 (s, 3H, Me), 1,56 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,70 (bs, 1H, NH), 7,88 (dd, *J* = 0,4 e 8,3 Hz, 1H, Ar).

Preparação de composto 11

[158] Sob uma atmosfera de argônio, uma suspensão de hidreto de sódio (60% dispersa em óleo mineral, 75 mg, 1,9 mmol) e **EM-9289** (420 mg, 1,5 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (9 mL) foi agitada por 30 min e lentamente tratada

com 1,3-dibromopropano (0,75 mL, 7,4 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 5 h. A seguir, a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com água (50 mL) e extraída com éter (4 x 25 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-hexanos 0-100%) para gerar 400 mg (70%) de composto **11**.

Preparação de EM-9251

[159] Uma mistura de composto **11** (100 mg, 0,25 mmol) e composto **5** (70 mg, 0,34 mmol) em acetona (3 mL) foi tratada com carbonato de césio (148 mg, 0,46 mmol) e aquecida a 60 °C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e filtrada em Celite™. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo (solubilizado em diclorometano) foi filtrado em sílica gel. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-diclorometano 20%) para gerar 116 mg (89%) de **EM-9251**. ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,61 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,32 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH_2), 3,69 (dt, *J* = 1,9 e 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,32 (dt, *J* = 1,2 e 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,76 (dd, *J* = 2,3 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,85 (dd, *J* = 0,4 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

Preparação de EM-9252

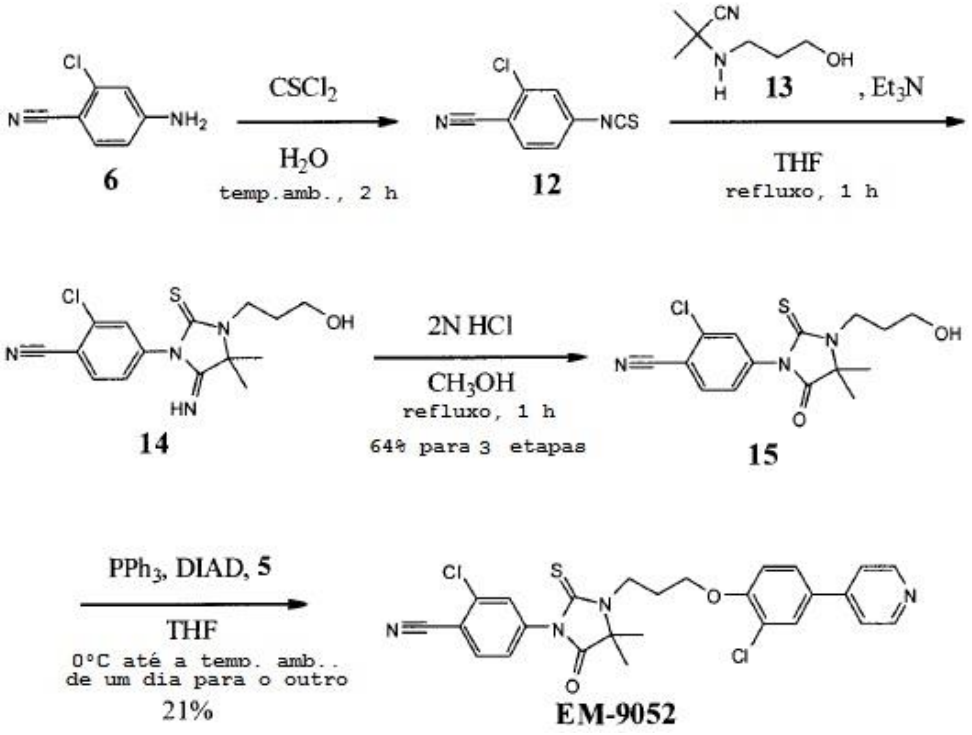
[160] **EM-9252** foi preparado partindo de **EM-9251** por utilização do procedimento descrito para **EM-9156**, exceto

que as extrações foram feitas com acetato de etila ao invés de diclorometano. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, metanol-diclorometano 5%) para gerar 48 mg (80%) de **EM-9252.** ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,31 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 3,69 (dt, *J* = 1,8 e 7,0 Hz, 2H, CH_2N), 4,32 (dt, *J* = 1,3 e 5,9 Hz, 2H, CH_2O), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pir), 7,72 (dd, *J* = 2,5 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar), 7,86 (dd, *J* = 0,4 e 75 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pir).

Exemplo 3

Síntese de EM-9052

Esquema 4



Preparação de composto 12

[161] Uma suspensão de 3-cloro-4-cianoanilina (**6**) (1,12

g, 7,3 mmol) em água (15 mL) foi lentamente tratada com tiofosgeno (0,84 mL, 11 mmol) e agitada por 2 h. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com diclorometano (3 x). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O isotiocianato bruto **12** foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de composto 14

[162] Uma solução de isotiocianato 12 (1,43 g, 7,3 mmol), 2-(3-hidroxi-propilamino)-2-metil-propionitrila (**13**) (obtida pelo procedimento descrito em WO 2006/133567, página 58) e trietilamina (0,1 mL, 0,7 mmol) em tetrahidrofurano anidro (35 mL) foi refluída por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O álcool bruto **14** foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de composto 15

[163] Uma solução de álcool **14** (2,47 g, 7,3 mmol) em uma mistura de metanol e solução aquosa de ácido clorídrico 2 N em uma proporção de 1:1 (36 mL) foi refluída por 1 h. A seguir, a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano (3 x). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia (sistema Biotage, sílica gel, acetona-hexanos 20-30%) para gerar 1,58 g (64% para 3 etapas) de composto **15**.

Preparação de EM-9052

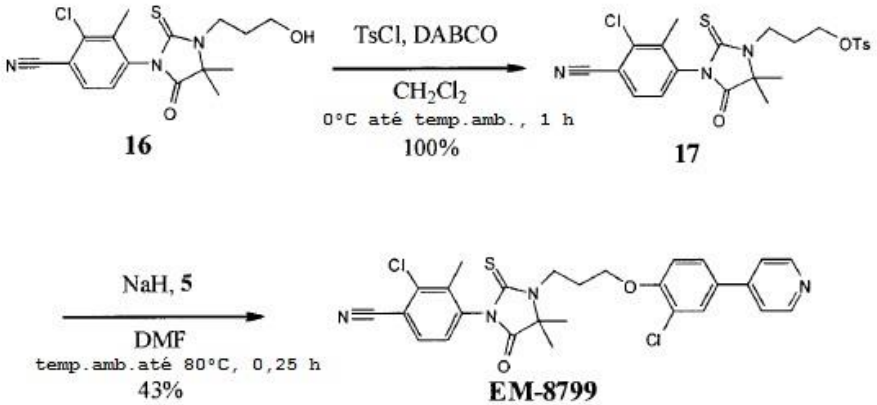
[164] Sob uma atmosfera de argônio, uma solução de álcool **15** (102 mg, 0,30 mmol), fenol **5** (60 mg, 0,29 mmol) e

trifenilfosfino (81 mg, 0,31 mmol) em tetrahidrofurano anidro (3 mL) foi resfriada até 0 °C e lentamente tratada com azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) (0,06 mL, 0,3 mmol). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro após remoção do banho de água gelada. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto (solubilizado em acetona) foi filtrado em sílica gel. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-hexanos 40%) para gerar 32 mg (21%) de **EM-9052.** ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,67 (s, 6H, 2 Me), 2,46 (m, 2H, CH_2), 4,08 (m, 2H, CH_2N), 4,36 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,66 (m, 3H, Ar e Pir), 7,77 (dd, *J* = 2,3 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,84 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

Exemplo 4

Síntese de EM-8799

Esquema 5



Preparação de composto 17

[165] Sob uma atmosfera de argônio, uma solução de composto **16** (obtido pelo mesmo procedimento que o composto **15** (exceto que metanol foi evaporado antes do

desenvolvimento sem diluição com água) em 24% de rendimento começando com 3-cloro-4-ciano-2-metilanilina (**9**) (obtida pelo procedimento descrito em Li, J.J. *e cols. J. Med. Chem.* 2007, 50 (13), 3.015-3.025, informação de suporte, páginas S2 e S3)) (89 mg, 0,25 mmol) em diclorometano (1 mL) foi resfriada até 0 °C, tratada com 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) (62 mg, 0,55 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonila (75 mg, 0,39 mmol) e agitada 1 h após remoção do banho de água gelada. A mistura de reação foi diluída com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com diclorometano (2 x). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O tosilato bruto **17** foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de EM-8799

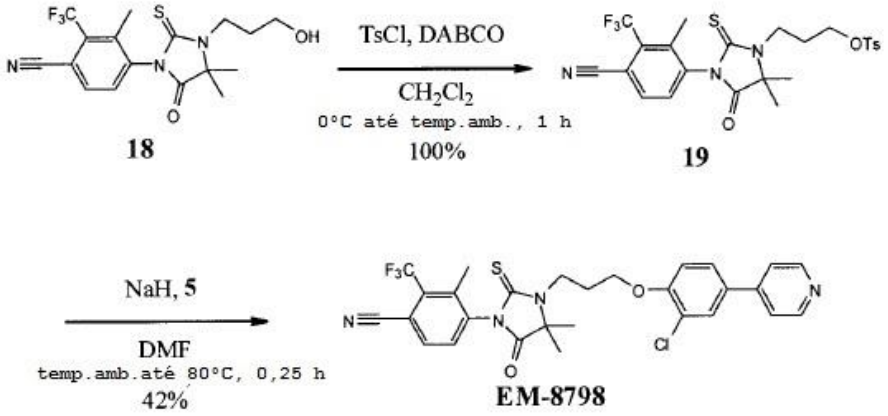
[166] Sob uma atmosfera de argônio, uma solução de fenol **5** (78 mg, 0,38 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) foi tratada com hidreto de sódio (60% dispersos em óleo mineral, 19 mg, 0,48 mmol), agitada por 30 min, tratada com uma solução de tosilato **17** (128 mg, 0,25 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) e aquecida a 80 °C por 15 min. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com éter e lavada com água (2 x). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto (solubilizado em diclorometano) foi filtrado em sílica gel. O composto bruto também foi purificado por duas cromatografias instantâneas (sílica gel, acetona-hexanos 30% e éter-diclorometano 20-50%) para gerar 58 mg (43%) de **EM-8799**. ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s,

3H, Me de grupo aromático), 2,47 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 4,07 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,66 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 7,77 (dd, *J* = 2,3 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, Pir).

Exemplo 5

Síntese de EM-8798

Esquema 6



Preparação de EM-8798

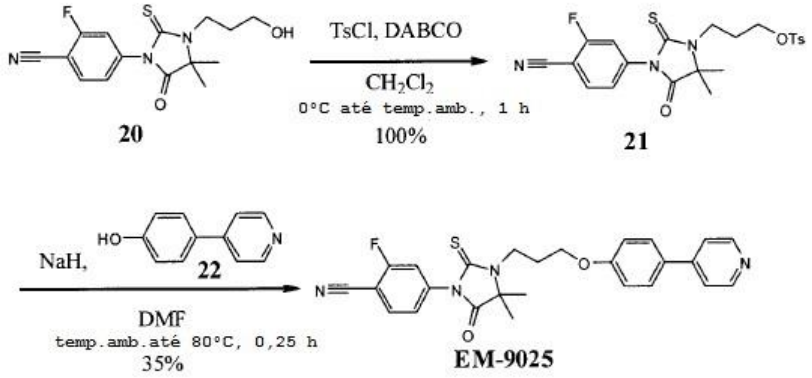
[167] **EM-8798** foi preparado pelo mesmo procedimento descrito para **EM-8799.** O Composto **19** foi obtido quantitativamente pelo mesmo procedimento que o composto **17,** começando com composto **18,** que foi preparado pelo procedimento descrito para o composto **15** (exceto que um bicarbonato de sódio saturado aquoso foi usado ao invés de água na diluição da mistura de reação) começando com 4-ciano-2-metil-3-trifluormetilanilina (obtida pelo procedimento descrito em US 2004/0181064, páginas 41-42) em 52% de rendimento. O **EM-8798** bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-hexanos 30%) para gerar 55 mg do composto desejado em 42% de rendimento. ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,71 (s, 6H, Me), 2,35 (d,

J = 2,1 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,48 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 4,09 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,66 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 7,77 (dd, *J* = 2,3 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, Ar), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

Exemplo 6

Síntese de EM-9025

Esquema 7



Preparação de EM-9025

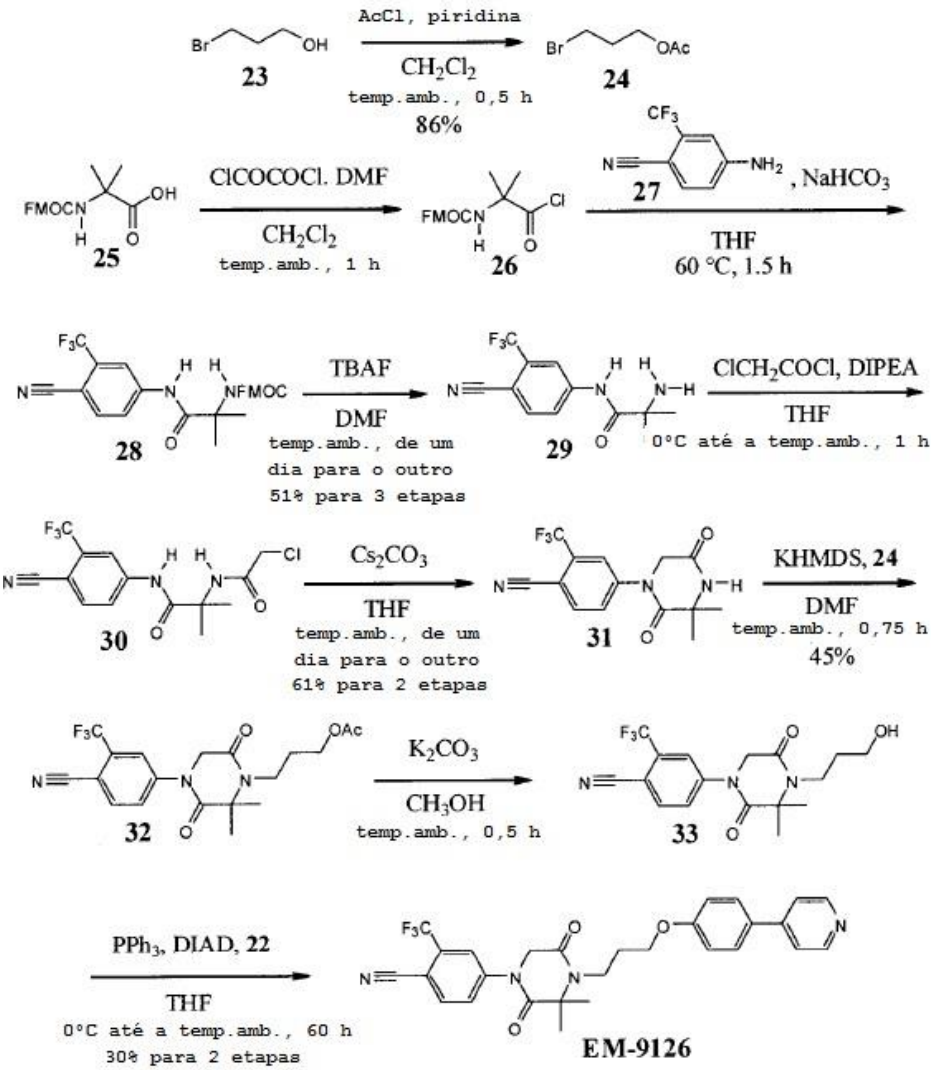
[168] **EM-9025** foi preparado pelo mesmo procedimento descrito para **EM-8799.** O Composto **21** foi obtido quantitativamente pelo mesmo procedimento que o composto **17**, começando com composto **20**, que foi preparado pelo procedimento descrito para o composto **15** (exceto que metanol foi evaporado antes do desenvolvimento sem diluição com água) começando com 4-ciano-3-fluoroanilina em 33% de rendimento. O Composto **22** foi obtido por um procedimento similar descrito em WO 2009/079412 (página 97) usando 1-bromo-4-(metoximetoxi)benzeno e ácido 4-piridinaborônico um 57% para 3 etapas. O **EM-9025** bruto (diclorometano foi usado ao invés de éter para a extração, e filtração em sílica gel foi omitida) foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-hexanos 40%) para gerar 46 mg do

composto desejado em 35% de rendimento. ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,65 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,24 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,55 (dd, *J* = 1,4 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 8,00 (dd, *J* = 7,4 e 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

Exemplo 7

Síntese de EM-9126

Esquema 8



Preparação de composto 24

[169] Uma solução de 3-bromopropanol (**23**) (2,0 g, 14

mmol) em diclorometano (50 mL) foi tratada com cloreto de acetila (1,2 mL, 17 mmol), agitada por 20 min, tratada com piridina (1,4 mL, 17 mmol) e agitada por 30 min. A mistura de reação foi diluída com éter, lavada água e um bicarbonato de sódio saturado aquoso, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O acetato bruto **24** (2,25 g, 86%) foi usado na etapa apropriada sem purificação adicional.

Preparação de composto 26

[170] Uma solução de ácido 2-(Fmoc-amino)isobutírico (**25**) (6,48 g, 20,0 mmol) em diclorometano (180 mL) foi tratada com cloreto de oxalila (2,6 mL, 30 mmol) e algumas gotas de N,N-dimetilformamida e agitada por 1 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O cloreto de acila **26** bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de composto 28

[171] Uma solução de cloreto de acila **26** (6,84 g, 20,0 mmol) em tetrahidrofurano anidro (90 mL) foi tratada com 4-ciano-3-trifIuorometilanilina (**27**) (3,36 g, 18,1 mmol) e bicarbonato de sódio (1,90 g, 22,6 mmol) e aquecida a 60 °C por 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com éter e lavada com um bicarbonato de sódio saturado aquoso (2 x) e água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. A amida **28** bruta foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de composto 29

[172] Uma solução de amida **28** (8,9 g, 18 mmol) em N,N-dimetilformamida (60 mL) foi tratada com uma solução de 1,0

M de fluoreto de tetrabutilamônio em tetrahidrofurano (27 mL, 27 mmol) e agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi diluída com éter e lavada com um bicarbonato de sódio saturado aquoso (2 x) e água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia (sistema Biotage, sílica gel, acetato de etila-hexanos 50-100%) para gerar 2,5 g (51% para 3 etapas) de amina **29**.

Preparação de composto 30

[173] Uma solução de amina **29** (2,5 g, 9,2 mmol) em tetrahidrofurano anidro (45 mL) foi resfriada a 0 °C, tratada com diisopropilamina (2,4 mL, 14 mmol) e cloreto de cloroacetila (0,81 mL, 10 mmol), e agitada por 1 h após remoção do banho de água gelada. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com diclorometano (3 x). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. A diamida **30** bruto (3,58 g) foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de composto 31

[174] Uma solução de diamida **30** (3,21 g, 9,2 mmol) em tetrahidrofurano anidro (185 mL) foi lentamente tratada com carbonato de césio (7,55g, 23 mmol) e agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada em Celite™ O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-diclorometano 15-20%) para gerar 1,76 g (61% para 2 etapas) de diamida cíclica **31**. ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,58 (s, 6H, Me), 4,59 (s, 2H, CH_2), 7,60

(bs, 1H, NH), 7,97 (dd, *J* = 2,0 e 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar).

Preparação de composto 32

[175] Sob uma atmosfera de argônio, uma solução de diamida cíclica **31** (106 mg, 0,34 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (1,6 mL) foi tratada com uma solução de 0,5 M de bis(trimetilsilil)amida de potássio em tolueno (0,81 mL, 0,40 mmol), agitada por 5 min, tratada com uma solução de acetato de 3-bromopropila (**24**) (88 mg, 0,49 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (0,5 mL) e agitada por 45 min. A seguir, a mistura de reação foi diluída com éter, lavada com água (2 x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-hexanos 20%) para gerar 63 mg (45%) de acetato **32** (o produto da O-alquilação (22 mg, 16%) e o material de partida **31** (24 mg, 22%) também foram obtidos).

Preparação de composto 33

[176] Uma solução de acetato **32** (63 mg, 0,15 mmol) em metanol (2 mL) foi tratada com carbonato de potássio (75 mg, 0,54 mmol) e agitada por 0,5 h. A mistura de reação foi diluída com éter, lavada com água (2 x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O álcool bruto **33** foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[177] ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 1,81 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 3,56 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH_2O), 3,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2N), 3,82 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, OH), 4,65 (s, 2H, NCH_2CO), 7,97 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, *J* = 8,3

Hz, 1H, Ar).

Preparação de EM-9126

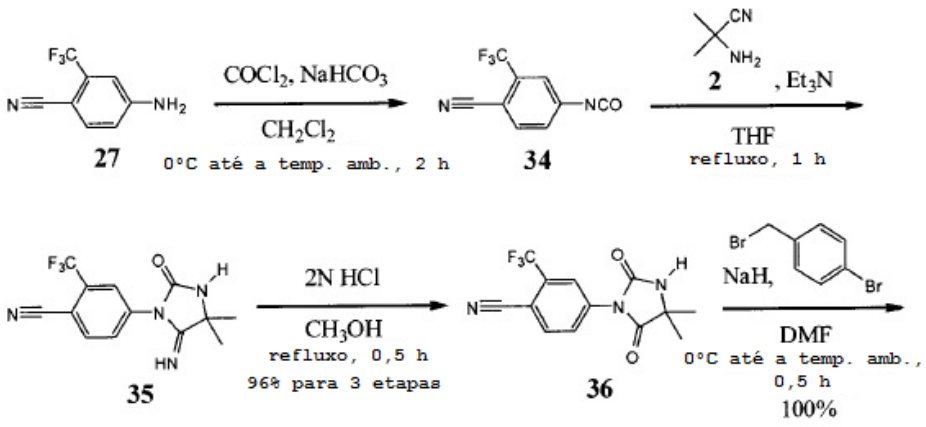
[178] Sob uma atmosfera de argônio, uma solução de álcool **33** (44 mg, 0,12 mmol), fenol **22** (20 mg, 0,12 mmol) e trifenilfosfino (35 mg, 0,13 mmol) em tetrahidrofurano anidro (1,5 mL) foi resfriada até 0 °C e lentamente tratada com azodicarboxilato de diisopropila (DIAD) (0,025 mL, 0,13 mmol). A mistura de reação foi agitada por 60 h após remoção do banho de água gelada. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto (solubilizado em acetona) foi filtrado em sílica gel. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-hexanos 50%) para gerar 18,5 mg (30% para 2 etapas) de **EM-9126.**

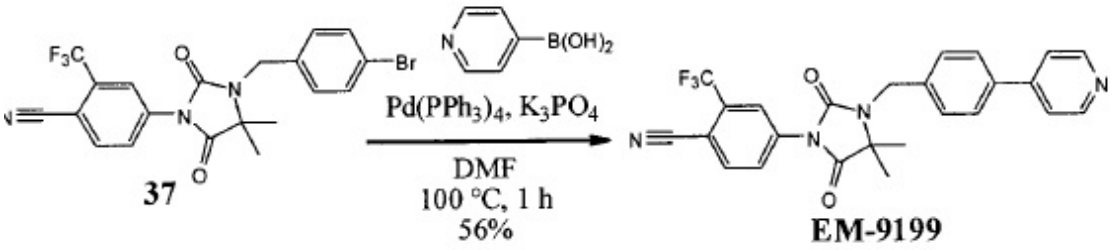
[179] ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,69 (s, 6H, 2 Me), 2,17 (m, 2H, CH_2), 3,72 (m, 2H, CH_2N), 4,18 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 4,64 (s, 2H, NCH_2CO), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,97 (dd, *J* = 1,9 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 8,15 (2s, 2H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

Exemplo 8

Síntese de EM-9199

Esquema 9





Preparação de composto 34

[180] Uma suspensão de 4-ciano-3-trifluometilanilina (**27**) (2,01 g, 10,8 mmol) e bicarbonato de sódio (2,25 g, 26,8 mmol) em diclorometano (50 mL) foi resfriada a 0 °C, lentamente tratada com a solução de fosgeno 20% em tolueno (11 mL, 20,9 mmol) e agitada por 2 h após remoção do banho de água gelada. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O isocianato bruto **34** foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de composto 35

[181] Uma solução de isocianato **35** (2,29 g, 10,8 mmol), 2-amino-2-metilpropionitrila (**2**) (1,1 g, 13 mmol) e trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol) em tetrahidrofurano anidro (40 mL) foi refluída por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto **35** foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de composto 36

[182] Uma solução de composto **35** (3,19 g, 10,8 mmol) em uma mistura de metanol e solução aquosa de ácido clorídrico 2 N em uma proporção de 1:1 (36 mL) foi refluída por 0,5 h. A seguir, a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano (3 x). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para gerar 3,07 g (96% para 3 etapas) de composto **36**. O composto

bruto **36** foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Preparação de composto 37

[183] Sob uma atmosfera de argônio, uma solução de composto **36** (501 mg, 1,69 mmol) e brometo de 4-bromobenzila (630 mg, 2,5 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (8 mL) foi resfriada a 0 °C, tratada com hidreto de sódio (60% dispersos em óleo mineral, 100 mg, 2,5 mmol) e agitada por 0,5 h após remoção do banho de água gelada. A seguir, a mistura de reação foi diluída com éter, lavada com água (2 x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia (sistema Biotage, sílica gel, acetona-hexanos 0-30%) para gerar 786 mg (100%) de brometo **37**.

Preparação de composto EM-9199

[184] Sob uma atmosfera de argônio, uma suspensão de brometo **37** (100 mg, 0,21 mmol), ácido 4-piridinaborônico (41 mg, 0,33 mmol) e fosfato tripotássico (136 mg, 0,64 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (2 mL) foi borbulhada com argônio por 10 min, tratada com tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) (25 mg, 0,022 mmol) e aquecida a 100 °C por 1 h. A seguir, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com éter, lavada com água (2 x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por duas cromatografias instantâneas (sílica gel, acetona-hexanos 30% e metanol-diclorometano 2%) para gerar 55 mg (56%) de **EM-9199**.

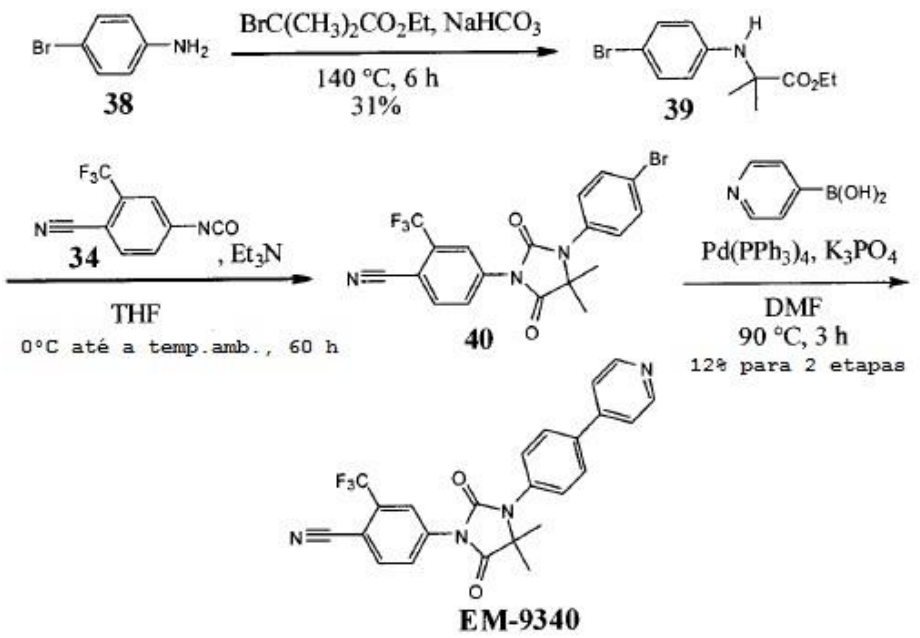
[185] ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,52 (s, 6H, 2 Me), 4,80 (s, 2H, CH_2), 7,67 (m, 4H, Ar e Pir), 7,79 (d, *J*

= 8,4 Hz, 2H, Ar), 8,23 (m, 2H, Ar), 8,34 (s, 1H, Ar), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

Exemplo 9

Síntese de EM-9340

Esquema 10



Preparação de composto 39

[186] Uma mistura de 4-bromoanilina (**38**) (2,05 g, 11,9 mmol), α-bromoisobutirato de etila (3,0 mL, 20 mmol) e bicarbonato de sódio (1,5 g, 18 mmol) foi aquecida a 140 °C por 6 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, tratada com sílica gel e submetida à cromatografia instantânea (éter-hexanos 10%) para gerar 1,06 g (31%) do éster **39** como um óleo.

Preparação de composto 40

[187] Sob uma atmosfera de argônio, uma solução de éster **39** (1,17 g, 4,09 mmol) em tetrahidrofurano anidro (14 mL) foi resfriada a 0 °C, tratada com isocianato de 4-ciano-3-trifluormetilfenila (34) (0,87 mg, 4,1 mmol) e trietilamina (0,57 mL, 4,1 mmol), agitada de um dia para o

outro após remoção do banho de água gelada, tratada com a mesma quantidade de isocianato (34) e trietilamina, e agitada 1 h. A seguir, a mistura de reação foi diluída com éter, lavada com água (2 x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-hexanos 10%) para gerar 750 mg de uma mistura de brometo **40** com etil (4-ciano-3-trifluormetilfenil) carbamato em uma proporção de 1:2,2.

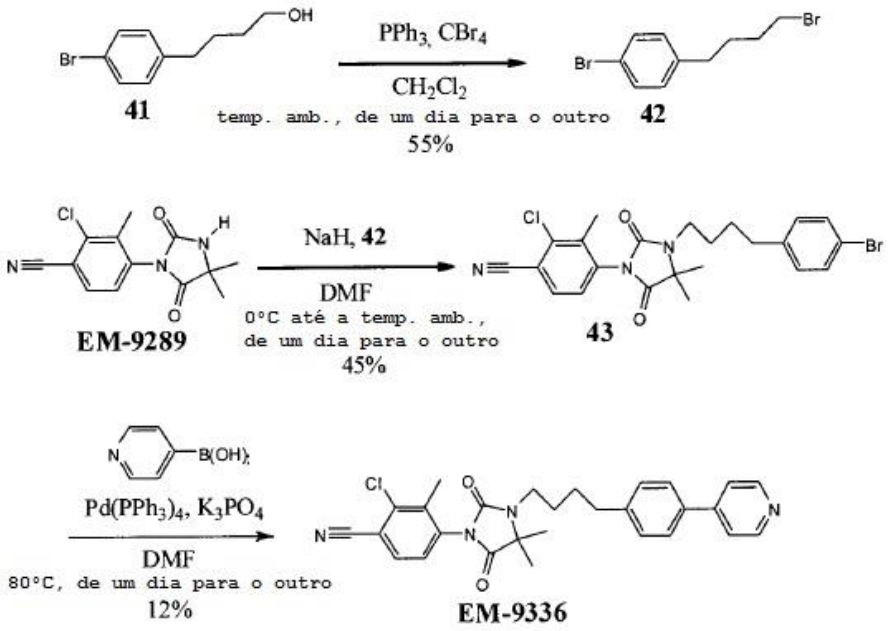
Preparação de composto EM-9340

[188] Sob uma atmosfera de argônio, uma suspensão de brometo **40** impuro (150 mg, 0,15 mmol), ácido 4-piridinaborônico (80 mg, 0,65 mmol) e fosfato tripotássico (212 mg, 1,00 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (3 mL) foi borbulhada com argônio por 10 min, tratada com tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) (44 mg, 0,038 mmol) e aquecida a 90 °C por 3 h (reação incompleta). A seguir, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com éter, lavada com água (2 x), seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por duas cromatografias instantâneas (sílica gel, acetona-hexanos 20% e acetona-diclorometano 10%) para gerar 45 mg (12% para duas etapas) de **EM-9340**. ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,73 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 8,21 (dd, *J* = 1,6 e 85 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,32 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, Ar), 8,69 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

Exemplo 10

Síntese de EM-9336

Esquema 11



Preparação de composto 42

[189] Sob uma atmosfera de argônio, uma suspensão de 4-(4-bromofenil)-1-butanol (**41**) (obtida pelo método descrito em Ando T. *e cols.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, 53 (8), 2.348-2.356) (3,44 g, 15 mmol), trifenilfosfino (4,6 g, 17 mmol) e tetrabromometano (7,5 g, 23 mmol) em diclorometano (200 mL) foi agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi extinta com água e extraída com diclorometano (3 x). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia (sistema Biotage, sílica gel, acetona-hexanos 0-10%) para gerar 2,43 g (55%) de brometo **42**.

Preparação de composto 43

[190] Sob uma atmosfera de argônio, uma suspensão de hidreto de sódio (60% dispersos em óleo mineral, 120 mg, 3,0 mmol) e **EM-9289** (560 mg, 2,0 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (10 mL) foi agitada por 30 min,

resfriada a 0 °C, lentamente tratada com uma solução de brometo **42** (900 mg, 3,1 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (2 mL), e agitada de um dia para o outro após remoção do banho de água gelada. A seguir, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com diclorometano (2 x) e acetato de etila (2 x). A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia (sistema Biotage, sílica gel, acetona-hexanos 0-20%) para gerar 435 mg (45%) de brometo **43**. ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,54 (s, 3H, Me), 1,56 (s, 3H, Me), 1,73 (m, 4H, CH_2), 2,28 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,68 (t, *J* = 12 Hz, 2H, CH_2 benzílico), 3,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2N), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar).

Preparação de composto EM-9336

[191] Sob uma atmosfera de argônio, uma suspensão de brometo **43** (214 mg, 0,438 mmol), ácido 4-piridinaborônico (65 mg, 0,53 mmol) e fosfato tripotássico (280 mg, 1,3 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (12 mL) foi borbulhada com argônio por 15 min, tratada com tetrakis(trifenilfosfino)paládio(0) (76 mg, 0,066 mmol) e aquecida a 80 °C de um dia para o outro. A seguir, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com diclorometano (3 x) e acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, acetona-tolueno 0-20%) para gerar

25 mg (12%) de **EM-9336.** ^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,55 (s, 3H, Me), 1,57 (s, 3H, Me), 1,78 (m, 4H, CH_2), 2,28 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,77 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2 benzílico), 3,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2N), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

[192] Os seguintes compostos da Tabela 3 são obtidos pelos procedimentos descritos nos Exemplos 1-10. A descrição de ^{1}H-RNM para cada composto é apresentada (exceto compostos que já são encontrados nos Exemplos 1-10):

EM-8840

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,44 (bs, 1H, Pir), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Pir), 8,03 (dd, *J* = 1,8 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,6 (bs, 1H, Pir), 8,9 (bs, 1H, Pir).

EM-8841

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,42 (m, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,24 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,62 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, Pir), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 8,03 (dd, *J* = 1,6 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,60 (bs, 2H, Pir).

EM-8851

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,42 (m, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, *J* = 6,2 Hz,

2H, CH_2O), 6,93 (dd, *J* = 2,4 e 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, *J* = 2,5 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,55 (bs, 2H, Pir), 7,60 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 8,03 (dd, *J* = 1,7 e 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,7 (bs, 2H, Pir).

EM-8871

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

EM-8872

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,45 (m, 2H, CH_2), 4,07 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,31 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,64 (m, 4H, Ar e Pir), 8,02 (dd, *J* = 1,7 e 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

EM-8888

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

EM-8890

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, 2 Me),

2,45 (m, 2H, CH_2), 4,07 (m, 2H, CH_2N), 4,34 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,34 (m, 5H, Ar e Pir), 8,03 (dd, *J* = 1,7 e 8,1 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, Pir).

EM-8900

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

EM-8908

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

EM-8923

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,14 (dd, *J* = 2,9 e 8,3 Hz, 1H, Pir), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 8,03 (dd, *J* = 1,7 e 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 25 Hz, 1H, Ar), 8,19 (dd, *J* = 2,6 e 8,4 Hz, 1H, Pir), 8,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Pir).

EM-8929

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,67 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz,

2H, CH_2O), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 8,02 (dd, *J* = 1,8 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,15 (s, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 8,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar).

EM-9000

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,27 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 3,67 (t, *J* = 1,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 8,14 (dd, *J* = 2,0 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Pir), 8,19 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, Ar).

EM-9011

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 6,93 (dd, *J* = 2,4 e 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, *J* = 2,4 e 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,54 (dt, *J* = 1,6 e 45 Hz, 2H, Pir), 7,55-763 (m, 3H, Ar), 8,00 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9037

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,42 (m, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,93 (dd, *J* = 2,4 e 13,0 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, *J* = 2,8 e 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,54 (dt, *J* = 1,6 e 45 Hz, 2H, Pir), 7,60 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, AT), 7,67 (dd, *J* = 1,9 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

EM-9039

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,24 (t, *J* = 6,2 Hz,

2H, CH_2O), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 7,67 (dd, *J* = 1,9 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

EM-9043

^{1}H-RNM (400 MHz, metanol-d_4) δ: 1,64 (s, 6H, 2 Me), 2,43 (m, 2H, CH_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,28 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH_2O), 7,21 (m, 2H, Ar), 7,94 (m, 3H, Ar), 8,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Ar), 8,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,22 (m, 2H, Pir), 8,77 (m, 2H, Pir).

EM-9049

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,42 (ddd, 0,7, 4,8 e 7,9 Hz, 1H, Pir), 7,67 (m, 3H, Ar), 7,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,99 (dt, *J* = 0,7 e 7,9 Hz, 1H, Pir), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,52 (dd, *J* = 1,5 e 4,7 Hz, 1H, Pir), 8,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Pir).

EM-9050

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,67 (s, 6H, 2 Me), 2,40 (m, 2H, CH_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,50 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 6,97 (dd, *J* = 0,4 e 8,6 Hz, 1H, Pir), 7,67 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 8,03 (dd, *J* = 1,7 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,13 (dd, *J* = 2,6 e 8,6 Hz, 1H, Pir), 8,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,61 (dd, *J* = 0,3 e 25 Hz, 1H, Pir), 8,64 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, Pir).

EM-9055

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,61 (s, 6H, 2 Me), 2,31 (p, *J* = 65 Hz, 2H, CH_2), 3,70 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2N), 4,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 7,28 (t, *J* = 8,8 Hz,

1H, Ar), 7,63 (m, 4H, Ar e Pir), 8,13 (dd, *J* = 1,8 e 85 Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,24 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H, Pir).

EM-9066

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,29 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 3,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,26 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 e 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,96 (dd, *J* = 2,6 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dt, *J* = 1,6 e 45 Hz, 2H, Pir), 7,58 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 8,15 (dd, *J* = 1,7 e 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9067

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,28 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 3,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,25 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,90 (dd, *J* = 2,4 e 13,3 Hz, 1H, Ar), 6,95 (dd, *J* = 2,6 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,59 (m, 3H, Ar e Pir), 8,15 (dd, *J* = 1,7 e 85 Hz, 1H, Ar), 8,19 (m, 3H, Ar e Pir), 8,26 (dd, *J* = 0,4 e 1,3 Hz, 1H, Ar).

EM-9070

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 1,93 (m, 2H, CH_2), 2,09 (m, 2H, CH_2), 3,93 (m, 2H, CH_2N), 4,16 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,41 (ddd, *J* = 0,8, 4,8 e 8,0 Hz, 1H, Pir), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,98 (ddd, *J* = 1,7, 2,4 e 7,9 Hz, 1H, Pir), 8,03 (dd, *J* = 1,6 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,52 (dd, *J* = 1,6 e 4,7 Hz, 1H, Pir), 8,83 (dd, *J* = 0,7 e 2,3 Hz, 1H, Pir).

EM-9089

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,61 (s, 6H, 2 Me), 2,31 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH_2), 3,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,31-739 (m, 5H, Ar e Pir), 8,15 (dd, *J* = 1,8 e 85 Hz, 1H, Ar), 8,21 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,27 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,63 (bs, 2H, Pir).

EM-9092

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, 2 Me), 2,45 (m, 2H, CH_2), 4,07 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,54 (dd, *J* = 3,0 e 8,8 Hz, 1H, Pir), 7,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 8,03 (dd, *J* = 1,8 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Pir), 8,16 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Pir), 8,65 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

EM-9111

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,31 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 3,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,33 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,52 (dd, *J* = 3,0 e 8,8 Hz, 1H, Pir), 7,98 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 8,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, Pir), 8,15 (dd, *J* = 1,8 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,45 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, Pir), 8,64 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

EM-9114

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 6H, 2 Me), 2,26 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 3,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2N), 4,50 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH_2O), 6,96 (dd, *J* = 0,6 e 8,6 Hz, 1H, Pir), 7,66 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 8,12 (dd, *J* = 2,6 e 8,6 Hz, 1H, Pir), 8,16 (dd, *J* = 1,8 e 85 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,28 (dd, *J* = 0,4 e 1,3

Hz, 1H, Ar), 8,60 (dd, *J* = 0,5 e 2,6 Hz, 1H, Pir), 8,64 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H, Pir).

EM-9115

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,69 (s, 6H, 2 Me), 2,28 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 3,67 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2N), 4,26 t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 e 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,97 (dd, *J* = 2,6 e 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dt, *J* = 1,5 e 45 Hz, 2H, Pir), 7,59 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,81 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,99 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H, Pir).

EM-9116

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,58 (s, 6H, 2 Me), 2,27 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 3,66 (t, *J* = 12 Hz, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,80 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,98 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9117

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,58 (s, 6H, 2 Me), 2,27 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH_2), 3,66 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2N), 4,25 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 e 13,3 Hz, 1H, Ar), 6,95 (dd, *J* = 2,5 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,59 (m, 3H, Ar e Pir), 7,80 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,99 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir).

EM-9118

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,58 (s, 6H, 2 Me), 2,26 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H,

CH_2N), 4,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,66 (d, *J* = 13 Hz, 2H, Pir), 7,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,80 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,92 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,98 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir).

EM-9119

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,26 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 6,92 (dd, *J* = 2,3 e 13,3 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, *J* = 2,7 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,60 (m, 3H, Ar e Pir), 7,67 (dd, *J* = 1,9 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir).

EM-9120

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 6H, 2 Me), 2,41 (m, 2H, CH_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,67 (m, 3H, Ar e Pir), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,85 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 8,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir).

EM-9176

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,57 (s, 6H, 2 Me), 2,26 (p, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH_2), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 7,71 (m, 4H, Ar), 7,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar), 8,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir).

EM-9180

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,64 (s, 6H, 2 Me), 3,87 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH_2N), 4,36 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H,

CH_2O), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 7,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 8,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pir), 8,17 (dd, *J* = 1,7 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, Ar).

EM-9198

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,59 (s, 6H, 2 Me), 2,30 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH_2), 3,69 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2N), 4,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 7,29 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,63 (m, 4H, Ar e Pir), 7,79 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,97 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9200

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,52 (s, 6H, 2 Me), 4,80 (s, 2H, CH_2), 7,45 (ddd, *J* = 0,7, 4,7 e 7,9 Hz, 1H, Pir), 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 8,03 (ddd, *J* = 1,7, 2,3 e 7,9 Hz, 1H, Pir), 8,23 (m, 2H, Ar), 8,34 (s, 1H, Ar), 8,57 (dd, *J* = 1,5 e 4,7 Hz, 1H, Pir), 8,88 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Pir).

EM-9201

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,93 (m, 4H, CH_2 de grupo ciclopentil), 2,13 (m, 2H, CH_2 de grupo ciclopentil), 2,19 (m, 2H, CH_2 de grupo ciclopentil), 2,31 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 3,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 e 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,96 (dd, *J* = 2,5 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dt, *J* = 1,5 e 45 Hz, 2H, Pir), 7,59 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,81 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,98 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, Pir).

EM-9204

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62

(s, 3H, Me), 2,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,30 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH_2), 3,67 (2t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2N), 4,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,36 (dd, *J* = 0,7 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,59-7,67 (m, 4H, Ar e Pir), 7,78 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar), 8,61 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9205

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,59 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,28 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,25 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 e 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,96 (dd, *J* = 2,5 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,38 (dd, *J* = 0,7 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,53 (dt, *J* = 1,6 e 45 Hz, 2H, Pir), 7,59 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,79 (dd, *J* = 7,5 e 7,9 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9208

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,59 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,27 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 3,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,24 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 e 13,3 Hz, 1H, Ar), 6,95 (dd, *J* = 2,5 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Pir), 7,60 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H, Ar), 7,79 (dd, *J* = 7,3 e 7,8 Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, *J* = 13 Hz, 2H, Pir).

EM-9221

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,58 (s, 6H, 2 Me), 2,25 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 2,32 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,65 (t, *J* = 1,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,19 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,89 (dd, *J* = 2,5 e 8,4 Hz, 1H, Ar), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar),

7,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Pir), 7,81 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,99 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Pir).

EM-9225

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,58 (s, 6H, 2 Me), 2,25 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2N), 4,49 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 6,93 (dd, *J* = 0,6 e 8,7 Hz, 1H, Pir), 7,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pir), 7,82 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,99 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,09 (dd, *J* = 2,6 e 8,7 Hz, 1H, Pir), 8,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 8,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, Pir).

EM-9226

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,59 (s, 6H, 2 Me), 2,29 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH_2), 3,68 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2N), 4,32 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 7,26 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,56 (ddd, *J* = 1,1, 2,2 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,59 (dd, *J* = 2,3 e 12,4 Hz, 1H, Ar), 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pir), 7,78 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar), 7,97 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pir).

EM-9227

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,55 (s, 6H, 2 Me), 4,82 (s, 2H, CH_2), 7,47 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, Ar), 7,49 (dd, *J* = 1,6 e 9,4 Hz, 1H, Ar), 7,57 (dt, *J* = 1,6 e 45 Hz, 2H, Pir), 7,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar), 8,22 (m, 2H, Ar), 8,33 (s, 1H, Ar), 8,67 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9228

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,55 (s, 6H, 2 Me), 4,81 (s, 2H, CH_2), 7,45 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H, Ar), 7,48 (d,

J = 6,8 Hz, 1H, Ar), 7,64 (m, 3H, Ar e Pir), 8,22 (m, 4H, Ar e Pir), 8,33 (s, 1H, Ar).

EM-9261

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,62 (s, 6H, 2 Me), 2,26 (p, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2), 3,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH_2N), 3,81 (s, 3H, OMe), 4,27 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, Ar), 7,36 (dd, *J* = 2,1 e 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 7,72 (dd, *J* = 1,9 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,77 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 8,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9267

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,59 (s, 6H, 2 Me), 2,28 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 3,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,24 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,55 (dd, *J* = 5,0 e 7,0 Hz, 1H, Pir), 7,67 (dd, *J* = 1,5 e 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,80 (dd, *J* = 2,0 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 8,44 (dd, *J* = 0,9 e 5,0 Hz, 1H, Pir), 8,52 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H, Pir).

EM-9342

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,65 (s, 3H, Me), 1,71 (s, 3H, Me), 2,48 (t, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 7,50 (ddd, *J* = 0,8, 4,8 e 7,9 Hz, 1H, Pir), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,10 (m, 2H, Ar e Pir), 8,62 (dd, *J* = 1,5 e 4,8 Hz, 1H, Pir), 8,94 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Pir).

EM-9343

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,51 (s, 3H, Me), 1,53

(s, 3H, Me), 2,35 (s, 3H, Me de grupo aromático), 4,78 (s, 2H, CH_2), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,67 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, Pir), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,91 (dd, *J* = 0,4 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, Pir).

EM-9344

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,65 (s, 3H, Me), 1,72 (s, 3H, Me), 2,48 (t, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,72 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 7,97 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H, Ar), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,68 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9345

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,51 (s, 3H, Me), 1,52 (s, 3H, Me), 2,34 (s, 3H, Me de grupo aromático), 4,76 (s, 2H, CH_2), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,90 (dd, *J* = 0,3 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir).

[193] Os seguintes compostos da Tabela 4 são obtidos pelos procedimentos descritos nos Exemplos 1-10. A descrição de ^{1}H-RNM para cada composto é apresentada (exceto compostos que já são encontrados nos Exemplos 1-10):

EM-8656

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,42 (ddd, 0,7, 4,8 e 7,9 Hz, 1H, Pir), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar),

7,99 (m, 1H, Pir), 8,52 (dd, *J* = 1,5 e 4,7 Hz, 1H, Pir), 8,84 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Pir).

EM-8664

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,24 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,90 (dd, *J* = 0,4 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-8685

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,24 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 9,03 (s, 2H, Pir), 9,09 (s, 1H, Pir).

EM-8691

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 1,2 Hz, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,24 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

EM-8714

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,26 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,45 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,06 (m, 2H, CH_2N), 4,33 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,30 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,44 (ddd,

0,7, 4,8 e 8,0 Hz, 1H, Pir), 7,51 (ddd, 1,1, 2,2 e 9,6 Hz, 1H, Ar), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,57 (dd, *J* = 2,2 e 12,6 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,02 (m, 1H, Pir), 8,55 (dd, *J* = 1,5 e 4,7 Hz, 1H, Pir), 8,87 (dd, *J* = 0,6 e 2,3 Hz, 1H, Pir).

EM-8715

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,26 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,45 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,06 (m, 2H, CH_2N), 4,33 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,26 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,30 (ddd, 1,1, 4,8 e 7,4 Hz, 1H, Pir), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,90 (m, 4H, Ar e Pir), 7,97 (dd, *J* = 2,1 e 13,0 Hz, 1H, Ar), 8,64 (ddd, *J* = 0,9, 1,7 e 4,7 Hz, 1H, Pir).

EM-8723

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,26 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,45 (p, *J* = 1,2 Hz, 2H, CH_2), 4,06 (m, 2H, CH_2N), 4,34 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,31 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,60-7,68 (m, 4H, Ar e Pir), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,61 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-8772

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,48 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,40 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH_2O), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,71 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,05 (m, 3H, Ar), 8,64 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

EM-8773

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,67

(s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,47 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,02 (m, 2H, CH_2N), 4,40 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH_2O), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,70 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,05 (s, 1H, Ar), 8,08 (dd, *J* = 2,1 e 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-8793

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,70 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,34 (q, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,45 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 4,06 (m, 2H, CH_2N), 4,34 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,31 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,60-7,68 (m, 4H, Ar e Pir), 7,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,62 (bs, 2H, Pir).

EM-8796

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,43 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 6,93 (dd, *J* = 2,4 e 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, *J* = 2,5 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,54 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,60 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,90 (dd, *J* = 0,4 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-8797

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,43 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,93 (dd, *J* = 2,4 e 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,98 (dd, *J* = 2,4 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,54 (dt, *J* = 1,6 e 45 Hz, 2H, Pir), 7,60 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H,

Ar), 8,63 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

EM-8815

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 3H, Me), 1,67 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,40 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,52 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH_2O), 6,97 (dd, *J* = 0,6 e 8,7 Hz, 1H, Pir), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,67 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,90 (dd, *J* = 0,3 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,13 (dd, *J* = 2,6 e 8,7 Hz, 1H, Pir), 8,61 (dd, *J* = 0,4 e 25 Hz, 1H, Pir), 8,64 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, Pir).

EM-8820

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,45 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,07 (m, 2H, CH_2N), 4,33 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,32-7,40 (m, 5H, Ar e Pir), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,64 (bs, 2H, Pir).

EM-8821

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,70 (s, 3H, Me), 1,71 (s, 3H, Me), 2,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,46 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,08 (m, 2H, CH_2N), 4,34 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,32-7,41 (m, 5H, Ar e Pir), 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,65 (bs, 2H, Pir).

EM-8827

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,67 (s, 3H, Me), 2,25 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,44 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,33 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH_2O), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Pir), 7,89 (dd, *J* = 0,3 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,02

(bs, 2H, Pir), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Pir), 8,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Pir), 8,68 (bs, 2H, Pir).

EM-8828

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,66 (s, 3H, Me), 1,67 (s, 3H, Me), 2,26 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,40 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, Pir), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Pir), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,57 (dd, *J* = 3,1 e 8,9 Hz, 1H, Pir), 7,64 (dd, *J* = 2,9 e 8,7 Hz, 1H, Pir), 7,87 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, Pir), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,24 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H, Pir).

EM-8887

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,43 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (dd, *J* = 2,5 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,18 (d, *J* = 25 Hz, 1H, Ar), 7,42 (d, *J* = 85 Hz, 1H, AT), 7,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, Pir), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, Pir).

EM-8889

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,70 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,35 (q, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,43 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,06 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (dd, *J* = 2,5 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,18 (d, *J* = 25 Hz, 1H, Ar), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, Pir), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-8913

^{1}H-RNM (400 MHz, metanol-d_4) δ: 1,64 (s, 6H, Me), 2,26 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,41 (p, *J* = 65 Hz, 2H, CH_2), 4,01 (m, 2H, CH_2N), 4,22 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 7,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,81 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 8,59 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir).

EM-8922

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,14 (dd, *J* = 2,8 e 8,7 Hz, 1H, Pir), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,19 (dt, *J* = 2,1 e 8,7 Hz, 1H, Pir), 8,45 (s, 1H, Pir).

EM-8933

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,45 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH_2), 4,06 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,45 (dd, *J* = 2,7 e 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,57 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,71 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H, Pir).

EM-8974

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,70 (s, 3H, Me), 2,35 (q, *J* = 2,1 Hz, 3H, Me de grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,06 (m, 2H, CH_2N), 4,26 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,55 (dd, *J* = 5,0 e 7,0 Hz, 1H, Pir), 7,68 (dd, *J*

= 1,5 e 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,89 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 8,45 (dd, *J* = 0,9 e 4,9 Hz, 1H, Pir), 8,53 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H, Pir).

EM-8977

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,43 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,05 (m, 2H, CH_2N), 4,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,42 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, Pir), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, Pir), 8,65 (s, 1H, Pir).

EM-8993

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,40 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 3,10 (s, 6H, NMe_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,19 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 6,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Pir), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,74 (dd, *J* = 2,6 e 8,8 Hz, 1H, Pir), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, Pir).

EM-8996

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,67 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,41 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 3,11 (s, 6H, NMe_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,22 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 6,69 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Pir), 6,85 (dd, *J* = 2,4 e 12,8 Hz, 1H, Ar), 6,89 (dd, *J* = 2,5 e 8,4 Hz, 1H, Ar), 7,41 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, Pir), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar), 8,27 (s, 1H, Pir).

EM-9036

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,42 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,04 (m, 2H, CH_2N), 4,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (dd, *J* = 2,6 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,18 (d, *J* = 25 Hz, 1H, Ar), 7,42 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, Ar), 7,48 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Pir).

EM-9253

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,28 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,25 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 e 13,1 Hz, 1H, Ar), 6,96 (dd, *J* = 2,3 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H, Pir), 7,59 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9254

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,59 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 3H, Me), 2,27 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,24 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 6,91 (dd, *J* = 2,4 e 13,3 Hz, 1H, Ar), 6,95 (dd, *J* = 2,5 e 85 Hz, 1H, Ar), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Pir), 7,60 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H, Ar), 7,86 (dd, *J* = 0,4 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pir).

EM-9290

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,27 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,25

(t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,08 (dd, *J* = 2,5 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,16 (d, *J* = 25 Hz, 1H, Ar), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,43 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,87 (dd, *J* = 0,4 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, Pir).

EM-9291

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,27 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,24 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,07 (dd, *J* = 2,6 e 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,16 (d, *J* = 25 Hz, 1H, Ar), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Pir), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,87 (dd, *J* = 0,4 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir).

EM-9297

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,30 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 3,69 (dt, *J* = 1,5 e 7,7 Hz, 2H, CH_2N), 4,31 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,60-7,67 (m, 4H, Ar e Pir), 7,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,61 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir).

EM-9300

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,59 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 3H, Me), 2,27 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,62 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9301

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

EM-9305

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,59 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 3H, Me), 2,26 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,65 (t, *J* = 12 Hz, 2H, CH_2N), 4,21 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,68 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pir), 7,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Pir).

EM-9309

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,58 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 3H, Me), 2,30 (s e p, 5H, Me de grupo aromático e CH_2), 3,65 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2N), 4,38 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH_2O), 7,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,70 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, Pir), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,04 (s, 1H, Ar), 8,07 (dd, *J* = 2,3 e 85 Hz, 1H, Ar), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, Pir).

EM-9310

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,27 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar),

7,42 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, Pir), 7,52 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, Pir), 8,65 (s, 1H, Pir).

EM-9311

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,27 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,23 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,55 (dd, *J* = 5,0 e 7,0 Hz, 1H, Pir), 7,67 (dd, *J* = 1,4 e 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,45 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H, Pir), 8,53 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Pir).

EM-9313

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,62 (s, 3H, Me), 2,27 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, Pir), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,15 (dd, *J* = 1,8 e 6,8 Hz, 1H, Pir), 8,35 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Pir).

EM-9318

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 3H, Me), 2,27 (p, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,11 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,57 (dd, *J* = 6,9 e 9,7 Hz, 1H, Pir), 7,62 (dd, *J* = 1,5 e 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,08 (dd, *J* = 1,0 e 6,8 Hz, 1H, Pir), 8,29 (dd, *J* = 1,7 e 6,6 Hz, 1H, Pir).

EM-9319

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,58 (s, 3H, Me), 1,60 (s, 3H, Me), 2,30 (s e p, 5H, Me de grupo aromático e CH_2), 3,65 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2N), 4,38 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH_2O), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,02 (s, 1H, Ar), 8,04 (dd, *J* = 2,2 e 8,7 Hz, 1H, Ar), 8,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir).

EM-9333

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,63 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,31 (p, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2), 3,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,31 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,32-7,40 (m, 5H, Ar e Pir), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, Pir).

EM-9334

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,63 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,31 (p, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2), 3,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,31 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,34 (m, 3H, Ar e Pir), 7,38 (d, *J* = 25 Hz, 1H, Ar), 7,45 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Pir).

EM-9337

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,64 (s, 3H, Me), 1,66 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,87 (m, 2H, CH_2N), 4,37 (m, 2H, CH_2O), 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,63 (d, *J* = 55 Hz, 2H, Pir), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,60 (bs, 2H, Pir).

EM-9339

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,64 (s, 3H, Me), 1,66 (s, 3H, Me), 2,28 (s, 3H, Me de grupo aromático), 3,86 (m, 2H, CH_2N), 4,36 (m, 2H, CH_2O), 7,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir), 7,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,88 (dd, *J* = 0,4 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Pir).

[194] Os seguintes compostos da Tabela 5 são obtidos pelos procedimentos descritos nos Exemplos 1-10. A descrição de ^{1}H-RNM para cada composto é apresentada:

EM-8728

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 3H, Me), 1,69 (s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,47 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 4,07 (m, 2H, CH_2N), 4,31 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,34 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, Quinolina), 7,43 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, Quinolina), 7,45 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H, Quinolina), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, Quinolina), 8,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Quinolina), 8,75 (dd, *J* = 1,5 e 4,1 Hz, 1H, Quinolina).

EM-8729

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,73 (s, 3H, Me), 1,77 (s, 3H, Me), 2,20 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,52 (m, 2H, CH_2), 4,10 (m, 1H, CH_2N), 4,24 (m, 1H, CH_2N), 4,42 (m, 2H, CH_2O), 7,21 (m, 2H, Quinolina), 7,52 (m, 3H, Quinolina e Ar), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,30 (dd, *J* = 1,7 e 8,3 Hz, 1H, Quinolina), 8,86 (dd, *J* = 1,7 e 4,1 Hz, 1H, Quinolina).

EM-8730

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,69 (s, 3H, Me), 1,69

(s, 3H, Me), 2,27 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,49 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH_2), 4,09 (m, 2H, CH_2N), 4,34 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH_2O), 7,28 (dd, *J* = 2,5 e 8,9 Hz, 1H, Quinolina), 7,35 (dd, *J* = 4,3 e 8,2 Hz, 1H, Quinolina), 7,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Quinolina), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,23 (dd, *J* = 1,0 e 8,1 Hz, 1H, Quinolina), 8,82 (dd, *J* = 1,6 e 4,2 Hz, 1H, Quinolina).

EM-8786

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 3H, Me), 1,63 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,33 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH_2), 3,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,27 (dd, *J* = 2,6 e 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 7,35 (dd, *J* = 4,3 e 8,2 Hz, 1H, Quinolina), 7,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Quinolina), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 8,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Quinolina), 8,81 (dd, *J* = 1,7 e 4,2 Hz, 1H, Quinolina).

EM-8869

^{1}H-RNM (400 MHz, metanol-d_6) δ: 1,64 (s, 6H, Me), 2,24 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,46 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH_2), 4,03 (m, 2H, CH_2N), 4,31 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 7,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,36 (dd, *J* = 2,4 e 8,9 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 7,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, Isoquinolina), 8,33 (bs, 1H, Isoquinolina), 9,08 (bs, 1H, Isoquinolina).

EM-8989

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, Me), 2,48 (m, 2H, CH_2), 4,08 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H,

CH_2O), 7,46 (dd, *J* = 2,5 e 8,9 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, Isoquinolina), 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, Isoquinolina), 8,03 (dd, *J* = 1,8 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, Isoquinolina), 9,17 (s, 1H, Isoquinolina).

EM-8990

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, Me), 2,47 (m, 2H, CH_2), 4,08 (m, 2H, CH_2N), 4,31 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,35 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Quinolina), 7,44 (m, 2H, Quinolina), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, Quinolina), 8,03 (dd, *J* = 1,7 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,20 (dd, *J* = 1,0 e 8,4 Hz, 1H, Quinolina), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,74 (dd, *J* = 1,7 e 4,2 Hz, 1H, Quinolina).

EM-8991

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,69 (s, 6H, Me), 2,48 (m, 2H, CH_2), 4,09 (m, 2H, CH_2N), 4,34 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,28 (dd, *J* = 2,5 e 8,9 Hz, 1H, Quinolina), 7,35 (dd, *J* = 4,3 e 8,2 Hz, 1H, Quinolina), 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Quinolina), 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 8,03 (dd, *J* = 1,7 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,23 (dd, *J* = 1,3 e 8,1 Hz, 1H, Quinolina), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,82 (dd, *J* = 1,7 e 4,3 Hz, 1H, Quinolina).

EM-9010

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, Me), 2,49 (m, 2H, CH_2), 4,09 (m, 2H, CH_2N), 4,37 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,51 (d, *J* = 2,8, 1H, Quinazolina), 7,70 (dd, *J* = 2,8 e 9,2 Hz, 1H, Quinazolina), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H,

Quinazolina), 8,03 (dd, *J* = 1,8 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 9,14 (s, 1H, Quinazolina), 9,40 (s, 1H, Quinazolina).

EM-9021

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, Me), 2,47 (m, 2H, CH_2), 4,08 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,33 (m, 2H, Isoquinolina), 7,65 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, Isoquinolina), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar), 8,03 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H, Isoquinolina), 8,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, Isoquinolina), 9,14 (s, 1H, Isoquinolina).

EM-9028

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,68 (s, 6H, Me), 2,46 (m, 2H, CH_2), 4,07 (m, 2H, CH_2N), 4,33 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,38 (dd, *J* = 6,0 e 8,3 Hz, 1H, Quinolina), 7,44 (m, 2H, Quinolina), 7,73 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Quinolina), 8,03 (dd, *J* = 1,7 e 8,3 Hz, 1H, Ar), 8,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar), 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 8,35 (dd, *J* = 0,7 e 6,0 Hz, 1H, Quinolina), 8,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, Quinolina).

EM-9090

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 6H, Me), 2,32 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 2,62 (s, 3H, Me de quinolina), 3,70 (t, *J* = 12 Hz, 2H, CH_2N), 4,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,27 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Quinolina), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Quinolina), 7,37 (dd, *J* = 2,8 e 9,1 Hz, 1H, Quinolina), 7,84 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, Quinolina), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Quinolina), 8,14 (dd, *J* = 1,8 e 6,7 Hz, 1H, Ar), 8,19 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Ar), 8,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar).

EM-9093

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,60 (s, 6H, Me), 2,33 (p, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH_2), 2,55 (s, 3H, Me de quinolina), 3,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH_2N), 4,31 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH_2O), 7,39 (dd, *J* = 2,6 e 9,4 Hz, 1H, Quinolina), 7,43 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, Quinolina), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Quinolina), 7,64 (d, *J* = 85 Hz, 1H, Quinolina), 8,15 (dd, *J* = 1,7 e 85 Hz, 1H, AT), 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar), 8,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, Ar), 8,56 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H, Quinolina).

EM-9302

^{1}H-RNM (400 MHz, acetona-d_6) δ: 1,61 (s, 3H, Me), 1,63 (s, 3H, Me), 2,29 (s, 3H, Me de grupo aromático), 2,34 (p, *J* = 65 Hz, 2H, CH_2), 3,70 (dt, *J* = 1,8 e 7,1 Hz, 2H, CH_2N), 4,35 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH_2O), 7,32 (dd, *J* = 6,1 e 8,4 Hz, 1H, Quinolina), 7,38 (dd, *J* = 1,6 e 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Quinolina), 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, Quinolina), 8,01 (d, *J* = 25 Hz, 1H, Quinolina), 8,48 (dd, *J* = 0,7 e 6,1 Hz, 1H, Quinolina).

EXEMPLOS DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[195] São descritas abaixo, como forma de exemplo e não de limitação, várias composições farmacêuticas que utilizam um antiandrogênio ativo preferido EM-9150 para uso sistêmico. Outros antiandrogênios ou SARMs da invenção, ou combinação destes, podem ser usados no lugar de (ou em adição a) EM-9150. A concentração de ingrediente ativo pode ser variada ao longo de uma ampla gama, como discutido nesse relatório descritivo. As quantidades e tipos de outros ingredientes que podem ser incluídos são bem conhecidos na técnica.

EXEMPLO A

Composição adequada para injeção

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	5,0
Etanol	6,4
NaCl	0,8
Água	86,9
Álcool benzílico	0,9

EXEMPLO B

Comprimido

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	20,0
Gelatina	5,0
Lactose	47,5
Amido	27,5

EXEMPLO C

Cápsula de gelatina

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	20,0
Lactose hidratada	62,0
Amido	4,8
Celulose microcristalina	12,8
Estearato de magnésio	0,4

[196] Outros antiandrogênios (ou seja, EM-9198, EM-9204 ou EM-9205) ou SARMs (ou seja, EM-9251, EM-9253, EM-9290 ou EM-9309) podem substituir EM-9150 nas formulações acima. Para terapias combinadas, inibidores de 5-alfa-redutase, inibidores de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 5, inibidores de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 15 e inibidores de 17-alfa-hidroxilase/17,20-liase poderiam ser adicionados no peso % (com redução proporcional de outros componentes). Mais de um antiandrogênio ou SARM ou mais de um inibidor podem ser incluídos nas composições farmacêuticas.

EXEMPLO D

Composição adequada para injeção

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	5,0
Finasterida	0,4
Etanol	6,0
NaCl	0,8
Água	86,9
Álcool benzílico	0,9

EXEMPLO E

Comprimido

Ingrediente	% do peso (por peso da composição total)
EM-9150	20,0
Finasterida	1,0
Gelatina	5,0

Lactose	46,5
Amido	27,5

EXEMPLO F

Cápsula de gelatina

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	20,0
Finasterida	1,0
Lactose hidratada	61,0
Amido	4,8
Celulose microcristalina	12,8
Estearato de magnésio	0,4

EXEMPLO G

Composição adequada para injeção

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	5,0
EM-1404	5,0
Etanol	6,0
NaCl	0,8
Água	82,3
Álcool benzílico	0,9

EXEMPLO H

Comprimido

Ingrediente	**% do peso (por peso de composições totais)**

EM-9150	20,0
EM-1404	20,0
Gelatina	5,0
Lactose	27,5
Amido	27,5

EXEMPLO I

Cápsula de gelatina

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	20,0
EM-1404	20,0
Lactose hidratada	42,0
Amido	4,8
Celulose microcristalina	12,8
Estearato de magnésio	0,4

EXEMPLO J

Composição adequada para injeção

Ingrediente	% do peso (por peso da composição total)
EM-9150	5,0
EM-1791	5,0
Etanol	6,0
NaCl	0,8
Água	82,3
Álcool benzílico	0,9

EXEMPLO K

Comprimido

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	20,0
EM-1791	20,0
Amido	27,5
Gelatina	5,0
Lactose	27,5

EXEMPLO L

Cápsula de gelatina

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	20,0
EM-1791	20,0
Lactose hidratada	42,0
Celulose microcristalina	12,8
Estearato de magnésio	0,4
Amido	4,8

EXEMPLO M

Composição adequada para injeção

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	5,0
Acetato de abiraterona	5,0
Etanol	6,0
NaCl	0,8
Água	82,3

Álcool benzílico	0,9

EXEMPLO N

Comprimido

Ingrediente	% do peso (por peso da composição total)
EM-9150	20,0
Acetato de abiraterona	20,0
Amido	27,5
Gelatina	5,0
Lactose	27,5

EXEMPLO O

Cápsula de gelatina

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	20,0
Acetato de abiraterona	20,0
Lactose hidratada	42,0
Celulose microcristalina	12,8
Estearato de magnésio	0,4
Amido	4,8

EXEMPLOS DE KIT

[197] São descritos abaixo, apenas como exemplo e não limitação, vários kits que utilizam antiandrogênio ativo preferido EM-9150 e agonista de LHRH preferido acetato de leuprolida (Lupron depósito). Outros compostos da invenção, ou combinação destes, podem ser usados no lugar de (ou em adição a) EM-9150 e acetato de leuprolida. O antagonista de

LHRH poderia ser usado ao invés de agonista de LHRH. A concentração de ingrediente ativo pode ser variada ao longo de uma ampla gama, como discutido nesse relatório descritivo. As quantidades e tipos de outros ingredientes que podem ser incluídos são bem conhecidos na técnica.

EXEMPLO A

Antiandrogênio para administração oral (comprimido)

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	20,0
Gelatina	5,0
Lactose	47,5
Amido	27,5

Agonista de LHRH para injeção intramuscular de depósito

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
Acetato de leuprolida (Lupron Depot® - 3 meses)	0,7
Ácido polilático	6,1
D-manitol	5,8
Carboximetilcelulose sódico	0,5
Polissorbato 80	0,1
Ácido acético glacial (USP)	Para controlar o pH
Água para injeção (USP)	86,8

EXEMPLO B

Antiandrogênio para administração oral (Cápsula de

gelatina)

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
EM-9150	20,0
Lactose hidratada	62,0
Amido	4,8
Celulose microcristalina	12,8
Estearato de magnésio	0,4

Agonista de LHRH para injeção intramuscular de depósito

Ingrediente	**% do peso (por peso da composição total)**
Acetato de leuprolida (Lupron Depot® - 3 meses)	0,7
Ácido polilático	6,1
D-manitol	5,8
Carboximetilcelulose sódico	0,5
Polissorbato 80	0,1
Ácido acético glacial (USP)	Para controlar o pH
Água para injeção (USP)	86,8

[198] Outros antiandrogênios (ou seja, EM-9198, EM-9204 ou EM-9205) ou SARMs (ou seja, EM-9251, EM-9253, EM-9290 ou EM-9309) podem substituir EM-9150 nas formulações acima. Em terapias combinadas adicionadas, inibidores de 5-alfa-redutase, inibidores de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 5, inibidores de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase

do tipo 15 ou inibidores de 17-alfa-hidroxilase/17,20-liase poderiam ser adicionados a um recipiente adicional ao primeiro recipiente contendo o antiandrogênio ou SARM para gerar um kit e, opcionalmente, um terceiro recipiente contendo o agonista de LHRH ou antagonista de LHRH. O inibidor poderia ser incluído na mesma formulação que o antiandrogênio ou SARM no primeiro recipiente e o agonista de LHRH ou antagonista de LHRH no segundo recipiente para gerar um kit. Mais de um antiandrogênio ou SARM ou mais de um agonista de LHRH ou antagonista de LHRH ou mais de um inibidor pode ser incluído nos kits.

[199] A invenção foi descrita em termos de modalidades e exemplos preferidos, mas não é limitada por eles. Aqueles habilitados na técnica reconhecerão facilmente a aplicabilidade e o escopo mais amplos da invenção, que é limitada somente pelas reivindicações de patente emitidas por esse pedido ou qualquer pedido de patente que reivindique prioridade (diretamente ou indiretamente) a ela.

REFERÊNCIAS

Ando, T., Yamawaki, J., Saito, Y., Takai, Y., Yamataka, H.; (1980). "Neighboring group participation in solvolysis. X. Dissection of Ari-5 and Ar2-6 pathways in trifluoroacetolysis of 4-arylbutyl 6-methyl-2-naphthalenesulfonates". *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53 (8): 2.348-2.356.

Aucoin, M.W., Wassersug, R.J.; (2006). "The sexuality and social performance of androgen-deprived (castrated) men throughout history: Implications for modern day cancer patients". *Soc. Sci. Med.*, 63: 3.162-3.173.

Balog, A., Salvati, M.E., Shan, W., Mathur, A., Leith, L.W., Wei, D.D., Attar, R.M., Geng, J., Rizzo, C.A., Wang, C., Krystek, S.R., Tokarski, J.S., Hunt, J.T., Gottardis, M., Weinmann, R.; (2004). "The synthesis and evaluation of [2.2.1]-bicycloazahydantoins as androgen receptor antagonists". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 6.107-6.111.

Bhasin, S., Pencina, M., Kaur Jasuja, G., Travison, T.G., Coviello, A., Orwoll, E., Wang, P.Y., Nielson, C., Wu, F., Tajar, A., Labrie, F., Vesper, H., Zhang, A., Ulloor, J., Singh, R., D'Agostino, R., Vasan, R.S.; (2011). "Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (8): 2.430-2.439.

Cantin, L., Faucher, F., Couture, J.-F., Pereira de Jésus-Tran, K., Legrand, P., Ciobanu, L.C., Fréchette, Y., Labrecque, R., Singh, S.M., Labrie, F., Breton, R.; (2007). "Structural characterization of the human androgen receptor ligand-binding domain complexed with EM5744, a rationally designed steroidal ligand bearing a bulky chain directed toward helix 12". *J. Biol. Chem.*, 282 (42): 30.910-30.919.

Chengalvala, M., Oh, T., Roy, A.K.; (2003). "Selective androgen receptor modulators". *Expert Opin. Ther. Patents*, 13(1): 59-66.

Cozzoli, A., Capogrosso, R.F., Sblendorio, V.T., Dinardo, M.M., Jagerschmidt, C., Namour, F., Camerino, G.M., De Luca, A.; (2013). "GLPG0492, a novel selective androgen receptor modulator, improve muscle performance in

the exercised-mdx mouse model of muscular dystrophy". *Pharmacol. Res.*, 72: 9-24.

Duke III, C.B., Jones, A., Bohl, C.E., Dalton, J.T., Miller, D.D.; (2011). "Unexpected binding orientation of bulky-B-ring anti-androgens and implications for future drug targets". *J. Med. Chem.*, 54: 3.973-3.976.

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

Gryder, B.E., Akbashev, M.J., Rood, M.K., Raftery, E.D., Meyers, W.M., Dillard, P., Khan, S., Oyelere, A.K.; (2013). "Selectively targeting prostate cancer with antiandrogen equipped histone deacetylase inhibitors". *ACS Chem. Biol.*, 8: 2.550-2.560.

Guo, C., Linton, A., Kephart, S., Ornelas, M., Pairish, M., Gonzalez, J., Greasley, S., Nagata, A., Burke, B.J., Edwards, M., Hosea, N., Kang, P., Hu, W., Engebretsen, J., Briere, D., Shi, M., Gukasyan, H., Richardson, P., Dack, K., Underwood, T., Johnson, P., Morell, A., Felstead, R., Kuruma, H., Matsimoto, H., Zoubeidi, A., Gleave, M., Los, G., Fanjul, A.N.; (2011). "Discovery of aryloxy tetramethylcyclobutanes as novel androgen receptor antagonists". *J. Med. Chem.*, 54: 7.693-7.704.

Guo, C., Pairish, M., Linton, A., Kephart, S., Ornelas, M., Nagata, A., Burke, B., Dong, L., Engebretsen, J., Fanjul, A.N.; (2012). "Design of oxobenzimidazoles and oxindoles as novel androgen receptor antagonists". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22: 2.572-2.578.

Jones, J.O.; (2009). "Improving selective androgen receptor modulator discovery and preclinical evaluation".

Expert Opin. Drug Discov., 4 (9): 981-993.

Kinoyama, I., Taniguchi, N., Yoden, Koutoku, H., Furutani, T., Kudoh, M., Okada, M.; (2004). "Synthesis and pharmacological evaluation of novel arylpiperazine derivatives as nonsteroidal androgen receptor antagonists". *Chem. Pharm. Bull.*, 52 (11): 1.330-1.333.

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

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

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

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

Labrie, F., Veilleux, R., Fournier, A.; (1988c). "Low

androgen levels induce the development of androgen-hypersensitive cell clones in Shionogi mouse mammary carcinoma cells in culture". *J. Natl. Cancer Inst.*, 80 (14): 1.138-1.147.

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

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

Labrie, F., Archer, D., Bouchard, C., Fortier, M., Cusan, L., Gomez, J.-L., Girard, G., Baron, M., Ayotte, N., Moreau, M., Dubé, R., Côté, I., Labrie, C., Lavoie, L., Gilbert, L., Martel, C., Balser, J.; (2014). "Lack of influence of dyspareunia on the beneficial effect of intravaginal prasterone (dehydroepiandrosterone, DHEA) on sexual dysfunction in postmenopausal women". *J. Sex. Med.*, 11: 1.766-1.785.

Li, J.J., Sutton, J.C., Nirschl, A., Zou, Y., Wang, H., Sun, C., Pi, Z., Johnson, R., Krystek, S.R., Seethala, R., Golla, R., Sleph, P.G., Beehler, B.C., Grover, G.J., Fura, A., Vyas, V.P., Li, C.Y., Gougoutas, J.Z., Galella, M.A., Zahler, R., Ostrowski, J., Hamann, L.G.; (2007), "Discovery of potent and muscle selective androgen receptor modulators through scaffold modifications". *J. Med. Chem.*, 50 (13): 3.015-3.025.

Liu, P.Y., Death, A.K., Handelsman, D.J.; (2003).

"Androgens and cardiovascular disease". *Endocr. Rev.*, 24: 313-340.

Liu, B., Su, L., Geng, J., Liu, J., Zhao, G.; (2010). "Developments in nonsteroidal antiandrogens targeting the androgen receptor". *ChemMedChem*, 5: 1.651-1.661.

McGinley, P.L., Koh, J.T.; (2007). "Circumventing anti-androgen resistance by molecular design". *J. Am. Chem. Soc.*, 129 (13): 3.822-3.823.

Mohler, M.L., Bohl, C.E., Jones, A, Coss, C.C., Narayanan, R., He, Y., Hwang, D.J., Dalton, J.T., Miller, D.D.; (2009). "Nonsteroidal selective androgen receptor modulators (SARMs): dissociating the anabolic and androgenic activities of the androgen receptor for therapeutic benefit". *J. Med. Chem.*, 52 (12): 3.597-3.617.

Mohler, M.L., Coss, C.C., Duke III, C.B., Patil, S.A., Miller, D.D.; Dalton, J.T.; (2012). "Androgen receptor antagonists: a patent review (2008 - 2011)". *Expert Opin. Ther. Patents*, 22 (5): 541-565.

Nagata, N., Kawai, K., Nakanishi, I.; (2012). "Subtle structural changes in tetrahydroquinolines, a new class of nonsteroidal selective androgen receptor modulators, induce different functions". *J. Chem. Inf. Model.*, 52: 2.257-2.264.

Negro-Vilar, A.; (1999). "Selective androgen receptor modulators (SARMs): a novel approach to androgen therapy for the new millennium". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 3.459-3.462.

Nique, F., Hebbe, S., Peixoto, C., Annoot, D., Lefrançois, J.-M., Duval, E., Michoux, L., Triballeau, N., Lemoullec, J.-M., Mollat, P., Thauvin, M., Prangé, T.,

Minet, D., Clément-Lacroix, P., Robin-Jagerschmidt, C., Fleury, D., Guédin, D., Deprez, P.; (2012a). "Discovery of diarylhydantoins as new selective androgen receptor modulators". *J. Med. Chem.*, 55, 8.225-8.235.

Nique, F., Hebbe, S., Triballeau, N., Peixoto, C., Lefrançois, J.-M., Jary, H., Alvey, L., Manioc M., Housseman, C., Klaassen, H., Van Beeck, K., Guédin, D., Namour, F., Minet, D., Van der Aar, E., Feyen, J., Fletcher, S., Blanqué, R., Robin-Jagerschmidt, C., Deprez, P.; (2012b). "Identification of a 4-(hydroxymethyl)diarylhydantoin as a selective androgen receptor modulator". *J. Med. Chem.*, 55, 8.236-8.247.

Pelletier, G., Ouellet, J., Martel, C., Labrie, F.; (2012). "Effects of ovariectomy and dehydroepiandrosterone (DHEA) on vaginal wall thickness and innervation". *J. Sex. Med.*, 9: 2.525-2.533.

Pelletier, G., Ouellet, J., Martel, C., Labrie, F.; (2013). "Androgenic action of dehydroepiandrosterone (DHEA) on nerve density in the ovariectomized rat vagina". *J. Sex. Med.*, 10: 1.908-1.914.

Poortmans, A., Wyndaele, J.J.; (1998). "M. levator ani in the rat: does it really lift the anus?", *Anat. Rec.*, Maio, 251 (1): 20-7.

Poutiainen, P.K., Oravilahti, T., Perakyl, M., Palvimo, J.J., Ihalainen, J.A., Laatikainen, R., Pulkkinen, J.T.; (2012). "Design, synthesis, and biological evaluation of nonsteroidal cycloalkane[d]isoxazole-containing androgen receptor modulators". *J. Med. Chem.*, 55: 6.316-6.327.

Qi, H., Labrie, Y., Grenier, J., Fournier, A., Fillion, C., Labrie, C.; (2001). "Androgens induce expression of

SPAK, a STE20/SPS1-related kinase, in LNCaP human prostate cancer cells". *Mol. Cell. Endocrinol.*, 182: 181-192.

Salvati, M., Attar, R.M., Balog, A., Dell-John, J., Jure-Kunkel, M., Krystek, S., Obermeier, M., Spires, T.J.R., Vite, G., Gottardis, M.; (2008). "BMS-641988: a highly potent and rationally designed inhibitor of the androgen receptor (AR), with efficacy in castration resistant human prostate cancer xenograft models". *Eur. J. Cancer Suppl.*, 6 (12): 50.

Simard, J., Dauvois, S., Haagensen, D.E., Lévesque, C., Mérand, Y., Labrie, F.; (1990). "Regulation of progesterone-binding breast cyst protein GCDFP-24 secretion by estrogens and androgens in human breast cancer cells: a new marker of steroid action in breast câncer". *Endocrinology*, 126 (6): 3.223-3.231.

Singh, S.M., Gauthier, S., Labrie, F.; (2000). "Androgen receptor antagonists (antiandrogens): structure-activity relationships". *Curr. Med. Chem.*, 7 (2): 211-247.

Tucker, H., Crook, J.W., Chesterson, G.J.; (1988). "Nonsteroidal antiandrogens. Synthesis and structure-activity relationships of 3-substituted derivatives of 2-hydroxypropionanilides". *J. Med. Chem.*, 31 (5): 954-959.

Varchi, G., Guerrini, A., Tesei, A., Brigliadori, G., Bertucci, C., Di Donato, M., Castoria, G.; (2012). "Nonsteroidal androgen receptor ligands: versatile syntheses and biological data". *ACS Med. Chem. Lett.*, 3 (6): 454-458.

Xiao, H.-Y., Balog, A., Attar, R.M., Faifax, D., Fleming, L.B., Holst, C.L., Martin, G.S., Rossiter, L.M., Chen, J., Cvjic, M.-E., Dell-John, J., Geng, J., Gottardis,

M.M., Han, W.-C., Nation, A., Obermeier, M., Rizzo, C.A., Schweizer, L., Spires Jr., T., Shan, W., Gavai, A., Salvati, M.E., Vite, G.; (2010). "Design and synthesis of 4-[3,5-dioxo-11-oxa-4,9-diazatricyclo[5.3.1.02'6]undec-4-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitriles as androgen receptor antagonists". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20: 4.491-4.495.

Yang, S.H., Song, C.-H., Van, H.T.M., Park, E., Khadka, D.B., Gong, E.-Y., Lee, K., Cho, W.-J.; (2013). "SAR based design of nicotinamides as a novel class of androgen receptor antagonists for prostate câncer". *J. Med. Chem.*, 56, 3.414-3.418.

Zhang, X., Lanter, J.C., Sui, Z.; (2009). "Recent advances in the development of selective androgen receptor modulators". *Expert Opin. Ther. Patents*, 19 (9): 1.239-1.258.

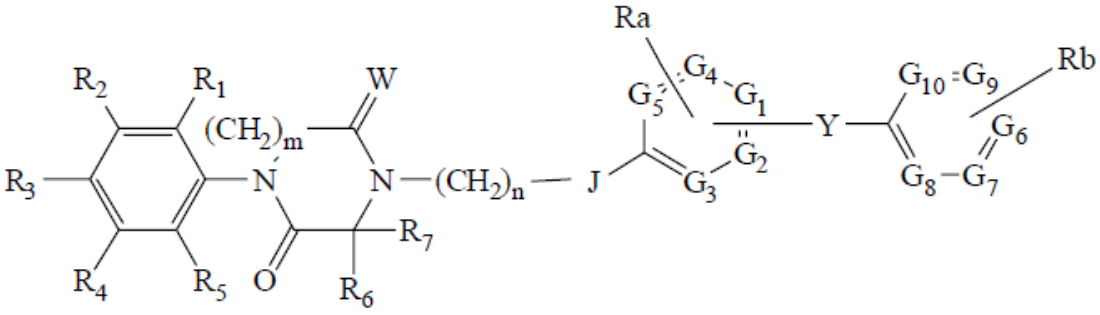
Zhang, X., Allan, G.F., Tannenbaum, P., Sbriscia, T., Linton, O., Lai, M.-T., Haynes-Johnson, D., Bhattacharjee, S., Lundeen, S.G., Sui, Z.; (2013). "Pharmacological characterization of an imidazolopyrazole as novel selective androgen receptor modulator". *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 134: 51-58.

Zhang, X., Sui, Z.; (2013). "Deciphering the selective androgen receptor modulators paradigma". *Expert Opin. Drug Discov.*, 8 (2): 191-218.

Zhou, J., Geng, G., Shi, Q., Sauriol, F., Wu, J.H.; (2009). "Design and synthesis of androgen receptor antagonists with bulky side chains for overcoming antiandrogen resistance". *J. Med. Chem.*, 52 (17): 5.546-5.550.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** pela fórmula:



em que n é um número inteiro de 0 a 6;

em que m é um número inteiro de 0 a 1;

em que J e Y são independentemente uma ligação direta ou -O-;

em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquil, nitrila, trifluormetil e amina;

em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_3 alquil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em halogênio e trifluormetil;

em que R_3 é nitrila,;

em que R_4 e R_5 são hidrogênio;

em que R_6 e R_7 são independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil ou R_6 e R_7 juntos formam um ciclo contendo um grupo $(CH_2)_p$ em que p é um inteiro entre 2 a 6;

em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre;

em que G_1, G_2, G_3, G_4 e G_5 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina

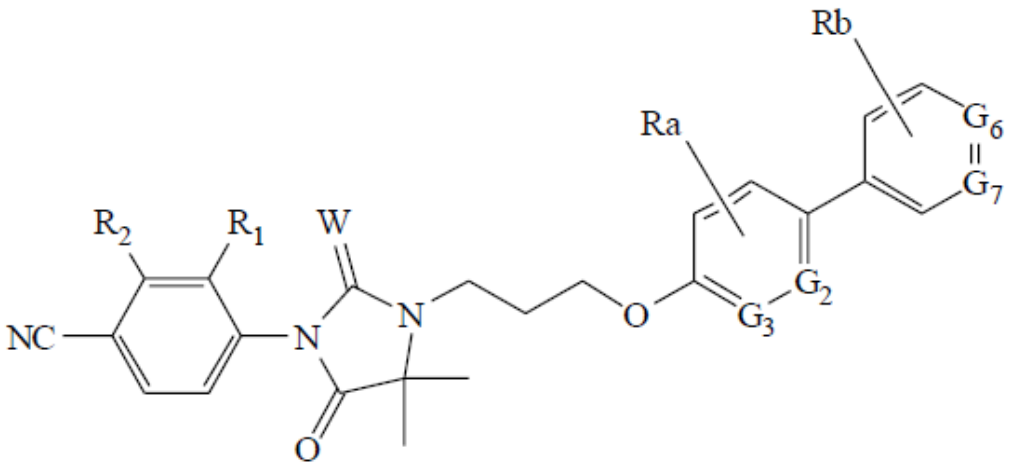
e nitrogênio com um máximo de um nitrogênio no anel;

em que G_6, G_7, G_8, G_9 e G_{10} são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; em que o nitrogênio não está presente em G_1, G_4, G_5 e G_{10}; em que o óxido de nitrogênio não está presente em G_8, G_9 e G_{10}; e

em que Y está ligado a G_1, G_2 ou G_4;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter a seguinte fórmula:



em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, $-OCH_3$, C_1-C_3 alquil, nitrila, trifluormetil e amina;

em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e metil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em halogênio, e trifluormetil;

em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre;

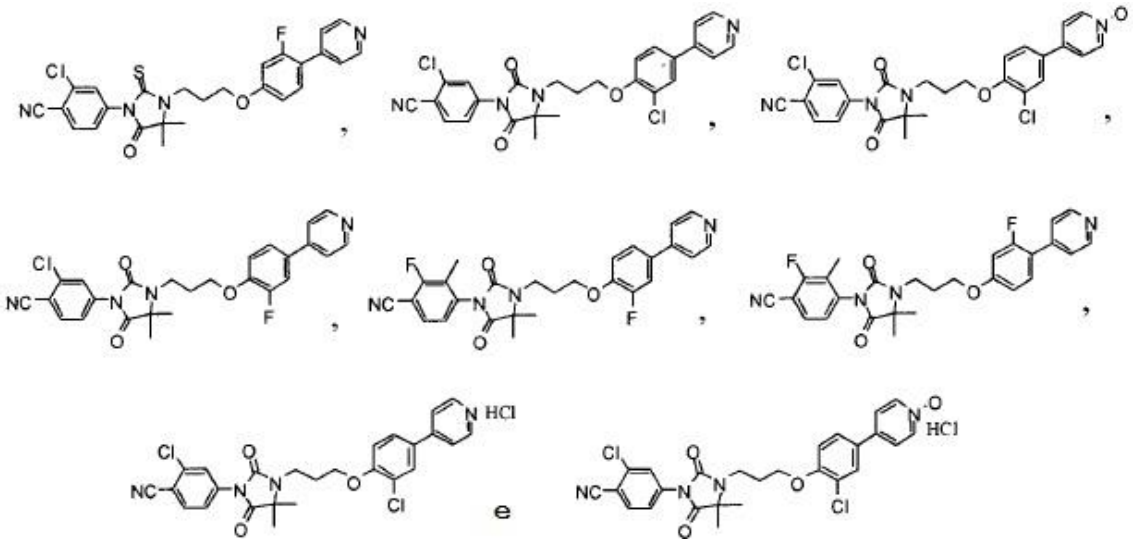
em que G_2 e G_3 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina e nitrogênio com um

máximo de um nitrogênio no anel; e

em que G_6 e G_7 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel;

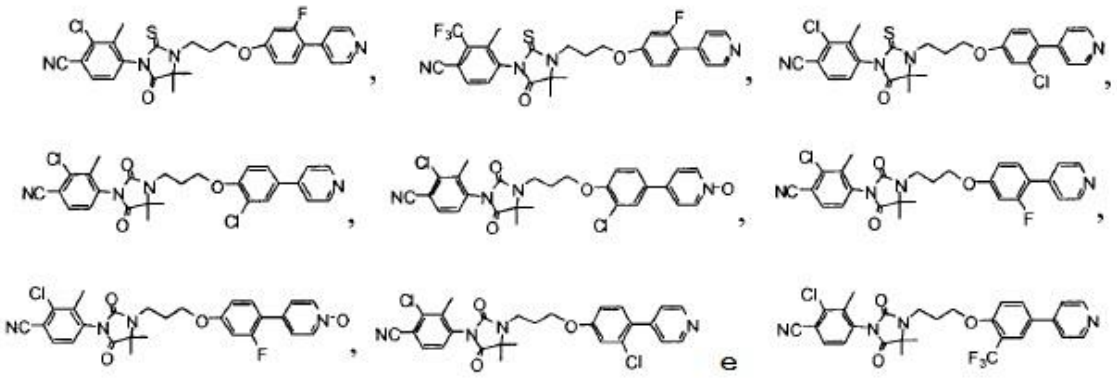
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o referido composto é selecionado do grupo que consiste em:



ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o referido composto é selecionado do grupo que consiste em:

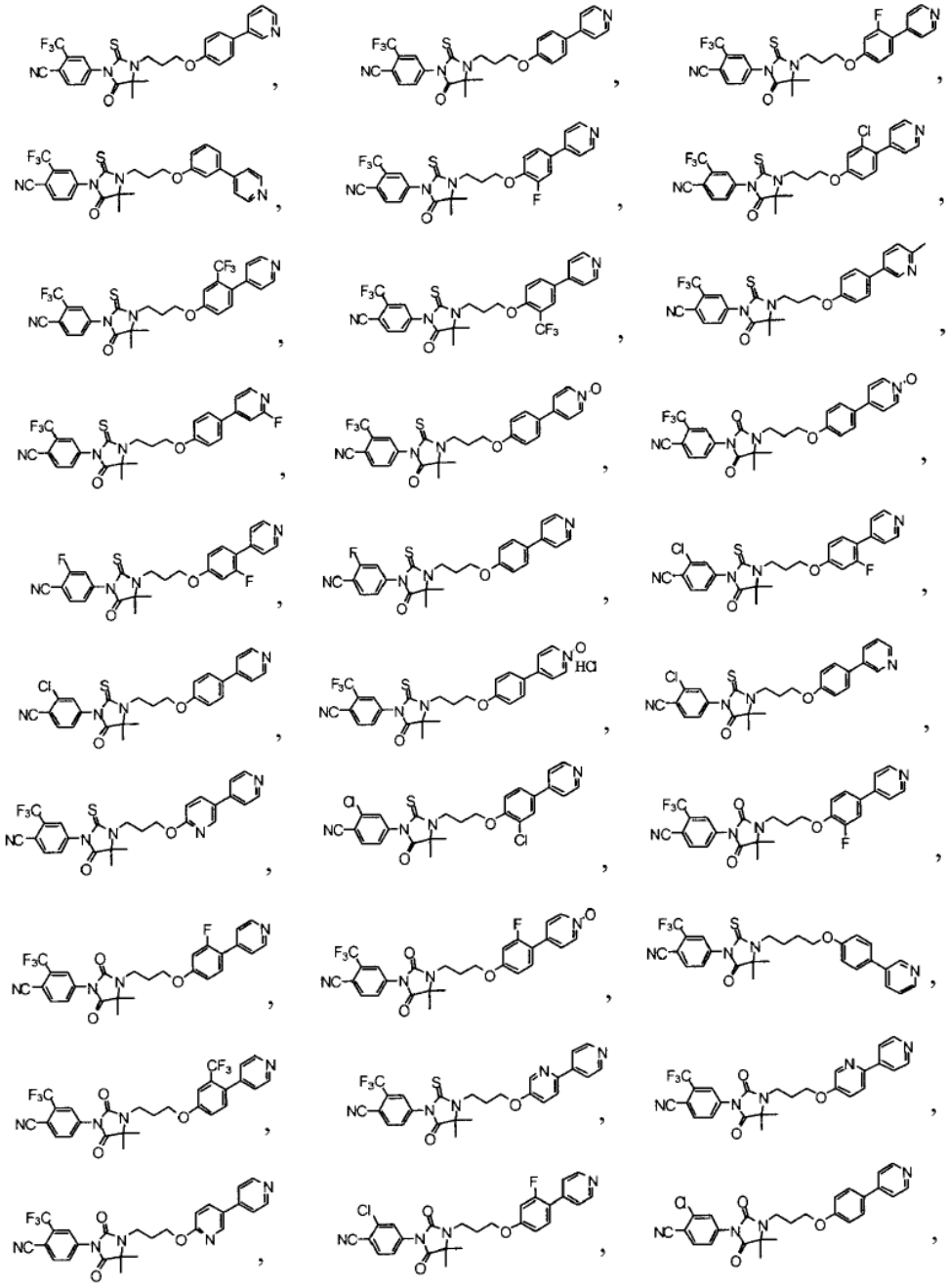


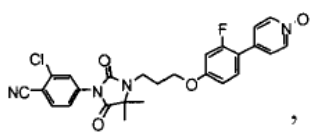
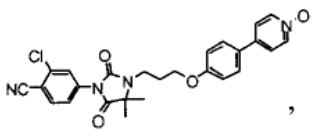
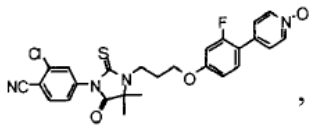
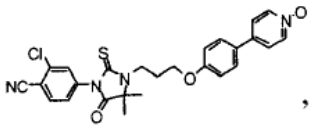
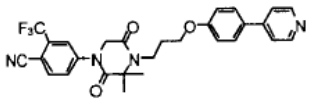
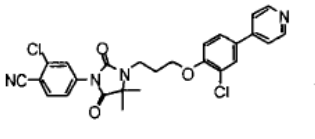
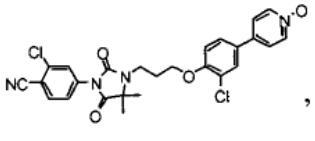
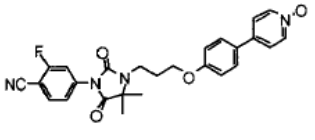
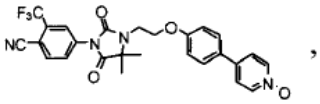
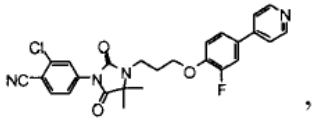
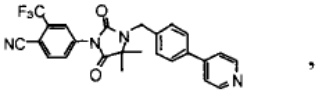
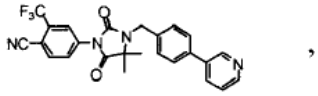
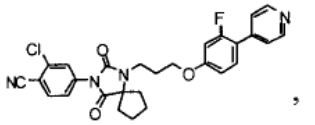
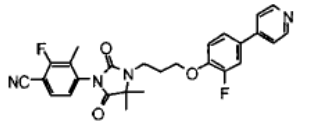
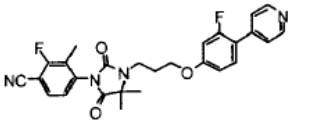
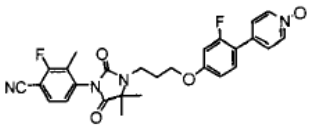
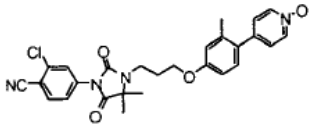
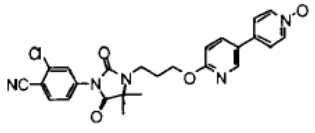
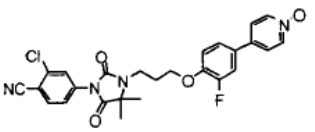
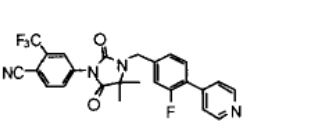
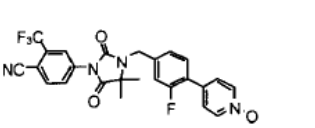
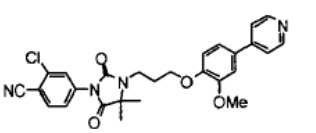
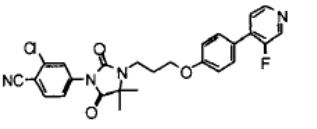
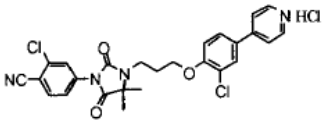
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

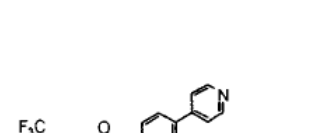
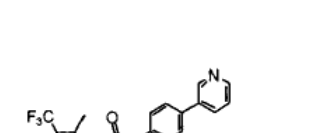
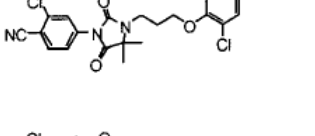
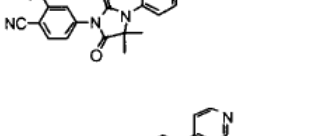
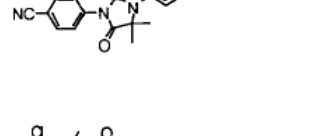
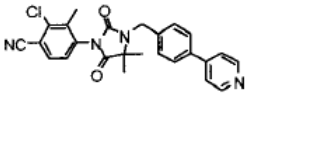
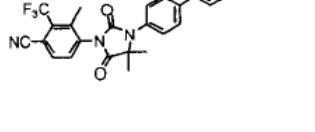
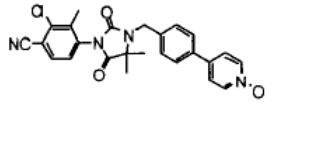
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que m é 0; em que n é 3; em que J é um oxigênio; em que G_1, G_8 e G_{10} são carbono ou metina; em que Y é uma ligação direta; em que J e Y estão em posição *para* entre eles; em que G_6 ou G_7 ou G_9 é um nitrogênio ou óxido de nitrogênio; e em que G_9 não é um óxido de nitrogênio.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o referido composto é selecionado do grupo que consiste em:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

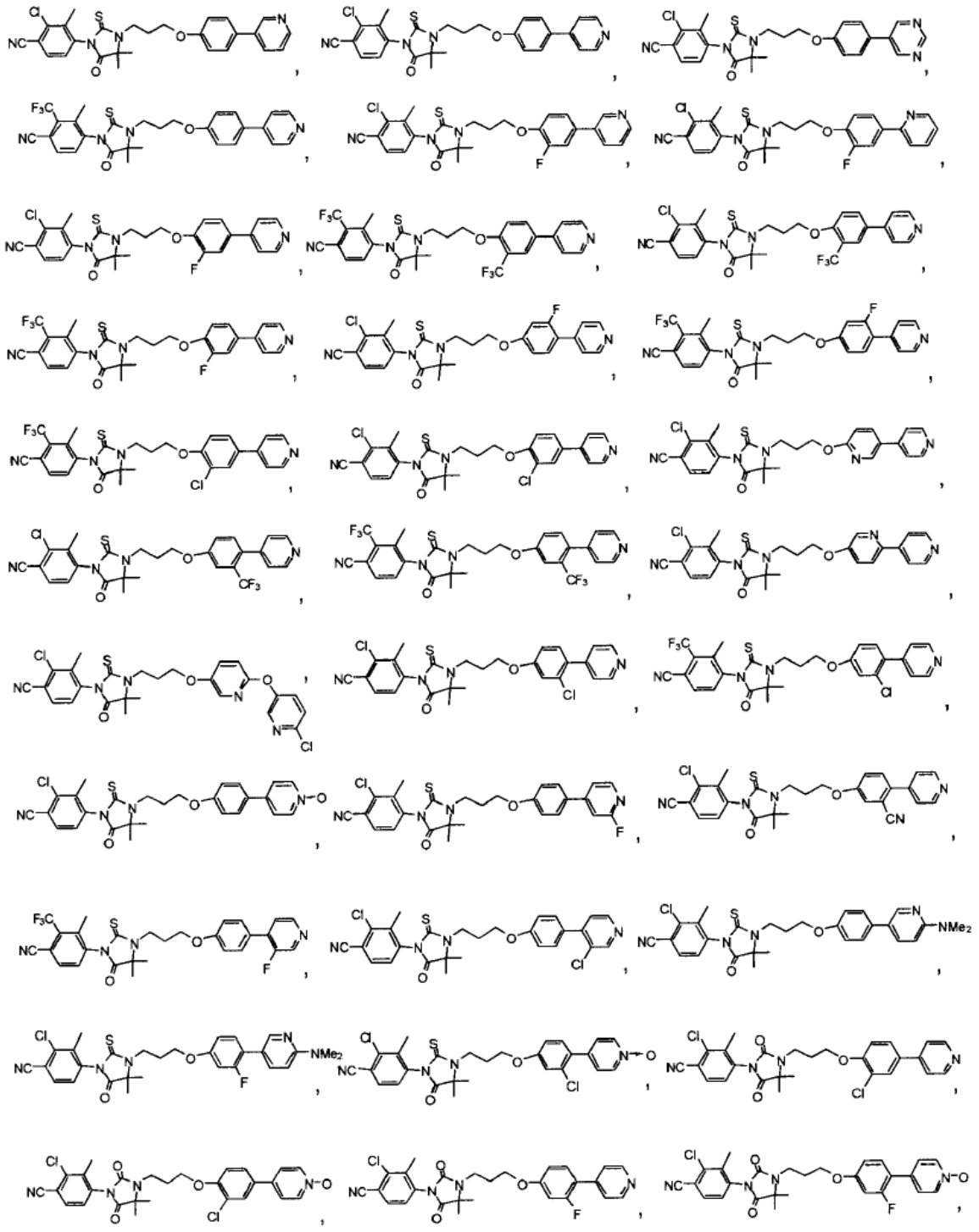
,

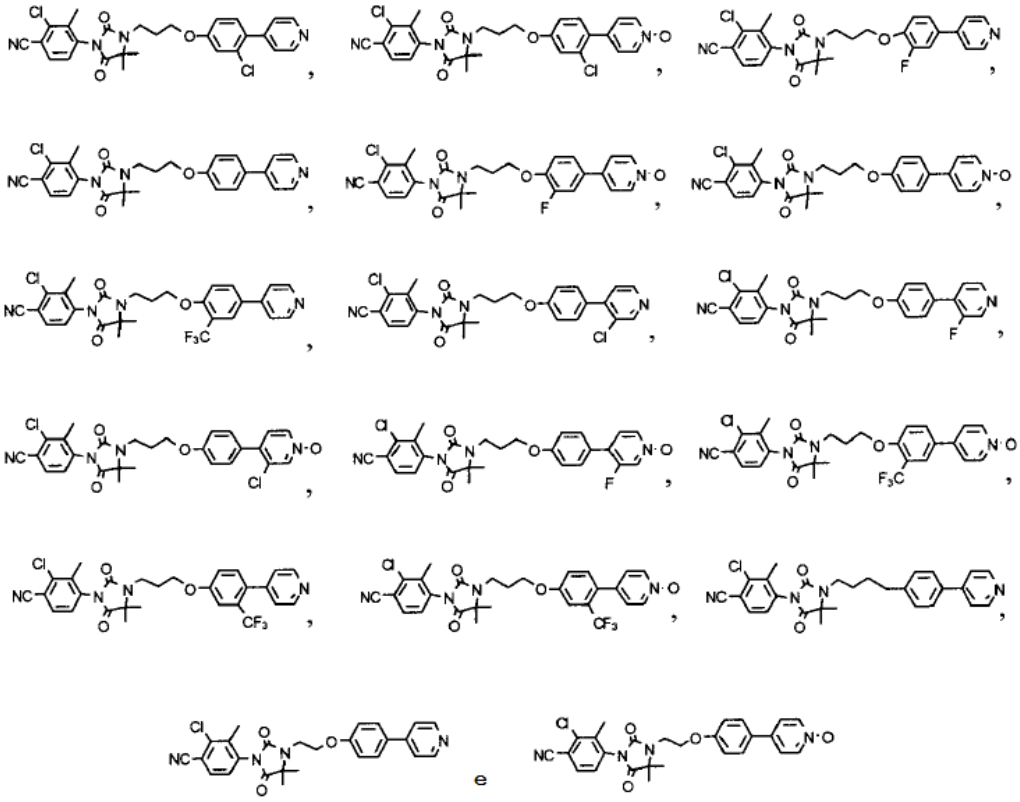
,

,

,

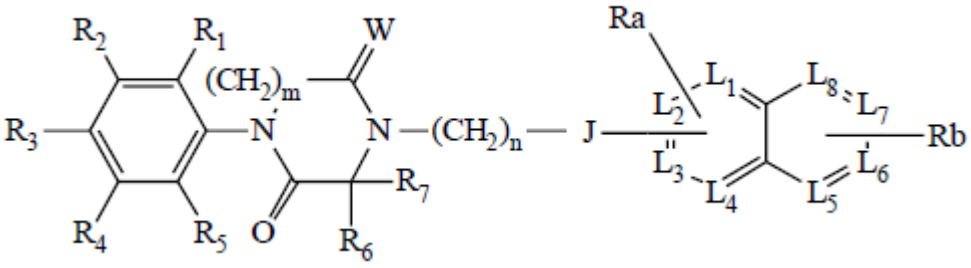
,





ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

7. Composto **caracterizado** por apresentar a fórmula:



em que n é um número inteiro de 0 a 6;

em que m é um número inteiro de 0 a 1;

em que J é -O-;

em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_3 alquil;

em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_3 alquil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em halogênio e trifluormetil;

em que R_3 é nitrila;

em que R_4 e R_5 são hidrogênio;

em que R_6 e R_7 são selecionados independentemente do grupo que consiste em C_1-C_6 alquil;

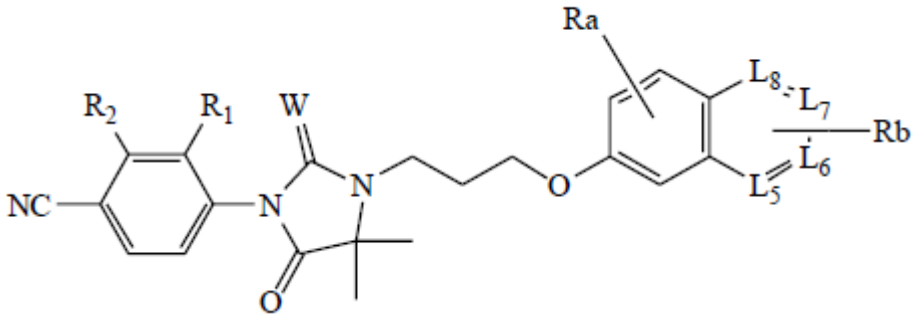
em que W é selecionado do grupo que consiste em oxigênio e enxofre;

em que L_1, L_2, L_3 e L_4 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono e metina; e

em que L_5, L_6, L_7 e L_8 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; em que o óxido de nitrogênio não está presente em L_6 e L_7;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** por ter a seguinte fórmula:



em que Ra e Rb são selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_3 alquil ;

em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e metil;

em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em halogênio e trifluormetil;

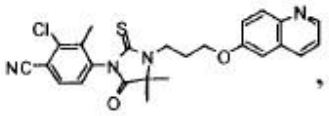
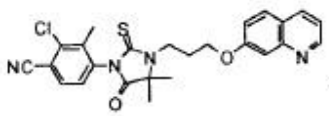
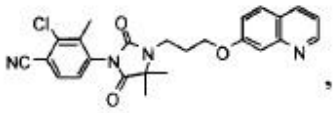
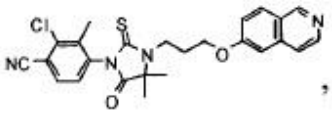
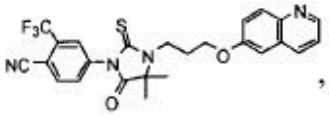
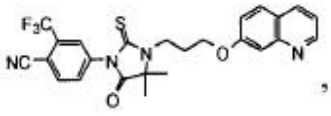
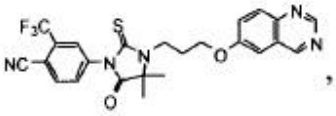
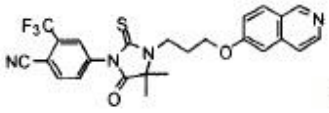
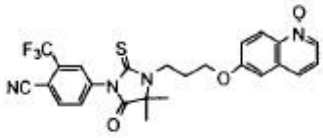
em que W é selecionado do grupo que consiste em

oxigênio e enxofre; e

em que L_5, L_6, L_7 e L_8 são selecionados independentemente do grupo que consiste em carbono, metina, nitrogênio e óxido de nitrogênio com um mínimo de um nitrogênio ou óxido de nitrogênio no anel; em que o óxido de nitrogênio não está presente em L_6 e L_7;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o referido composto é selecionado do grupo que consiste em:


,

,

,

,

,

,

,

e

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

10. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender pelo menos um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável.

11. Composição farmacêutica **caracterizada** por ser usada para tratamento ou redução do risco de desenvolvimento de câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, acne, seborréia, hirsutismo, alopecia androgênica, calvície masculina, síndrome de ovário policístico, puberdade precoce ou síndromes hiperandrogênicas, que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um

composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável.

12. Composição farmacêutica **caracterizada** por ser usada para tratamento ou redução do risco de desenvolvimento de uma doença relacionada à perda de estimulação androgênica que consiste em atrofia e fraqueza muscular, atrofia cutânea, perda óssea, osteoporose, anemia, aterosclerose, doença cardiovascular, perda de energia, perda de bem-estar, perda de libido, hipogonadismo masculino, sarcopenia, impotência sexual, disfunção erétil, disfunção sexual feminina, diabetes tipo 2 ou acúmulo de gordura abdominal, que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 4 a 9, e um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável.

13. Composição farmacêutica **caracterizada** por ser usada para tratamento ou redução do risco de desenvolvimento de câncer de próstata ou hiperplasia prostática benigna que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável.

14. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, **caracterizada** pelo fato de que o referido diluente ou carregador é adequado para administração oral.

15. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, conforme definido em qualquer uma

das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratamento ou redução do risco de desenvolvimento de câncer de próstata em um paciente em necessidade do mesmo.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de compreender a administração ao referido paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um inibidor de enzimas que sintetizam androgênio selecionado do grupo que consiste em um inibidor de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 15 selecionado do grupo consistindo em EM-1791 e EM-2881, um inibidor de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 5 selecionado de EM-1404, um inibidor de 5α-redutase selecionado do grupo consistindo em finasterida e dutasterida, e um inibidor de 17α-hidroxilase/17,20-liase selecionado do grupo consistindo em cetoconazol, acetato de abiraterona, galeterona e orteronel.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que um inibidor de 5α-redutase selecionado do grupo consistindo em finasterida e dutasterida e um inibidor de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 15 selecionado do grupo consistindo em EM-1791 e EM-2881 são combinados.

18. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, **caracterizado** pelo fato de compreender uma combinação com um agonista ou antagonista de LHRH selecionado do grupo que consiste em acetato de leuprolida, acetato de goserelina, nafarelina, acetato de buserelina, acetato de histrelina e acetato de triptorrelina ou pamoato

ou antagonista de LHRH selecionado do grupo que consiste em abarelix, teverelix, acetato de cetrorelix, acetato de ganirelix, iturelix, acilina, degarelix, ornirelix, Azaline B, ozarelix, LTX-101, elagolix, TAK-013 e TAK-385.

19. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratamento ou redução do risco de desenvolvimento de hiperplasia prostática benigna em um paciente em necessidade do mesmo.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de compreender a combinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um inibidor de enzimas que sinstetizam androgênio selecionado do grupo que consiste em um inibidor de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 15 selecionado do grupo que consiste em EM-1791 e EM-2881, um inibidor de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 5 selecionado de EM-1404, um inibidor de 5α-redutase selecionado do grupo consistindo em finasterida e dutasterida, e um inibidor de 17α-hidroxilase/17,20-liase selecionado do grupo consistindo em cetoconazol, acetato de abiraterona, galeterona e orteronel.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que um inibidor de 5α-redutase selecionado do grupo consistindo em finasterida e dutasterida e um inibidor de 17β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 15 selecionado do grupo consistindo em EM-1791 e EM-2881 são combinados.

22. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratamento ou redução do risco de desenvolvimento de: (a) acne, seborréia, hirsutismo, alopecia androgênica ou calvície masculina; ou (b) câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, síndrome de ovário policístico, puberdade precoce ou síndromes hiperandrogênicas; ou (c) atrofia e fraqueza muscular, atrofia cutânea, perda óssea, osteoporose, anemia, aterosclerose, doença cardiovascular, perda de energia, perda de bem-estar, perda de libido, hipogonadismo masculino, sarcopenia, impotência sexual, disfunção erétil, disfunção sexual feminina, diabetes tipo 2 ou acúmulo de gordura abdominal em um um paciente em necessidade do mesmo.

23. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 22, **caracterizado** pelo fato de que o referido composto é formulado em um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável.

24. Kit, **caracterizado** por compreender um primeiro recipiente contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e que ainda compreende um segundo recipiente contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agonista de LHRH selecionado do grupo que consiste em acetato de leuprolida, acetato de goserelina, nafarelina, acetato de buserelina, acetato de histrelina e acetato de triptorrelina ou pamoato ou

antagonista de LHRH selecionado do grupo que consiste em abarelix, teverelix, acetato de cetrorelix, acetato de ganirelix, iturelix, acilina, degarelix, ornirelix, Azaline B, ozarelix, LTX-101, elagolix, TAK-013 e TAK-385.

Figura 1

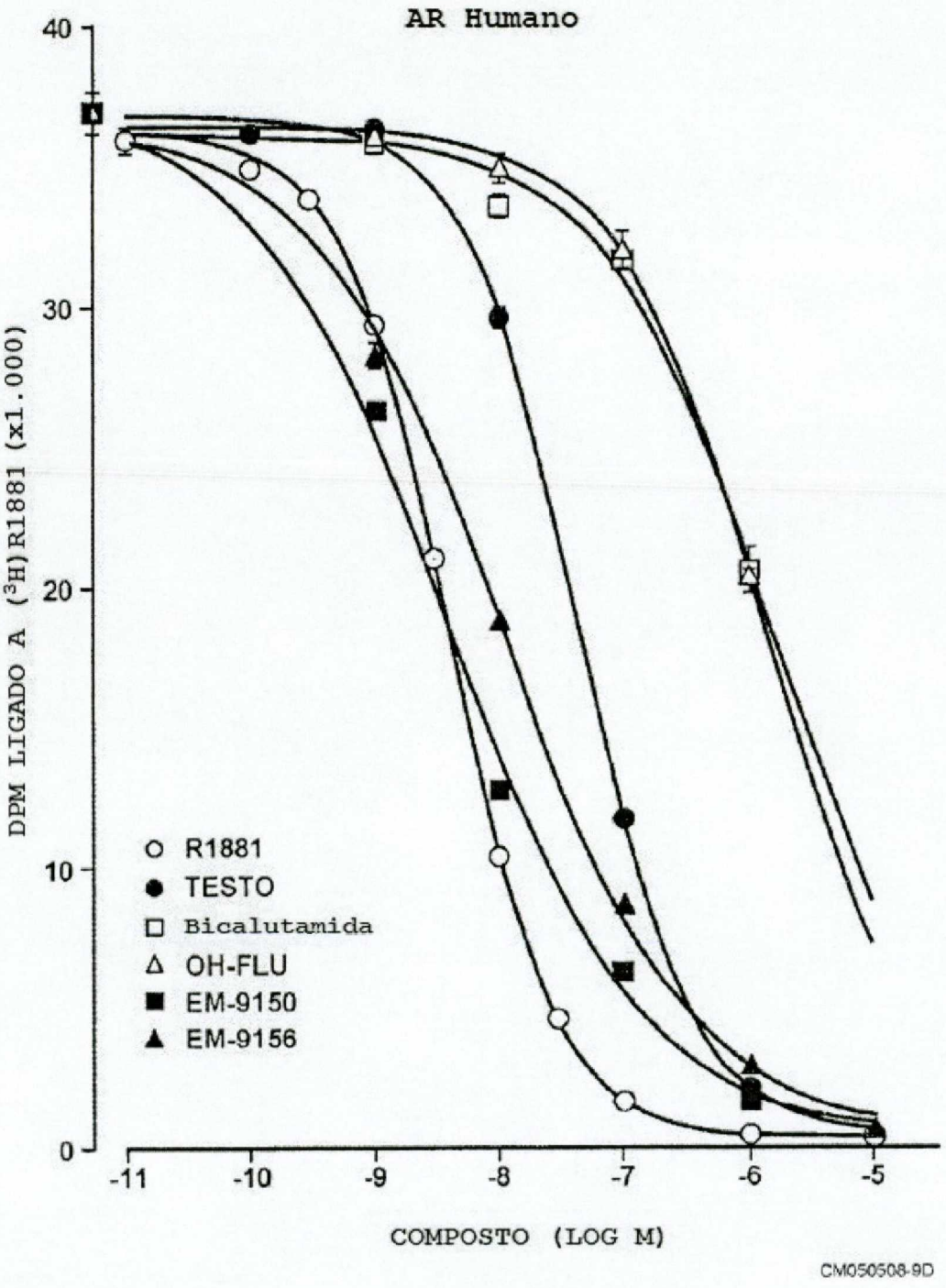

AR Humano
DPM LIGADO A (^{3}H)R1881 (x1.000)
40
30
20
10
0
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
COMPOSTO (LOG M)
R1881
TESTO
Bicalutamida
OH-FLU
EM-9150
EM-9156
CM050508-9D

Figura 2

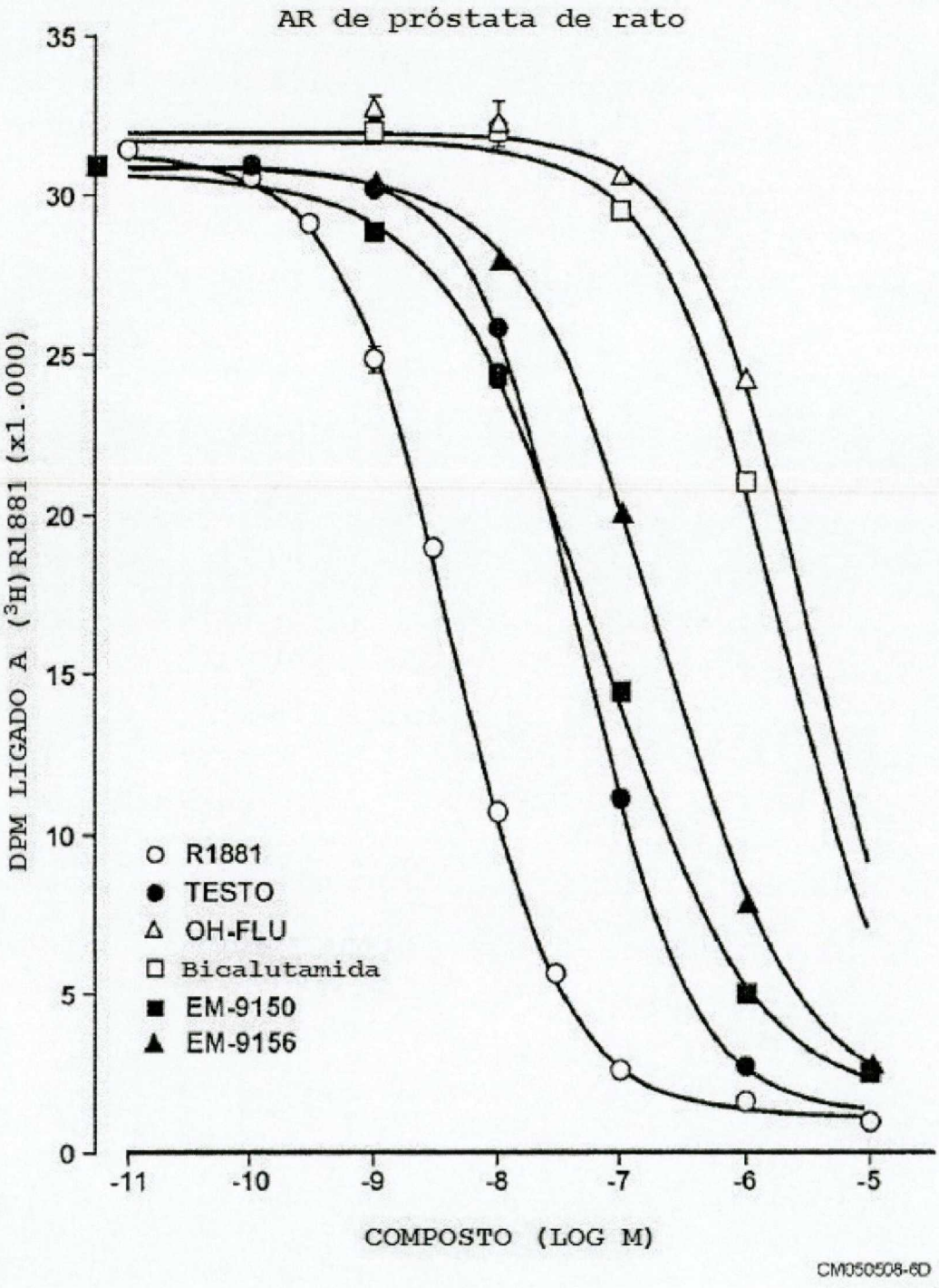

AR de próstata de rato
DPM LIGADO A (^{3}H)R1881 (x1.000)
35
30
25
20
15
10
5
0
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
COMPOSTO (LOG M)
R1881
TESTO
OH-FLU
Bicalutamida
EM-9150
EM-9156
CM050508-6D

Figura 3

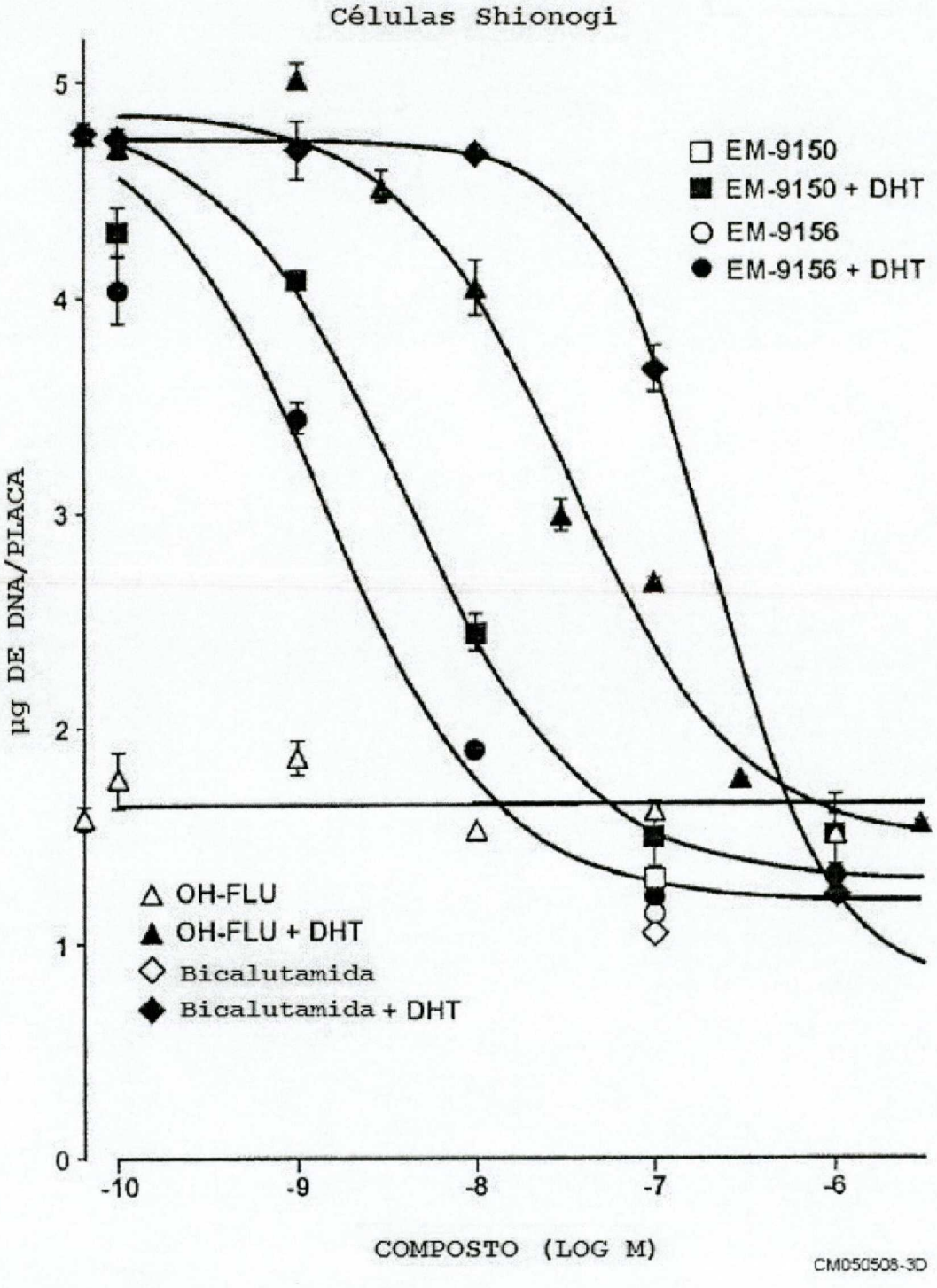

Células Shionogi
EM-9150
EM-9150 + DHT
EM-9156
EM-9156 + DHT
OH-FLU
OH-FLU + DHT
Bicalutamida
Bicalutamida + DHT
µg DE DNA/PLACA
COMPOSTO (LOG M)
CM050508-3D

Figura 4

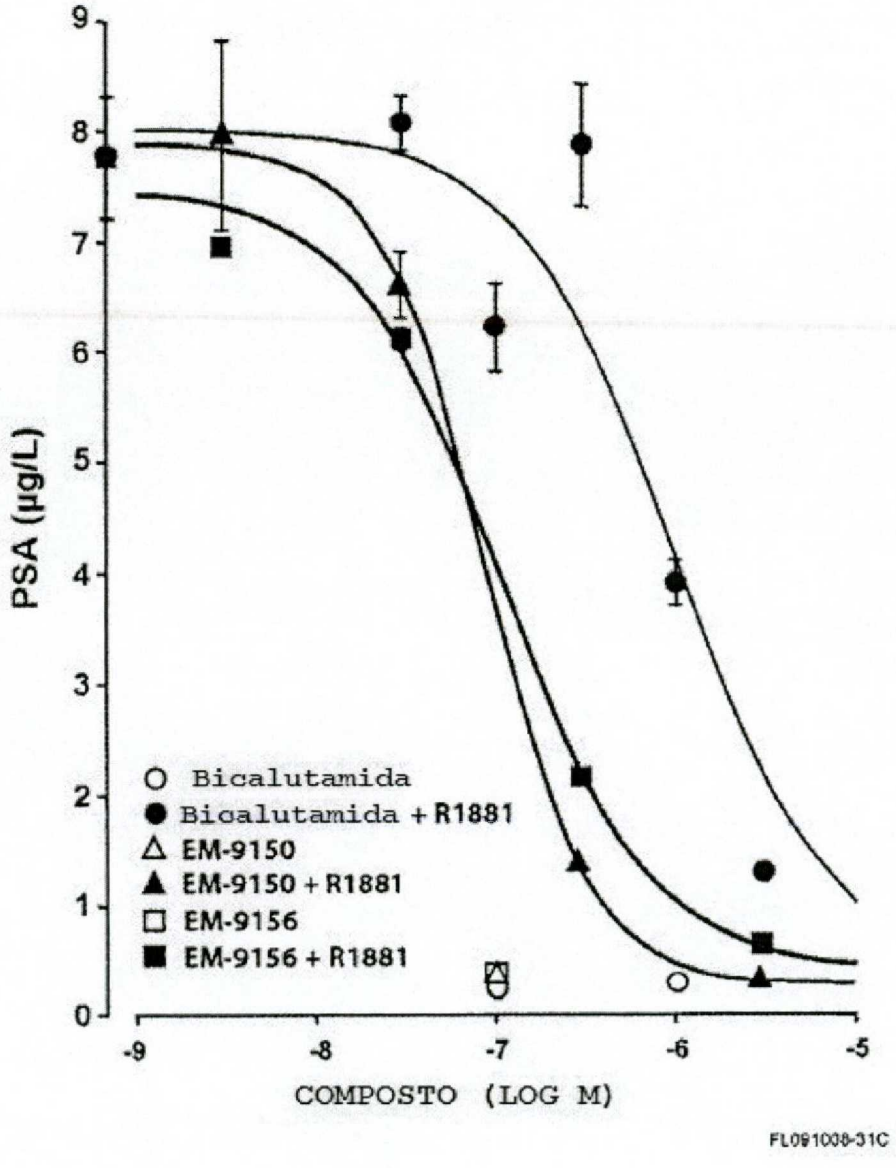

PSA (µg/L)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-9
-8
-7
-6
-5
COMPOSTO (LOG M)
Bicalutamida
Bicalutamida + R1881
EM-9150
EM-9150 + R1881
EM-9156
EM-9156 + R1881
FL091008-31C

Figura 5

Concentrações plasmáticas de EM-9150 e seus metabólitos, EM-9156 e EM-9260 após uma administração oral única de 20 mg de EM-9150/kg a ratos-machos (n = 3 ratos/ponto do tempo; Estudo N° 805355)

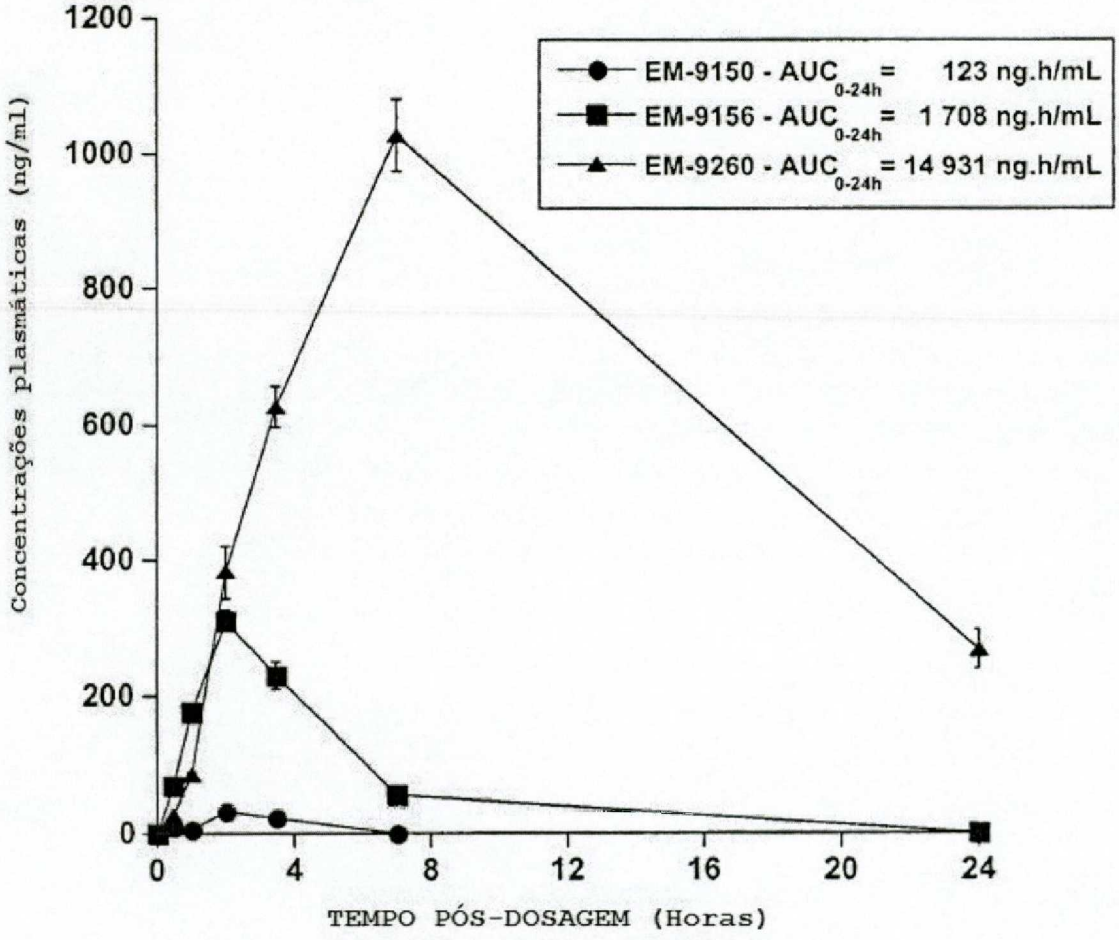


Figura 6

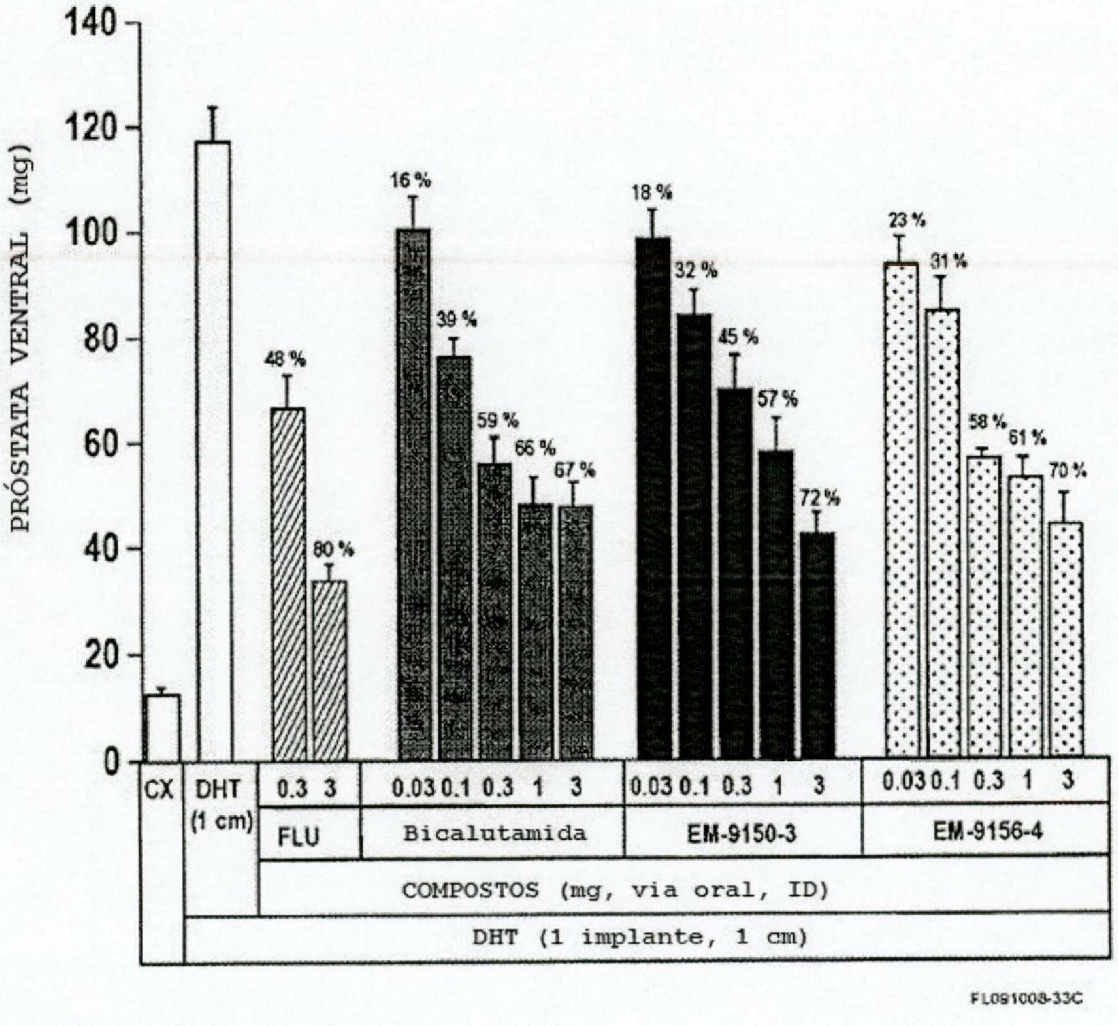

PRÓSTATA VENTRAL (mg)
140
120
100
80
60
40
20
0
48 %
80 %
16 %
39 %
59 %
66 %
67 %
18 %
32 %
45 %
57 %
72 %
23 %
31 %
58 %
61 %
70 %
CX
DHT (1 cm)
0.3 3
FLU
0.03 0.1 0.3 1 3
Bicalutamida
0.03 0.1 0.3 1 3
EM-9150-3
0.03 0.1 0.3 1 3
EM-9156-4
COMPOSTOS (mg, via oral, ID)
DHT (1 implante, 1 cm)
FL091008-33C

Figura 7

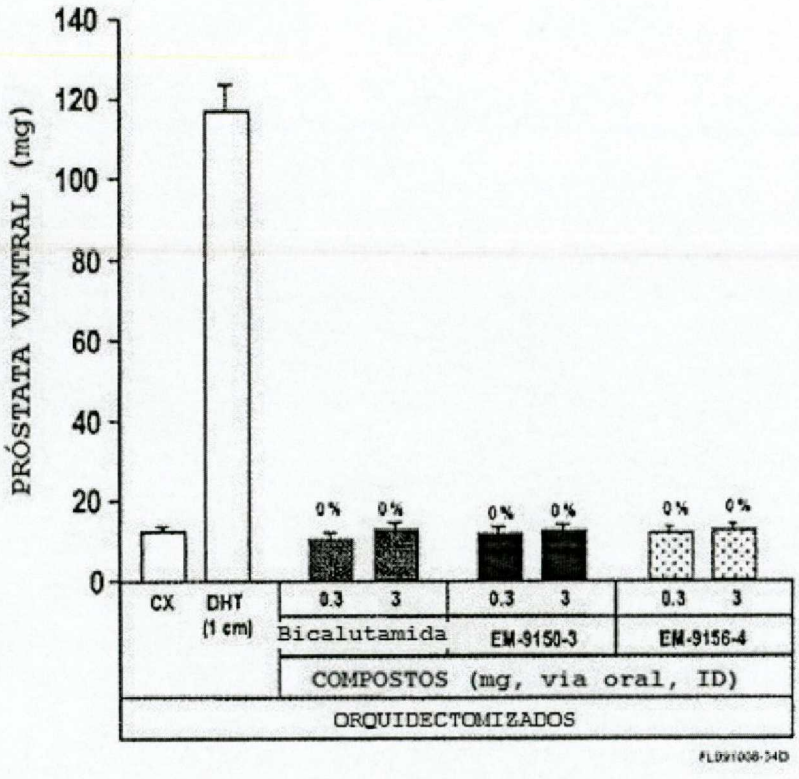
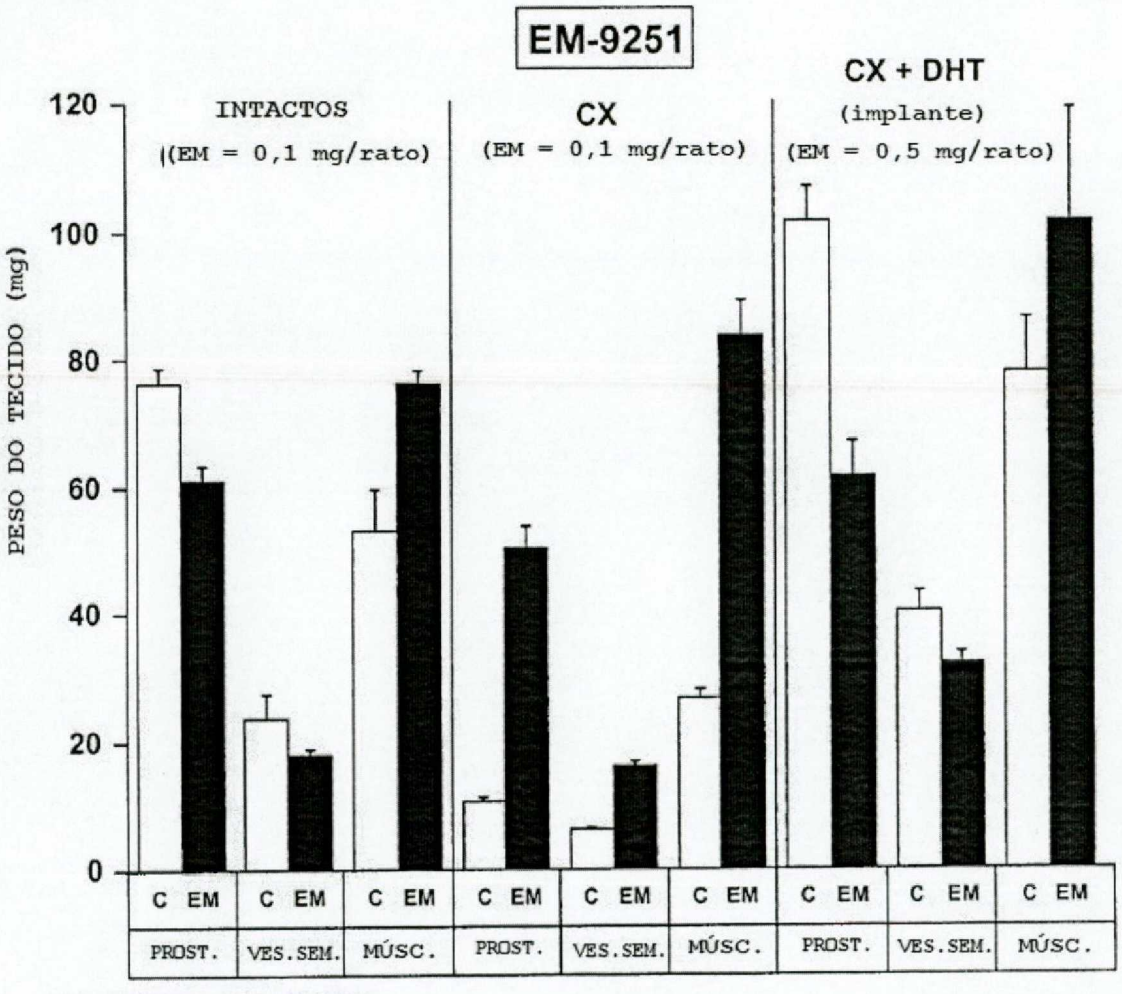

PRÓSTATA VENTRAL (mg)
140
120
100
80
60
40
20
0
0%
0%
0%
0%
0%
0%
CX
DHT (1 cm)
0.3
3
0.3
3
0.3
3
Bicalutamida
EM-9150-3
EM-9156-4
COMPOSTOS (mg, via oral, ID)
ORQUIDECTOMIZADOS

Figura 8

FL061213CM



C = CONTROLE; EM = EM-9251
PROST. = Próstata ventral; VES.SEM. = Vesículas seminais; MÚSC. = músculo bulbocavernoso