

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 829**

51 Int. Cl.:

C07D 233/60 (2006.01) **C07B 59/00** (2006.01)
C07D 249/04 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
C07D 295/088 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2016** **E 21212648 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024** **EP 3988541**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos para obtención de imágenes y tratamiento del cáncer y métodos para su uso**

30 Prioridad:

13.01.2015 US 201562102719 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2024

73 Titular/es:

BRITISH COLUMBIA CANCER AGENCY BRANCH (50.0%)
600 West 10th Avenue
Vancouver, British Columbia V5Z 4E6, CA y
THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIAUNIVERSITY-INDUSTRY LIAISON OFFICE (50.0%)

72 Inventor/es:

SADAR, MARIANNE DOROTHY;
MAWJI, NASRIN R.;
BANUELOS, CARMEN ADRIANA;
ANDERSEN, RAYMOND JOHN;
FERNANDEZ, JAVIER GARCIA y
JIAN, KUNZHONG

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 987 829 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos para obtención de imágenes y tratamiento del cáncer y métodos para su uso

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 62/102.719 presentada el 23 de enero de 2015.

Campo técnico

Esta invención se refiere en general a compuestos relacionados con bisfenol y su uso para el tratamiento de diversas indicaciones. En particular, la invención se refiere a compuestos de éter de bisfenol que tienen nuevos grupos heterocíclicos y a su uso para el tratamiento de diversos cánceres, por ejemplo, todas las etapas del cáncer de próstata, incluyendo los cánceres de próstata dependientes de andrógenos, sensibles a andrógenos y resistentes a la castración. Esta divulgación también se refiere a compuestos relacionados con bisfenol y su uso para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR).

Esta divulgación se refiere además a compuestos relacionados con bisfenol radiomarcados y su uso en métodos para obtener imágenes de la glándula prostática. Por ejemplo, en ciertos ejemplos, los compuestos son útiles para obtener imágenes de enfermedades prostáticas benignas tales como la hiperplasia prostática benigna. En otros ejemplos, los compuestos son útiles para obtener imágenes de enfermedades de próstata cancerosas, tales como tumores de cáncer de próstata. En ciertos ejemplos, la divulgación se refiere a compuestos radiactivos de ^{123}I y su uso como herramienta de obtención de imágenes en el cáncer de próstata y enfermedades prostáticas benignas. Los compuestos descritos encuentran utilidad en distintas aplicaciones de imágenes, incluyendo imágenes de variantes de corte y empalme del receptor de andrógenos (AR) en cánceres de próstata, incluyendo todos los estadios y cánceres de próstata dependientes de andrógenos, sensibles a andrógenos y resistentes a la castración (también denominados hormono-refractario, independiente de andrógenos, resistente a la privación de andrógenos, resistente a la ablación de andrógenos, independiente del agotamiento de andrógenos, recurrente a la castración, antiandrógenos-recurrente).

Descripción de la técnica relacionada

Los andrógenos median sus efectos a través del receptor de andrógenos (AR). Los andrógenos tienen una función en una amplia gama variedad de respuestas fisiológicas y de desarrollo y están implicados en la diferenciación sexual masculina, mantenimiento de la espermatogénesis y regulación de la gonadotropina masculina (R. K. Ross, G. A. Coetzee, C. L. Pearce, J. K. Reichardt, P. Bretsky, L. N. Kolonel, B. E. Henderson, E. Lander, D. Altshuler y G. Daley, *Eur Urol* 35, 355-361 (1999); A. A. Thomson, *Reproduction* 121, 187-195 (2001); N. Tanji, K. Aoki y M. Yokoyama, *Arch Androl* 47, 1-7 (2001)). Varias líneas de evidencias muestran que los andrógenos están asociados con el desarrollo de carcinogénesis de próstata. En primer lugar, los andrógenos inducen carcinogénesis prostática en modelos de roedores (R. L. Noble, *Cancer Res* 37, 1929-1933 (1977); R. L. Noble, *Oncology* 34, 138-141 (1977)) y los hombres que reciben andrógenos en forma de esteroides anabólicos tienen una mayor incidencia de cáncer de próstata (J. T. Roberts y D. M. Essenhigh, *Lancet* 2, 742 (1986); J. A. Jackson, J. Waxman y A. M. Spiekerman, *Arch Intern Med* 149, 2365-2366 (1989); P. D. Guinan, W. Sadoughi, H. Alsheik, R. J. Ablin, D. Alrenga y I. M. Bush, *Am J Surg* 131, 599-600 (1976)). En segundo lugar, el cáncer de próstata no se desarrolla si los humanos o los perros son castrados antes de la pubertad (J. D. Wilson y C. Roehrborn, *J Clin Endocrinol Metab* 84, 4324-4331 (1999); G. Wilding, *Cancer Surv* 14, 113-130 (1992)). La castración de machos adultos produce la involución de la próstata y la apoptosis del epitelio prostático sin provocar ningún efecto sobre otros genitales externos masculinos (E. M. Bruckheimer y N. Kyprianou, *Cell Tissue Res* 301, 153-162 (2000); J. T. Isaacs, *Prostate* 5, 545-557 (1984)). Esta dependencia de los andrógenos proporciona la razón fundamental para tratar el cáncer de próstata con castración química o quirúrgica (ablación de andrógenos).

Los andrógenos también tienen un papel en enfermedades femeninas como el síndrome de ovario poliquístico y el cáncer. Un ejemplo es el cáncer de ovario, donde los niveles elevados de andrógenos se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario (K. J. Helzlsouer, A. J. Alberg, G. B. Gordon, C. Longcope, T. L. Bush, S. C. Hoffman y G. W. Comstock, *JAMA* 274, 1926-1930 (1995); R. J. Edmondson, J. M. Monaghan y B. R. Davies, *Br J Cancer* 86, 879-885 (2002)). El AR se ha detectado en una mayoría de cánceres de ovario (H. A. Risch, *J Natl Cancer Inst* 90, 1774-1786 (1998); B. R. Rao y B. J. Slotman, *Endocr Rev* 12, 14-26 (1991); G. M. Clinton y W. Hua, *Crit Rev Oncol Hematol* 25, 1-9 (1997)), mientras que el receptor de estrógenos alfa (ERA) y el receptor de progesterona se detectan en menos de 50% de los tumores de ovario.

El único tratamiento eficaz disponible para el cáncer de próstata avanzado es la retirada de andrógenos, que son esenciales para la supervivencia de las células epiteliales de la próstata. La terapia de ablación de andrógenos produce una reducción temporal de la carga tumoral concomitante con una disminución del antígeno prostático específico (PSA) en suero. Desafortunadamente, el cáncer de próstata finalmente puede volver a crecer en ausencia de andrógenos testiculares (enfermedad resistente a la castración) (Huber et al 1987 *Scand J. Urol Nephrol.* 104, 33-39). El cáncer de próstata resistente a la castración se caracteriza bioquímicamente antes del inicio de los síntomas por un título creciente de PSA en suero (Miller et al 1992 *J. Urol.* 147, 956-961). Una vez

que la enfermedad se vuelve resistente a la castración, la mayoría de los pacientes sucumben a la enfermedad en el espacio de dos años.

El AR tiene distintos dominios funcionales que incluyen el dominio de unión al ligando carboxi-terminal (LBD), un dominio de unión al ADN (DBD) que comprende dos motivos de dedos de zinc y un dominio N-terminal (NTD) que contiene una o más dominios de activación transcripcional. La unión de andrógenos (ligando) al LBD del AR da como resultado su activación de modo que el receptor se puede unir de manera efectiva a su sitio de consenso de ADN específico, denominado elemento de respuesta a andrógenos (ARE), en las regiones promotora y potenciadora de genes "normalmente" regulados por andrógenos, tales como el PSA, para iniciar la transcripción. El AR se puede activar en ausencia de andrógenos por estimulación de la ruta de la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA), con interleuquina-6 (IL-6) y por varios factores de crecimiento (Culig et al 1994 *Cancer Res.* 54, 5474-5478; Nazareth et al 1996 *J. Biol. Chem.* 271, 19900-19907; Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783; Ueda et al 2002 A *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; y Ueda et al 2002 B *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094). Se ha mostrado que el mecanismo de transformación del AR independiente del ligando implica: 1) aumento de la proteína AR nuclear que sugiere translocación nuclear; 2) aumento de la formación del complejo AR/ARE; y 3) el AR-NTD (Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783; Ueda et al 2002 A *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; y Ueda et al 2002 B *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094). El AR se puede activar en ausencia de andrógenos testiculares mediante rutas alternativas de transducción de señales en la enfermedad resistente a la castración, lo cual es consistente con el hallazgo de que la proteína AR nuclear está presente en tumores de cáncer de próstata secundarios (Kim et al 2002 *Am. J. Pathol.* 160, 219-226 y van der Kwast et al 1991 *Inter. J. Cancer* 48, 189-193).

Los inhibidores del AR disponibles incluyen antiandrógenos no esteroideos tales como bicalutamida (Casodex™), nilutamida, flutamida, enzolutamida y el fármaco en investigación ARN-509 y antiandrógenos esteroideos, tales como acetato de ciproterona. Estos antiandrógenos se dirigen al LBD del AR y fallan predominantemente, supuestamente debido a la poca afinidad y las mutaciones que conducen a la activación del AR por estos mismos antiandrógenos (Taplin, M.E., Bubley, G.J., Kom Y.J., Small E.J., Upton M., Rajeshkumarm B., Balkm S.P., *Cancer Res.*, 59, 2511-2515 (1999)). Estos antiandrógenos tampoco tendrían efecto sobre las variantes de corte y empalme de AR recientemente descubiertas que carecen del dominio de unión al ligando (LBD) para dar como resultado un receptor constitutivamente activo que promueve la progresión del cáncer de próstata recurrente por castración (Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindall DJ., *Cancer Res* 68, 5469-77, 2008; Guo Z, Yang X, Sun F, Jiang R, Linn DE, Chen H, Chen H, Kong X, Melamed J, Tepper CG, Kung HJ, Brodie AM, Edwards J, Qiu Y., *Cancer Res.* 69, 2305-13, 2009; Hu et al 2009 *Cancer Res.* 69, 16-22; Sun et al 2010 *J Clin Invest.* 2010 120, 2715-30).

La terapia convencional se ha concentrado en la activación dependiente de andrógenos del AR a través de su dominio C-terminal. Los estudios que desarrollan antagonistas del AR se han concentrado en el extremo C y específicamente: 1) el bolsillo alostérico y la actividad de AF-2 (Estébanez-Perpiñá et al 2007, *PNAS* 104, 16074-16079); 2) procedimiento de "readaptación de fármacos" *in silico* para la identificación de antagonistas no esteroideos (Bisson et al 2007, *PNAS* 104, 11927 - 11932); e interacciones coactivador o correpresor (Chang et al 2005, *Mol Endocrinology* 19, 2478-2490; Hur et al 2004, *PLoS Biol* 2, E274; Estébanez-Perpiñá et al 2005, *JBC* 280, 8060-8068; He et al 2004, *Mol Cell* 16, 425-438).

El AR-NTD también es un objetivo para el desarrollo de fármacos (p.ej., documento WO 2000/001813), ya que el NTD contiene Función-Activación-1 (AF-1), que es la región esencial requerida para la actividad transcripcional de AR (Jenster et al 1991. *Mol Endocrinol.* 5, 1396-404). El AR-NTD tiene un papel importante en la activación del AR en ausencia de andrógenos (Sadar, M.D. 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783; Sadar MD et al 1999 *EndocrRelat Cancer.* 6, 487-502; Ueda et al 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; Ueda 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094; Blaszczyk et al 2004 *Clin Cancer Res.* 10, 1860-9; Dehm et al 2006 *J Biol Chem.* 28, 27882-93; Gregory et al 2004 *J Biol Chem.* 279, 7119-30). El AR-NTD es importante en la progresión hormonal del cáncer de próstata como se muestra mediante la aplicación de moléculas señuelo (Quayle et al 2007, *Proc Natl Acad Sci USA.* 104,1331-1336).

Aunque se ha resuelto la estructura cristalina para el LBD del extremo C del AR, este no ha sido el caso para el NTD debido a su alta flexibilidad y desorden intrínseco en solución (Reid et al 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 20079-20086) dificultando así los procedimientos de descubrimiento de fármacos por acoplamiento virtual. Los compuestos que modulan el AR incluyen los compuestos de bisfenol descritos en las PCT publicadas N°: WO 2010/000066, WO 2011/082487; WO 2011/082488; WO 2012/145330; WO 2012/139039; WO 2012/145328; WO 2013/028572; WO 2013/028791; y WO 2014/179867, de la delegación de la Agencia del cáncer de Columbia Británica y la Universidad de Columbia Británica. Compuestos de bisfenol adicionales se describen en la solicitud de patente de EE.UU. N° US2015/010469.

Además de los compuestos que modulan el AR, los compuestos y métodos para obtener imágenes de la próstata son herramientas útiles de investigación, diagnóstico y pronóstico. Dichos compuestos son útiles en muchas aplicaciones, incluyendo la obtención de imágenes de células y tejidos de próstata benignos y/o malignos. En este sentido, la tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen usada a menudo para la identificación no invasiva de estados patológicos y tumores. En las imágenes de PET, se puede determinar la distribución de un radioisótopo (p. ej., ¹⁸F) en el cuerpo. Por lo tanto, la incorporación de ¹⁸F en compuestos que se concentran en sitios tumorales (véase, p. ej., el documento WO 2013/028791) ofrece potencial para el

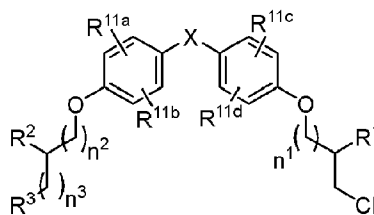
diagnóstico, estadificación y seguimiento del tratamiento del cáncer. Sin embargo, se necesitan métodos mejorados para obtener imágenes, por ejemplo, los métodos que emplean ^{123}I y técnicas de tomografía acoplada por emisión de fotón único (SPECT) tienen potencial para mejorar los métodos para obtener imágenes de tejidos ricos en AR, tales como la próstata benigna, y en particular los cánceres de próstata y variantes de corte y empalme de AR en los cánceres de próstata recurrentes en castrados.

Aunque se han realizado avances significativos en este campo, sigue habiendo la necesidad de mejores agentes de obtención de imágenes. En particular, se necesitan métodos y compuestos adecuados para obtener imágenes de células y tejidos de próstata benignos y malignos. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

BREVE RESUMEN

La presente descripción se basa en parte en el sorprendente descubrimiento de que los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para modular la actividad de AR in vivo o in vitro para usos tanto de investigación como terapéuticos. Por consiguiente, las realizaciones de los compuestos son útiles para obtener imágenes de la próstata. La obtención de imágenes puede ser para diferentes propósitos de diagnóstico. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los compuestos son útiles para obtener imágenes de enfermedades de cáncer de próstata benigno. En otras realizaciones, los compuestos son útiles para obtener imágenes de ciertos cánceres, incluyendo el cáncer de próstata, ya que ciertas realizaciones de los compuestos se localizan en sitios de tumores de próstata. Otros agentes de formación de imágenes son imitadores de andrógenos; sin embargo, en una realización, los compuestos son útiles para obtener imágenes de variantes de corte y empalme de AR o cualquier especie de AR (es decir, aquellas mutadas en otros dominios o regiones). El AR puede ser de mamífero. Por ejemplo, el AR puede ser humano. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata resistente a la castración. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

De acuerdo con una realización, se proporciona un compuesto que tiene una estructura de fórmula I:



(I)

o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(\text{OR}^5)_2-$, $-\text{C}(\text{OR}^5)(\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13})-$, $-\text{C}(\text{R}^8\text{R}^9)-$, $-\text{C}(=\text{CR}^8\text{R}^9)-$, $-\text{N}(\text{R}^9)-$, $-\text{N}(\text{COR}^9)-$, $-\text{CHNR}^8\text{R}^9-$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)-$, $-\text{C}(=\text{NOR}^5)-$ o $-\text{C}(=\text{N-NHR}^5)-$;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, hidroxilo, $-\text{O}-$ heterociclilo o $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$;

R^3 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo que consiste en pirrol, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, imidazol, tiazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, oxazol, triazol, isotiazol, oxazina, triazina, azepina, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina y tetrazina.

R^5 es cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ;

R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, halógeno, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^5$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , arilo, aralquilo, acilo C_1-C_{10} o $-\text{NR}^5\text{R}^5$, o R^8 y R^9 pueden unirse para formar un carbociclo o heterociclo mono-, bi- o tricíclico no sustituido o sustituido que contiene de 3 a 20 átomos de carbono;

R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} y R^{11d} son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, ^{123}I , hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-\text{OR}^5$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, acilo C_1-C_{10} , $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^5$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^5$ o $-\text{N}(\text{R}^5)_2$;

R^{13} es cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ;

n^1 y n^2 son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n^3 es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

el sustituyente opcional es cada uno independientemente $-\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$, $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$, $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{OR}_g$, $-\text{SR}_g$, $-\text{SOR}_g$, $-\text{SO}_2\text{R}_g$, $-\text{OSO}_2\text{R}_g$, $-\text{SO}_2\text{OR}_g$, $=\text{NSO}_2\text{R}_g$, $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$, amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclico, *N*-heterociclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo o heteroarilalquilo; y

R_g y R_h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo,

haloalquínilo, heterocíclico, *N*-heterocíclico, heterocíclicoalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo o heteroarilalquilo; donde al menos uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es Cl, Br, I o ¹²³I.

- 5 En otras realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I). También se proporcionan métodos que emplean tales compuesto y composiciones farmacéuticas para tratar el cáncer. Realizaciones adicionales de la invención se indican en las reivindicaciones dependientes.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada. Para este fin, se exponen en el presente documento diversas referencias que describen con más detalle determinada información, procedimientos, compuestos y/o composiciones de antecedentes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 10 La **figura 1** es un espectro de RMN ¹H del compuesto **i-H**.
 La **figura 2** es un espectro de RMN ¹³C del compuesto **i-H**.
 La **figura 3** es un espectro de RMN ¹H del compuesto **ii-H**.
 La **figura 4** es un espectro de RMN ¹³C del compuesto **ii-H**.
 La **figura 5** es un espectro de RMN ¹H del compuesto **1a**.
 15 La **figura 6** es un espectro de RMN ¹³C del compuesto **1a**.
 La **figura 7** es un espectro de RMN ¹H del compuesto **25a**.
 La **figura 8** es un espectro de RMN ¹³C del compuesto **25a**.
 La **figura 9** es un espectro de RMN ¹H del compuesto **i-I**.
 La **figura 10** es un espectro de RMN ¹³C del compuesto **i-I**.
 20 La **figura 11** es un espectro de RMN ¹H del compuesto **ii-I**.
 La **figura 12** es un espectro de RMN ¹³C del compuesto **ii-I**.
 La **figura 13** es un espectro de RMN ¹H del compuesto **4a**.
 La **figura 14** es un espectro de RMN ¹³C del compuesto **5a**.
 La **figura 15** es un espectro de RMN ¹H del compuesto **28a**.
 25 La **figura 16** es un espectro de RMN ¹³C del compuesto **28a**.
 La **figura 17** es un espectro de RMN ¹H del compuesto **13**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Definiciones

- 30 En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de varias realizaciones. Sin embargo, un experto en la técnica comprenderá que la invención se puede practicar sin estos detalles. En otros casos, no se han mostrado ni descrito en detalle estructuras bien conocidas para evitar oscurecer innecesariamente las descripciones de las realizaciones. A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, la palabra "comprender" y sus variaciones, tales como "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es
 35 decir, como "que incluye, pero no limitado a". Además, los encabezados proporcionados en el presente documento son solo por conveniencia y no interpretan el alcance o el significado de la invención reivindicada.

- La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "la realización" o "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en al menos una
 40 realización. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en la realización" o "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente todas a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones. Además, como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referencias plurales a menos que el contenido dicte claramente lo contrario. También se debe tener en cuenta que el término "o" generalmente se emplea en su sentido que incluye
 45 "y/o" a menos que el contenido dicte claramente lo contrario.

Los siguientes términos, como se usan en el presente documento, tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

5 "Halo" o "halógeno" se refiere a radical bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

10 "Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"Alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonado lineal o ramificada totalmente saturada que tiene de uno a doce átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Están incluidos los alquilos que comprenden cualquier número de átomos de carbono de 1 a 12. Un alquilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un alquilo C₁-C₁₂, un alquilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un alquilo C₁-C₁₀, un alquilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un alquilo C₁-C₆ y un alquilo que comprende hasta 5 átomos de carbono es un alquilo C₁-C₅. Un alquilo C₁-C₅ incluye alquilos C₅, alquilos C₄, alquilos C₃, alquilos C₂ y alquilo C₁ (es decir, metilo). Un alquilo C₁-C₆ incluye todos los restos descritos antes para alquilos C₁-C₅ pero también incluye alquilos C₆. Un alquilo C₁-C₁₀ incluye todos los restos descritos antes para alquilos C₁-C₅ y alquilos C₁-C₆, pero también incluye alquilos C₇, C₈, C₉ y C₁₀. De manera similar, un alquilo C₁-C₁₂ incluye todos los restos anteriores, pero también incluye alquilos C₁₁ y C₁₂. Los ejemplos no limitantes de alquilo C₁-C₁₂ incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *sec*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *t*-amilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, y *n*-dodecilo.

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada divalente, lineal o ramificado, totalmente saturada, y que tiene de uno a doce átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alquilenilo C₁-C₁₂ incluyen metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno y similares. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos dentro de la cadena.

"Alquenilo" o "grupo alquenilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de dos a doce átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Cada grupo alquenilo está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Están incluidos grupos alquenilo que comprenden cualquier número de átomos de carbono de 2 a 12. Un grupo alquenilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un alquenilo C₂-C₁₂, un alquenilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un alquenilo C₂-C₁₀, un grupo alquenilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un alquenilo C₂-C₆ y un alquenilo que comprende hasta 5 átomos de carbono es un alquenilo C₂-C₅. Un alquenilo C₂-C₅ incluye alquilenilos C₅, alquilenilos C₄, alquilenilos C₃ y alquilenilos C₂. Un alquenilo C₂-C₆ incluye todos los restos descritos antes para alquilenilos C₂-C₅ pero también incluye alquilenilos C₆. Un alquenilo C₂-C₁₀ incluye todos los restos descritos antes para alquilenilos C₂-C₅ y alquilenilos C₂-C₆, pero también incluye alquilenilos C₇, C₈, C₉ y C₁₀. De manera similar, un alquenilo C₂-C₁₂ incluye todos los restos anteriores, pero también incluye alquilenilos C₁₁ y C₁₂. Ejemplos no limitantes de alquenilo C₂-C₁₂ incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo, 5-octenilo, 6-octenilo, 7-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 4-nonenilo, 5-nonenilo, 6-nonenilo, 7-nonenilo, 8-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo, 4-decenilo, 5-decenilo, 6-decenilo, 7-decenilo, 8-decenilo, 9-decenilo, 1-undecenilo, 2-undecenilo, 3-undecenilo, 4-undecenilo, 5-undecenilo, 6-undecenilo, 7-undecenilo, 8-undecenilo, 9-undecenilo, 10-undecenilo, 1-dodecenilo, 2-dodecenilo, 3-dodecenilo, 4-dodecenilo, 5-dodecenilo, 6-dodecenilo, 7-dodecenilo, 8-dodecenilo, 9-dodecenilo, 10-dodecenilo y 11-dodecenilo.

"Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de alquenileno C₂-C₁₂ incluyen eteno, propeno, buteno y similares. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena.

"Alquinilo" o "grupo alquinilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de dos a doce átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Cada grupo alquinilo está unido

al resto de la molécula por un enlace sencillo. Están incluidos grupos alquinilo que comprenden cualquier número de átomos de carbono de 2 a 12. Un grupo alquinilo que comprende hasta 12 átomos de carbono es un alquinilo C₂-C₁₂, un alquinilo que comprende hasta 10 átomos de carbono es un alquinilo C₂-C₁₀, un grupo alquinilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un alquinilo C₂-C₆ y un alquinilo que comprende hasta 5 átomos de carbono es un alquinilo C₂-C₅. Un alquinilo C₂-C₅ incluye alquinos C₅, alquinos C₄, alquinos C₃ y alquinos C₂. Un alquinilo C₂-C₆ incluye todos los restos descritos antes para alquinos C₂-C₅ pero también incluye los alquinos C₆. Un alquinilo C₂-C₁₀ incluye todos los restos descritos antes para alquinos C₂-C₅ y alquinos C₂-C₆, pero también incluye alquinos C₇, C₈, C₉ y C₁₀. De manera similar, un alquinilo C₂-C₁₂ incluye todos los restos anteriores, pero también incluye alquinos C₁₁ y C₁₂. Los ejemplos no limitantes de alquino C₂-C₁₂ incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y similares.

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificado, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de alquilenilo C₂-C₁₂ incluyen etinileno, propargileno y similares. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena.

"Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo, alqueno o alquino como se ha definido antes que contiene de uno a doce átomos de carbono.

"Alquilamino" se refiere a un radical de fórmula -NHR_a o -NR_aR_a donde cada R_a es, independientemente, un radical alquilo, alqueno o alquino como se ha definido antes que contiene de uno a doce átomos de carbono.

"Alquilcarbonilo" se refiere al grupo -C(=O)R_a, en donde R_a es un radical alquilo, alqueno o alquino como se ha definido antes. Un ejemplo no limitante de un alquilcarbonilo es el grupo metilcarbonilo ("aceta"). Los grupos alquilcarbonilo también se pueden denominar "acilo C_w-C_z", donde w y z representan el intervalo del número de carbonos en R_a, como se ha definido antes. Por ejemplo, "acilo C₁-C₁₀" se refiere a grupo alquilcarbonilo como se ha definido antes, donde R_a es un radical alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₁-C₁₀ o alquino C₁-C₁₀ como se ha definido antes.

"Ariilo" se refiere a un radical de sistema de anillos hidrocarbonados que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical ariilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente. Los radicales ariilo incluyen, pero no se limitan a radicales ariilo derivados de aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula -R_b-R_c donde R_b es un grupo alqueno, alquilenilo o alquilenilo como se ha definido antes y R_c es uno o más radicales ariilo como se han definido antes, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares.

"Carbocíclico", "anillo carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a una estructura de anillos, en donde los átomos que forman el anillo son cada uno carbono. Los anillos carbocíclicos pueden comprender de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo. Los anillos carbocíclicos incluyen ariilos y cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino como se definen en el presente documento.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado totalmente saturado, monocíclico o policíclico, no aromático, estable, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente, que tiene de tres a veinte átomos de carbono, preferiblemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptano y similares.

"Cicloalqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente, que tiene de tres a veinte átomos de carbono, que tiene preferiblemente de tres a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales cicloalqueno monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y similares. Los radicales cicloalqueno policíclicos incluyen, por ejemplo, bicyclo[2.2.1]hept-2-enilo y similares.

"Cicloalquino" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente, que tiene de tres a veinte átomos de carbono, que tiene preferiblemente de tres a diez átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales cicloalquino monocíclicos incluyen, por ejemplo, cicloheptinilo, ciclooctinilo y similares.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_d$ donde R_b es un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo como se ha definido antes y R_d es un radical cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino como se ha definido antes.

5 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido antes, que está sustituido con uno o más radicales halógeno, como se ha definido antes, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

"Haloalqueno" se refiere a un radical alqueno, como se ha definido antes, que está sustituido con uno o más radicales halógeno, como se ha definido antes, por ejemplo, 1-fluoropropeno, 1,1-difluorobuteno y similares.

10 "Haloalquino" se refiere a un radical alquino, como se ha definido antes, que está sustituido con uno o más radicales halógeno, como se ha definido antes, por ejemplo, 1-fluoropropino, 1-fluorobutino y similares.

15 "Heterociclilo", "anillo heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 20 miembros estable que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclilos o anillos heterocíclicos incluyen heteroarilos como se define a continuación. A menos que se exponga específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a dioxolano, tienil[1,3]ditiano, decahidroisoquinolino, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

25 "*N*-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido antes que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo.

30 "Heterociclalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_e$ donde R_b es una cadena de alquileo, alquenileo o alquinileo como se ha definido antes y R_e es un radical heterociclilo como se ha definido antes, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se puede unir al radical alquilo, alqueno, alquino en el átomo de nitrógeno.

35 "Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillos de 5 a 20 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopiranilo, benzofuranilo, benzofuranilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridinilo, 1-fenil-1-*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir tienilo).

"*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido antes que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo.

50 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_f$ donde R_b es una cadena de alquileo, alquenileo o alquinileo como se ha definido antes y R_f es un radical heteroarilo como se ha definido antes.

55 "¹²³I" se refiere al isótopo radiactivo de yodo que tiene una masa atómica de 123. Los compuestos de Fórmula I pueden comprender al menos un grupo de ¹²³I. A lo largo de la presente solicitud, cuando las estructuras representan un grupo ¹²³I en una determinada posición, significa que el grupo I en esta posición está enriquecido en ¹²³I. En otras palabras, los compuestos contienen más ¹²³I que la abundancia natural en la(s) posición(es) indicada(s). No se requiere que los compuestos comprendan 100% de ¹²³I en las posiciones indicadas, con la condición de que el ¹²³I esté presente en una abundancia superior a la natural. Típicamente, el isótopo ¹²³I está enriquecido en más de 50%, más de 60%, más de 70%, más de 80% o más de 90%, con respecto al ¹²⁷I.

"¹⁸F" se refiere al isótopo radiactivo de flúor que tiene una masa atómica de 18. "F" o "¹⁹F" se refiere al isótopo de flúor no radiactivo abundante que tiene una masa atómica 19. Los compuestos comparativos de Fórmula I pueden comprender al menos un grupo ¹⁸F. A lo largo de la presente solicitud, cuando las estructuras representan un grupo ¹⁸F en una determinada posición, significa que el grupo F en esta posición está enriquecido en ¹⁸F. En otras palabras, los compuestos contienen más ¹⁸F que la abundancia natural en la(s) posición(es) indicada(s). No se requiere que los compuestos comprendan 100% de ¹⁸F en las posiciones indicadas, con la condición de que el ¹⁸F esté presente en una abundancia superior a la natural. Típicamente, el isótopo ¹⁸F está enriquecido en más de 50%, más de 60%, más de 70%, más de 80% o más de 90%, en relación con el ¹⁹F.

"Tioalquilo" se refiere a un radical de fórmula -SR_a donde R_a es un radical alquilo, alquenilo o alquinilo como se ha definido antes, que contiene de uno a doce átomos de carbono.

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquilenilo, alquinilo, alquinilenilo, alcoxi, alquilamino, alquilcarbonilo, tioalquilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo) en donde al menos un átomo de hidrógeno se sustituye por un enlace a un átomo no hidrógeno tal como, pero no limitado a: un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br y I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, *N*-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos triarilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en varios otros grupos. "Sustituido" también significa cualquier de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un enlace de orden superior (p. ej., un enlace doble o triple) a un heteroátomo tal como oxígeno en oxo, carbonilo, carboxilo, y grupos éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por -NR_gR_h, -NR_gC(=O)R_h, -NR_gC(=O)NR_gR_h, -NR_gC(=O)OR_h, -NR_gSO₂R_h, -OC(=O)N R_gR_h, -OR_g, -SR_g, -SOR_g, -SO₂R_g, -OSO₂R_g, -SO₂OR_g, =NSO₂R_g, y -SO₂NR_gR_h. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por -C(=O)R_g, -C(=O)OR_g, -C(=O)NR_gR_h, -CH₂SO₂R_g, -CH₂SO₂NR_gR_h. En lo que antecede, R_g y R_h son iguales o diferentes y son independientemente, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un enlace a un grupo amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterociclilo, *A*-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, *A*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, el símbolo " $\text{---}\text{---}\text{---}$ " (en lo sucesivo se puede denominar "un punto de enlace de unión") indica un enlace que es un punto de unión entre dos entidades químicas, una de las cuales se representa como que está unida al punto de enlace de unión y la otra de las cuales no se representa como unida al punto de enlace de unión. Por ejemplo, " $\text{XY}\text{---}\text{---}\text{---}$ " indica que la entidad química "XY" está unida a otra entidad química por el punto de enlace de unión. Además, el punto de unión específico a la entidad química no representada se puede determinar por inferencia. Por ejemplo, el compuesto CH₃-R³, en donde R³ es H o " $\text{XY}\text{---}\text{---}\text{---}$ ", infiere que cuando R³ es "XY", el punto de enlace de unión es el mismo enlace que el enlace por el cual se representa que R³ está unido a CH₃.

"Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en el presente documento que se condensa con una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo de heterociclilo o un anillo de heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillo existente que se convierte en parte del anillo de heterociclilo condensado o del anillo de heteroarilo condensado se puede reemplazar por un átomo de nitrógeno.

La divulgación del presente documento también pretende abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la divulgación incluye compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero durante un período suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican típicamente por administración de un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Como se usa en el presente documento, un "sujeto" puede ser un primate humano, no humano, mamífero, rata, ratón, vaca, caballo, cerdo, oveja, cabra, perro, gato y similares. Se puede sospechar que el sujeto tiene o está en riesgo de tener un cáncer, tal como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de glándulas salivales o cáncer de endometrio, o se puede sospechar que tiene o está en riesgo de tener acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna, quistes ováricos, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar, o degeneración macular relacionada con la edad. Los métodos de diagnóstico para varios tipos de cáncer, tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de glándulas salivales o cáncer de endometrio, y los métodos de diagnóstico para acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna, quistes de ovario, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, enfermedad espinal y atrofia muscular bulbar, o degeneración macular relacionada con la edad y la definición clínica del cáncer, tal como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de glándulas salivales o cáncer de endometrio, diagnósticos y la definición clínica de acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna, quistes ováricos, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar o degeneración macular relacionada con la edad son conocidas por los expertos en la materia.

"Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (p. ej., gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como animales salvajes y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Medicamento y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otra forma, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitados a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no limitados a ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser solvato verdadero, aunque en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener agua no intencionada o ser una mezcla de agua más algún disolvente no intencionado.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, p. ej., seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

Una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz o a una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado, tal como un tamaño tumoral reducido, mayor duración de vida o mayores expectativas de vida. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo y peso del sujeto, y la capacidad del compuesto para producir una respuesta deseada en el sujeto. Las pautas posológicas se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del compuesto es compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado, tal como tumores más pequeños, aumento de la duración de la vida, aumento de la expectativa de vida o prevención de la progresión del cáncer de próstata a un forma resistente a la castración. Típicamente, se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, de modo que una cantidad profilácticamente efectiva puede ser menor que una cantidad terapéuticamente efectiva.

"Tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

(i) prevenir que la enfermedad o afección ocurra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero aún no se le ha diagnosticado que la tenga;

(ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, producir la regresión de la enfermedad o afección; o

(iv) aliviar los síntomas que resultan de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o afección subyacente. Como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden usar indistintamente o pueden ser diferentes en el sentido de que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causante conocido (por lo que la etiología todavía no se ha resuelto) y, por lo tanto, todavía no es reconocida como una enfermedad, sino sólo como una afección o síndrome indeseable, en donde los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos dichos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, se representen o no específicamente en el presente documento. Los isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautómeras.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura usados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., usando el programa de software ACD/Name Versión 9.07, ChemDraw Ultra Versión 11.0.1 y/o el programa de nomenclatura de software ChemDraw Ultra Versión 14.0 (CambridgeSoft). Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que está unido. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una cadena principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. Excepto como se describe a continuación, todos los enlaces están identificados en los diagramas de estructura química del presente documento, excepto algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, los términos "alrededor" y/o "aproximadamente" se pueden usar junto con valores y/o intervalos numéricos. Se entiende que el término "aproximadamente" significa aquellos valores próximos a un valor citado. Por ejemplo, "aproximadamente de 40 [unidades]" puede significar dentro de $\pm 25\%$ de 40 (p. ej., de 30 a 50), dentro de $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 9\%$, $\pm 8\%$, $\pm 7\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, menos de $\pm 1\%$, o cualquier otro valor o intervalo de valores dentro o por debajo del mismo. Además, las frases "menor que aproximadamente [un valor]" o "mayor que aproximadamente [un valor]" deben entenderse en vista de la definición del término "aproximadamente" proporcionada en el presente documento. Los términos "alrededor" y "aproximadamente" se pueden usar indistintamente.

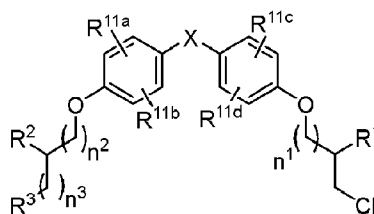
A lo largo de la presente memoria descriptiva, se proporcionan intervalos numéricos para ciertas cantidades. Debe entenderse que estos intervalos comprenden todos los subintervalos dentro de los mismos. Por lo tanto, el intervalo "de 50 a 80" incluye todos los intervalos posibles dentro del mismo (p. ej., 51-79, 52-78, 53-77, 54-76, 55-75, 60-70, etc.). Además, todos los valores dentro de un intervalo dado pueden ser un punto final para el intervalo que abarcan (p. ej., el intervalo 50-80 incluye los intervalos con puntos finales tales como 55-80, 50-75, etc.).

II. Compuestos y composiciones farmacéuticas

Como se ha indicado antes, ciertas realizaciones de la presente invención están dirigidas a compuestos útiles para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluidos varios tipos de cáncer de próstata. Sin pretender estar limitados por la teoría, se cree que la unión de los compuestos al receptor de andrógenos (por ejemplo, en el dominio N-terminal) puede contribuir a la actividad de los compuestos descritos. Los compuestos de la presente invención incluyen nuevos grupos heteroarilo, arilo, heterociclilo o carbociclilo (es decir, R^3 en la fórmula I) que imparten propiedades mejoradas a los compuestos en comparación con los compuestos que carecen del grupo R^3 descrito. Por ejemplo, las propiedades mejoradas incluyen propiedades similares a fármacos mejoradas tales como actividad mejorada (p. ej., modulación del receptor de andrógenos (AR)), semivida más prolongada (p. ej., *in vivo*); menor toxicidad; mejor solubilidad, formulación mejorada, mejor biodisponibilidad, mejor perfil farmacocinético; reducción de metabolitos no deseados y similares.

En una realización, la invención incluye compuestos que forman enlaces covalentes con el receptor de andrógenos (AR) (p. ej., en el dominio N-terminal), dando como resultado una inhibición irreversible (o sustancialmente irreversible) del mismo. En relación con esto, ciertos compuestos de la presente invención están diseñados para incluir grupos funcionales capaces de formar enlaces covalentes con un nucleófilo en ciertas condiciones *in vivo*. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la reactividad de los compuestos de la presente invención es tal que no reaccionarán sustancialmente con varios nucleófilos (p. ej., glutatión) cuando los compuestos están libres en solución. Sin embargo, cuando la movilidad libre de los compuestos está restringida y un nucleófilo apropiado se lleva muy próximo al compuesto, por ejemplo, cuando los compuestos se asocian o se unen al receptor de andrógenos, los compuestos son capaces de formar enlaces covalentes con ciertos nucleófilos (p. ej., tioles).

En una realización, la presente invención se dirige a un compuesto que tiene una estructura de fórmula I:



(I)

o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-C(=O)-$, $-C(OR^5)_2-$, $-C(OR^5)(OC(=O)R^{13})-$, $-C(R^8R^9)-$, $-C(=CR^8R^9)-$, $-N(R^9)-$, $-N(COR^9)-$, $-CHNR^8R^9-$, $-C(=NR^9)-$, $-C(=NOR^5)-$, $-C(=N-NHR^5)-$;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, hidroxilo, $-O$ -heterociclilo o $-OC(=O)R^{13}$;

R^3 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo que consiste en pirrol, pirazol, piridina,

piridazina, pirimidina, imidazol, tiazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, oxazol, triazol, isotiazol, oxazina, triazina, azepina, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, piperidina, morfina, tiomorfolina, piperazina y tetrazina;

R^5 es cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ;

- 5 R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, halógeno, $-S(O)_{0-2}R^5$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , arilo, aralquilo, acilo C_1-C_{10} o $-NR^5R^5$, o R^8 y R^9 se pueden unir para formar un carbociclo o heterociclo mono, bi o tricíclico no sustituido o sustituido que contiene de 3 a 20 átomos de carbono;

R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} y R^{11d} son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, ^{123}I , hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 ; $-OR^5$, $-OC(=O)R^{13}$, acilo C_1-C_{10} , $-S(O)_{0-2}R^5$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-NHR^5$, o $-N(R^5)_2$;

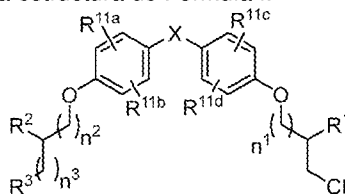
- 10 R^{13} es cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ;

n^1 y n^2 son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n^3 es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

en donde al menos uno de R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} y R^{11d} es Cl, Br, I o ^{123}I .

- 15 Por consiguiente, ciertos ejemplos de la presente divulgación se dirigen a compuestos que se unen al NTD de AR y son útiles para obtener imágenes de tumores con variantes de corte y empalme usando SPECT y/o métodos para modular la actividad del NTD de AR. Otros ejemplos se dirigen a un compuesto y métodos útiles para obtener imágenes de y/o tratar afecciones o enfermedades prostáticas benignas. En un ejemplo, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I:



(I)

- 20 o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-C(=O)-$, $-C(OR^5)_2-$, $-C(OR^5)(OC(=O)R^{13})-$, $-C(R^8R^9)-$, $-C(=CR^8R^9)-$, $-N(R^9)-$, $-N(COR^9)-$, $-CHNR^8R^9-$, $-C(=NR^9)-$, $-C(=NOR^5)-$, $-C(=N-NHR^5)-$;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, hidroxilo, $-O$ -heterociclilo o $-OC(=O)R^{13}$;

R^3 is $-N_3$, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo de que están opcionalmente sustituidos con uno o más R^6 ;

- 25 R^5 es cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ;

R^6 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, ^{123}I , hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , arilo C_6-C_{12} , en donde cada R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, ^{123}I , ^{18}F , hidroxilo, $-OS(O)_2$ -arilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , o alquino C_2-C_6 ;

- 30 R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, halógeno, $-S(O)_{0-2}R^5$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , arilo, aralquilo, acilo C_1-C_{10} , o $-NR^5R^5$, o R^8 y R^9 se pueden unir para formar un carbociclo o heterociclo mono, bi o tricíclico no sustituido o sustituido que contiene de 3 a 20 átomos de carbono;

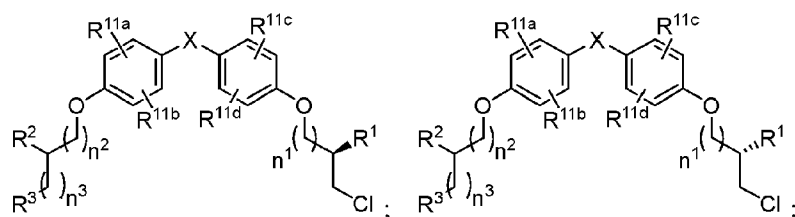
R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} y R^{11d} son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, ^{123}I , hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 ; $-OR^5$, $-OC(=O)R^{13}$, acilo C_1-C_{10} , $-S(O)_{0-2}R^5$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-NHR^5$, o $-N(R^5)_2$;

R^{13} es cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ;

- 35 n^1 y n^2 son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y

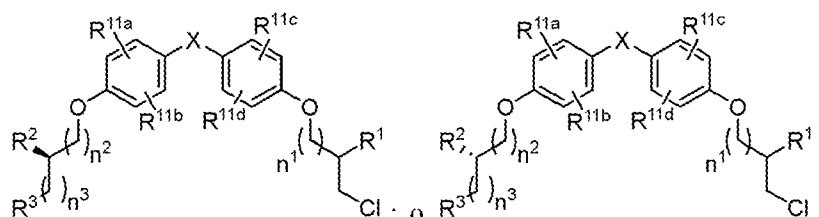
n^3 es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

En diferentes realizaciones, se proporcionan diferentes estereoisómeros del compuesto de estructura (I), por ejemplo, en algunas realizaciones el compuesto tiene una de las siguientes estructuras (Ia), (Ib), (Ic) o (Id):



(Ia)

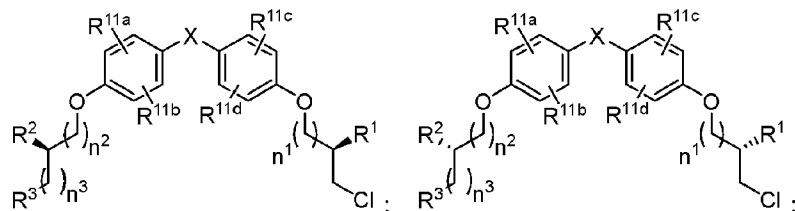
(Ib)



(Ic)

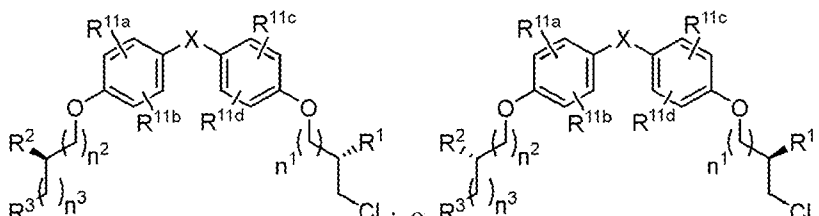
(Id)

En otras realizaciones más, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras (Ie), (If), (Ig) o (Ih):



(Ie)

(If)



(Ig)

(Ih)

En algunas realizaciones, X es -O-. En otras realizaciones, X es -S(O)₀₋₂-. En algunas realizaciones, X es -C(=O)-. En una realización, X es -C(OR⁵)₂-. En una realización, X es -C(OR⁵)(OC(=O)R¹³)-. En algunas realizaciones, X es -C(R⁸R⁹)-. En algunas realizaciones, X es -C(=CR⁸R⁹)-. En otras realizaciones, X es -N(R⁹)-. En una realización, X es -N(COR⁹)-. En una realización, X es -CHNR⁸R⁹-. En otra realización, X es -C(=NR⁹)-. En algunas realizaciones, X es -C(=NOR⁵)-. En otras realizaciones, X es -C(=N-NHR⁵)-.

En algunas realizaciones, X es -C(R⁸R⁹)- en donde R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ o alquino C₂-C₁₀. En algunas realizaciones, X es -C(R⁸R⁹)- en donde R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₁₀. En otras realizaciones, X es -C(R⁸R⁹)- en donde R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₁₀. En algunas realizaciones, X es -C(R⁸R⁹)- en donde R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₅. En una realización, X es -C(R⁸R⁹)- en donde R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente alquilo C₁. En otra realización, X es -C(R⁸R⁹)- en donde R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente un metilo.

En ciertas realizaciones anteriores, R³ es heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 3-7 miembros, en donde dicho heteroarilo o dicho heterociclilo comprende al menos un átomo de N en el anillo.

En realizaciones de la invención, R³ se selecciona del grupo que consiste en pirrol, furano, tiofeno, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, imidazol, tiazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, oxazol, triazol, isotiazol, oxazina, triazina, azepina, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, piperidina, dioxano, morfolina, ditiano, tiomorfolina, piperazina y tetrazina. En una realización R³ se selecciona del grupo que consiste en triazol, morfolina, tiomorfolina, pirazol e imidazol.

En un ejemplo de la divulgación, R³ está sustituido con al menos un R⁶. En algunas realizaciones, R³ está sustituido con al menos un ¹²³I, I, Br, Cl o F. En otra realización, R³ está sustituido con al menos un ¹²³I o I.

5 En un ejemplo de la divulgación, R³ está sustituido con al menos un R⁶ el cual está sustituido además con al menos un ¹²³I, I o F. En otro ejemplo, R³ está sustituido con al menos un R⁶ el cual es alquilo C₁-C₆, y dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido además con al menos un ¹²³I, I o F. En algunos ejemplos, R³ está sustituido con al menos un R⁶ el cual es alquilo C₁-C₆, y dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido además con al menos un ¹²³I. En otros ejemplos, R³ está sustituido con al menos un R⁶ el cual es alquilo C₁-C₆, y dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido además con al menos un ¹⁸F.

10 En una realización, al menos uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es I. En otra realización, al menos uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es ¹²³I. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es I y al menos uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es ¹²³I.

En algunas realizaciones, R¹³ es alquilo C₁-C₃. En otras realizaciones, R¹³ es metilo, etilo o propilo. En una realización, R¹³ es un metilo.

En una realización, n³ es 0, 1 o 2.

15 Los compuestos para el uso en la obtención de imágenes y en métodos de tratamiento descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos comprenden una sustitución F, Cl, Br, I, ¹⁸F o ¹²³I. Por ejemplo, en ciertas otras realizaciones, tres de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son H, y el R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} o R^{11d} restante es Cl, Br, I o ¹²³I. En algunas realizaciones, los compuestos comprenden dos sustituciones F, Cl, Br, I o ¹²³I en los anillos de fenilo (es decir, dos de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son H, y los otros dos de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} o R^{11d} son F, Cl, Br, I o ¹²³I). En otras realizaciones, los compuestos comprenden tres sustituciones F, Cl, Br, I o ¹²³I (es decir uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es H, y el R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} o R^{11d} es F, Cl, Br, I o ¹²³I) y en otras realizaciones los compuestos comprenden cuatro sustituciones F, Cl, Br, I o ¹²³I (es decir, cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son F, Cl, Br, I o ¹²³I).

20 En otra realización, el compuesto comprende una o más sustituciones F, Cl, Br, I o ¹²³I para R³. En una realización, el compuesto comprende una o más sustituciones I o ¹²³I para R³.

En algunos ejemplos, el compuesto comprende al menos un sustituyente R⁶ en R³, en donde al menos un R⁶ está sustituido además con al menos uno de ¹²³I, I o ¹⁸F.

30 Se pueden obtener imágenes favorables y/o resultados moduladores del NTD del AR por sustitución con F, Cl, Br, I o ¹²³I en cualquiera de las posiciones "R¹¹". En algunas de las realizaciones anteriores, R^{11a} es ¹²³I. En otras realizaciones, R^{11c} es ¹²³I.

En algunas realizaciones y ejemplos más específicos del compuesto de fórmula I, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras de la tabla I, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable (con los compuestos comparativos marcados *):

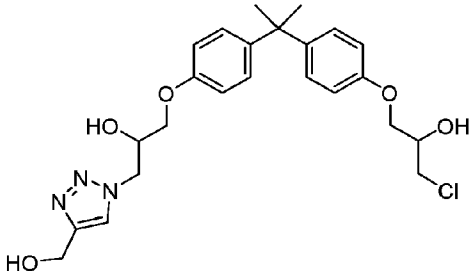
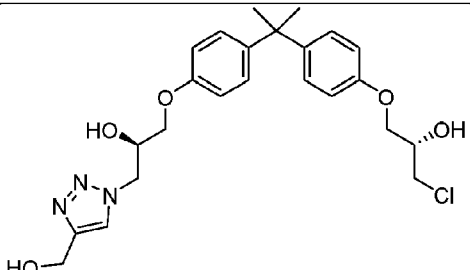
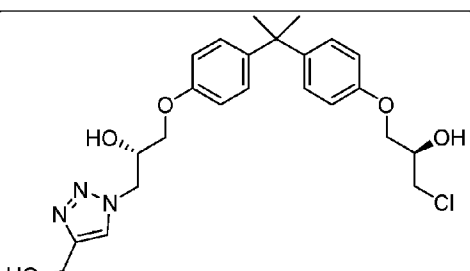
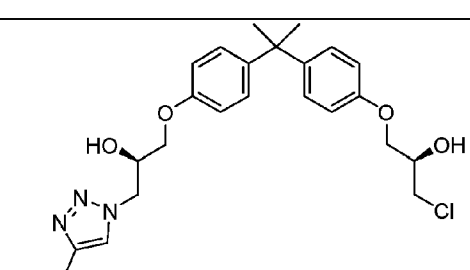
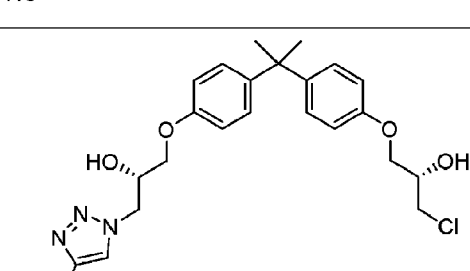
Tabla 1. Compuestos

Nº	Estructura	Nombre
1*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
1a*		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
1b*		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
1c*		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
1d*		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

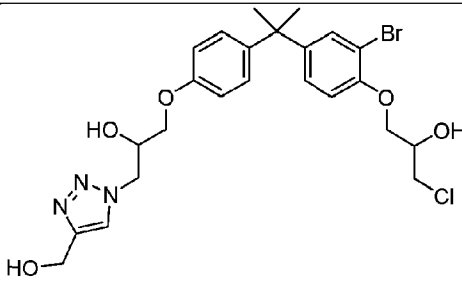
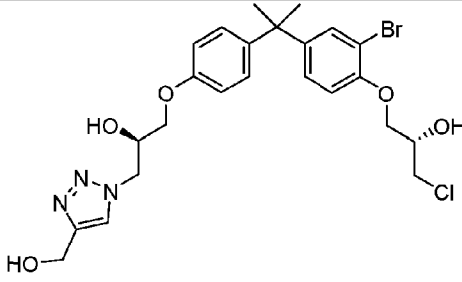
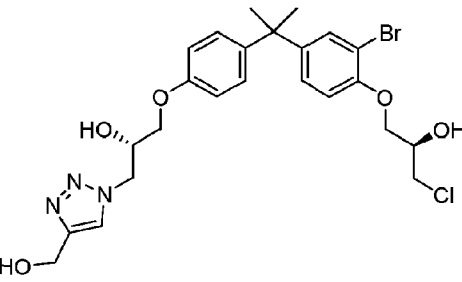
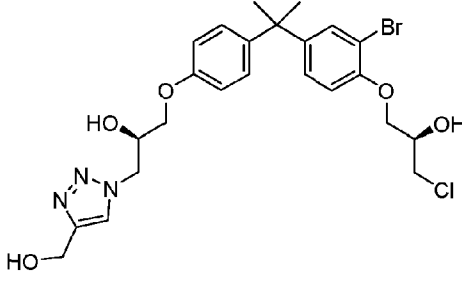
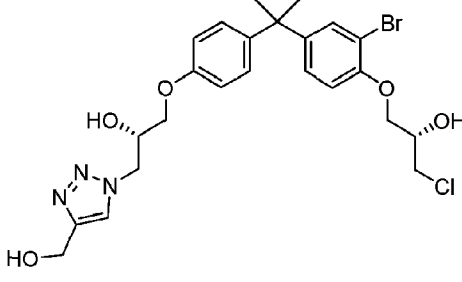
Nº	Estructura	Nombre
2		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
2a		(S)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
2b		(R)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
2c		(R)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
2d		(S)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
3		1-(2-bromo-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-cloropropan-2-ol
3a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
3b		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
3c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
3d		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
4		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
4a		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
4b		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
4c		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
4d		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
5*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
5a*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
5b*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
5c*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
5d*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
6		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
6a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
6b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
6c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
6d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
7		1-(2-bromo-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-cloropropan-2-ol
7a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
7b		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
7c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
7d		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
8		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
8a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
8b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>SR</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
8c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
8d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
9*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
9a*		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
9b*		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
9c*		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
9d*		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
10		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
10a		(S)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
10b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)propan-2-ol
10c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)propan-2-ol
10d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)propan-2-ol
11		1-(2-bromo-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)-3-cloropropan-2-ol
11a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan-2-ol
11b		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan-2-ol
11c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
11d		(S)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((S)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(1H-imidazol-1-il)propan-2-ol
12		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
12a		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
12b		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
12c		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
12d		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
13*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
13a*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
13b*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
13c*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
13d*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
14		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
14a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
14b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
14c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
14d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
15		1-(2-bromo-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-cloropropan-2-ol
15a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-cloropropan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
15b		(S)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-morfolinopropan-2-ol
15c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-morfolinopropan-2-ol
15d		(S)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-morfolinopropan-2-ol
16		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
16a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
16b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
16c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
16d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
17*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
17a*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
17b*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
17c*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
17d*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
18		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
18a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
18b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
18c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
18d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
19		1-(2-bromo-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-cloropropan-2-ol
19a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxiopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-tiomorfolinopropan-2-ol
19b		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxiopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-tiomorfolinopropan-2-ol
19c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxiopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-tiomorfolinopropan-2-ol
19d		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxiopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-tiomorfolinopropan-2-ol
20		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
20a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
20b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>RS</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
20c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
20d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
21*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
21a*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
21b*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
21c*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
21d*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
22		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
22a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
22b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
22c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
22d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
23		1-(2-bromo-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-cloropropan-2-ol
23a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol
23b		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol
23c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol

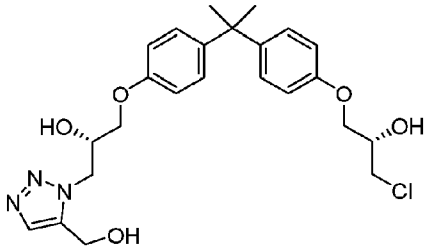
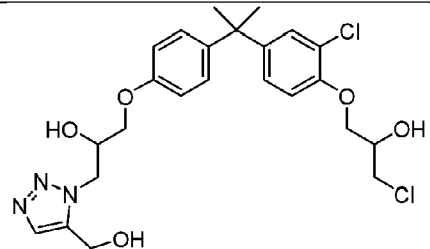
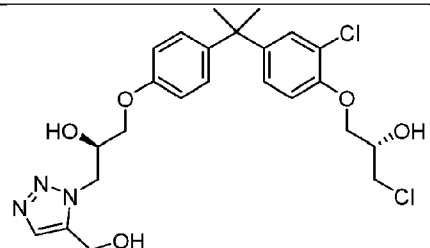
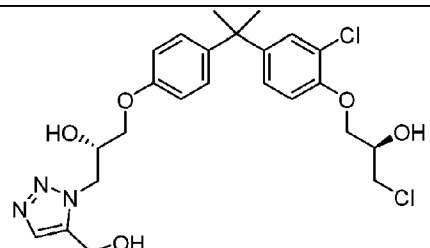
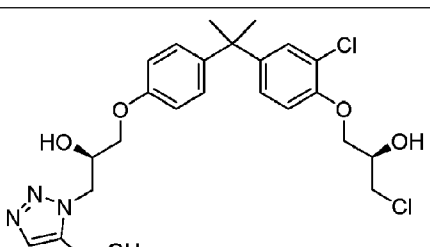
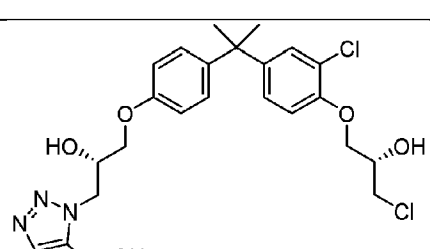
Nº	Estructura	Nombre
23d		(S)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((S)-3-cloro-2-hidroxiopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(piperazin-1-il)propan-2-ol
24		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
24a		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
24b		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
24c		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
24d		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
25*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
25a*		(<i>S</i>)-1-cloro-3 -(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
25b*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
25c*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
25d*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
26		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
26a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
26b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
26c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
26d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
27		1-(2-bromo-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-cloropropan-2-ol
27a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
27b		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
27c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
27d		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
28		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
28a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
28b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

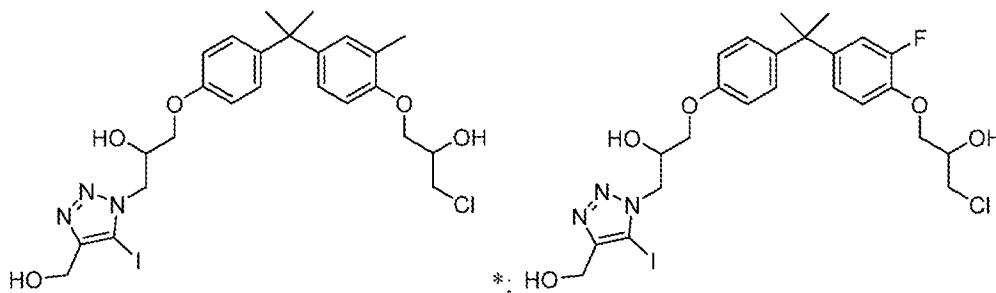
Nº	Estructura	Nombre
28c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
28d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
29*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
29a*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
29b*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
29c*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

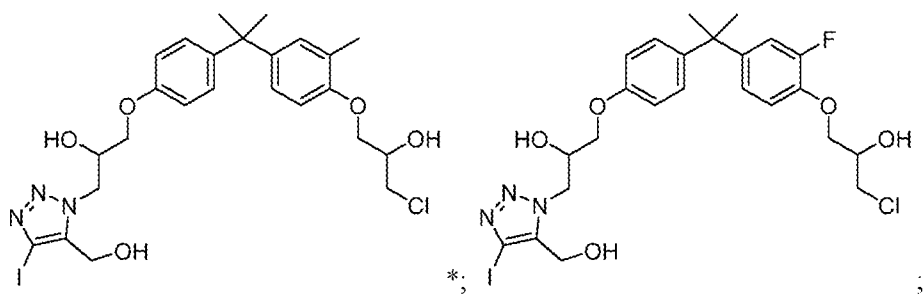
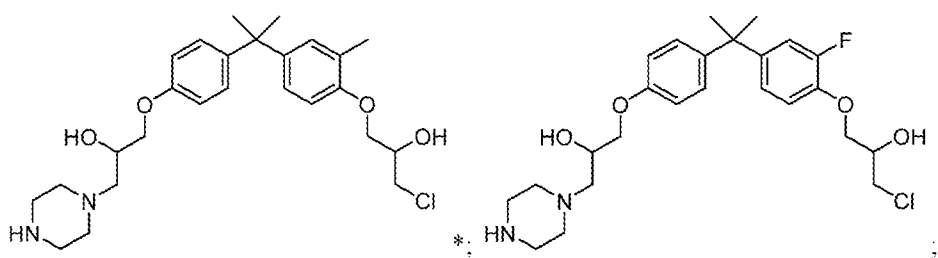
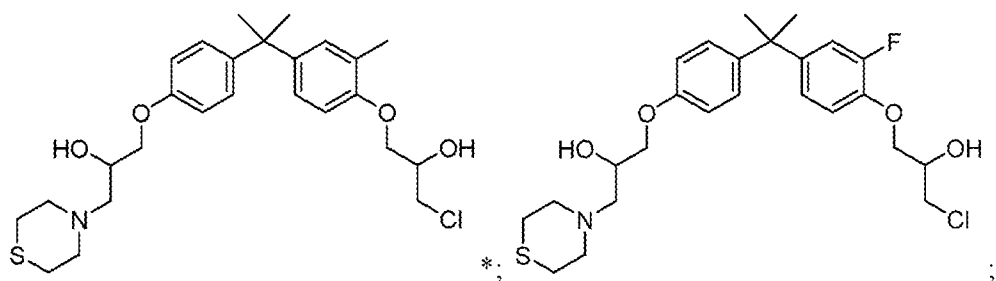
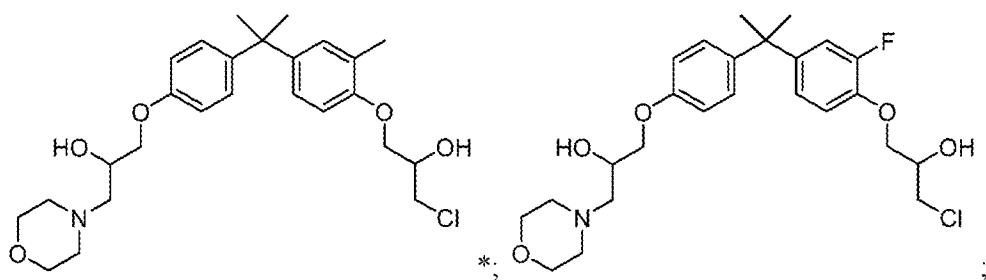
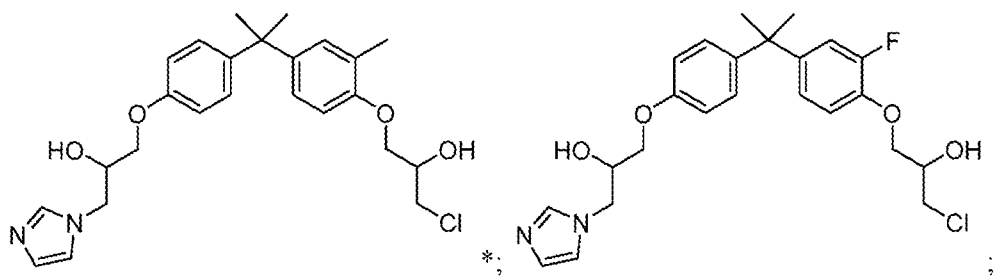
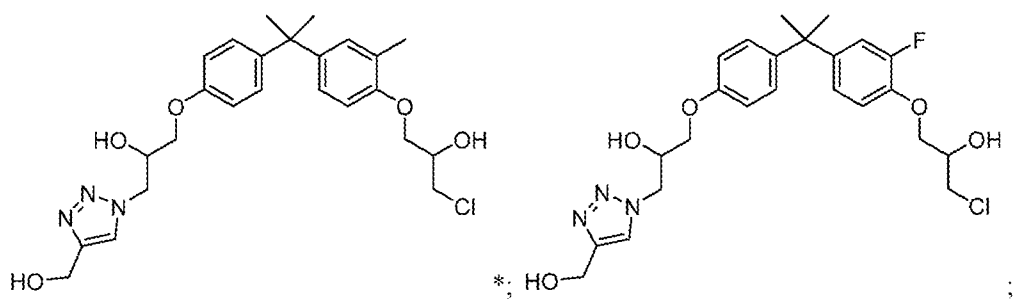
Nº	Estructura	Nombre
29d*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
30		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
30a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
30b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
30c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
30d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

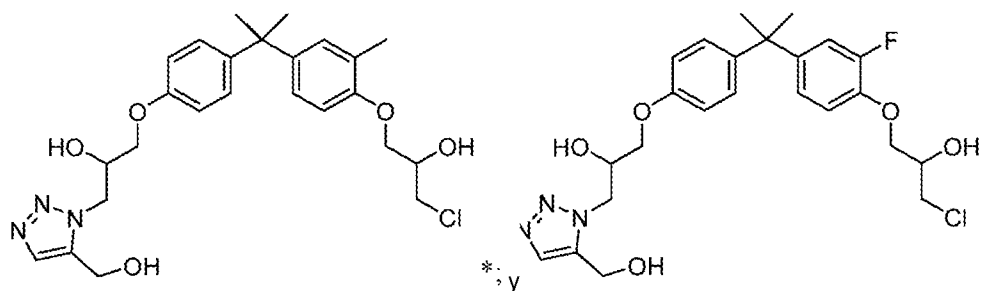
Nº	Estructura	Nombre
31		1-(2-bromo-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-cloropropan-2-ol
31a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
31b		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
31c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
31d		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
32		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
32a		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
32b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
32c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
32d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

En algunas realizaciones y ejemplos más específicos del compuesto de fórmula I, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras, o un sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, incluyendo los 4 estereoisómeros distintos, p. ej., (S,R), (R,S), (R,R) y (S,S), con las estructuras comparativas marcadas *:







En algunas realizaciones más específicas del compuesto de fórmula I, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras de la tabla 2, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables:

5 Tabla 2. Compuestos de ^{123}I

Nº.	Estructura	Nombre
33		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ^{123}I)fenoxi)propan-2-ol
33a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ^{123}I)fenoxi)propan-2-ol
33b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ^{123}I)fenoxi)propan-2-ol
33c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ^{123}I)fenoxi)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
33d		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
34		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-(yodo- ¹²³ I)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
34a		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-(yodo- ¹²³ I)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
34b		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-(yodo- ¹²³ I)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
34c		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-(yodo- ¹²³ I)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
34d		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-(yodo- ¹²³ I)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
35		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
35a		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
35b		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
35c		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
35d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
36		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-yodofenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
36a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-yodofenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
36b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-yodofenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
36c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-yodofenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
36d		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-yodofenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
37*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
37a*		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
37b*		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
37c*		(R)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((R)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
37d*		(S)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((S)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
38		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
38a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
38b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
38c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
38d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
39		1-(2-bromo-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-cloropropan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
39a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
39b		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
39c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
39d		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxi-propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-(hidroximetil)-5-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
40		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
40a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
40b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
40c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
40d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(4-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
41		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
41a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
41b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
41c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
41d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
42		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
42a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
42b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
42c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
42d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
43		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
43a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
43b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
43c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
43d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-tiomorfolinopropoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol

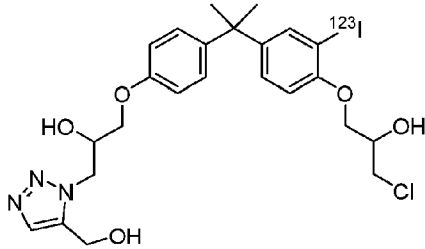
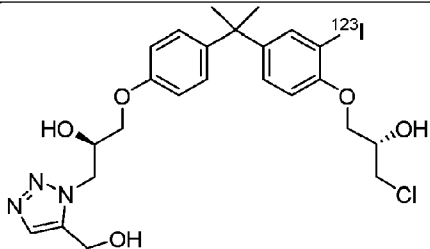
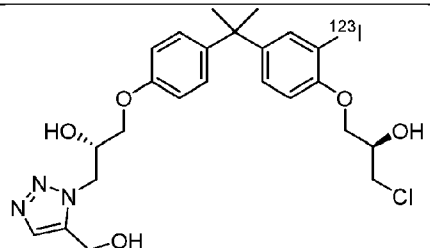
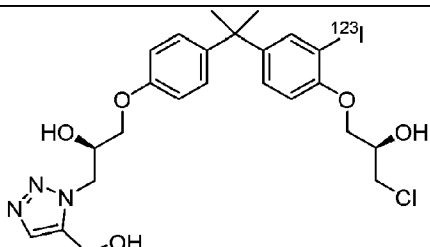
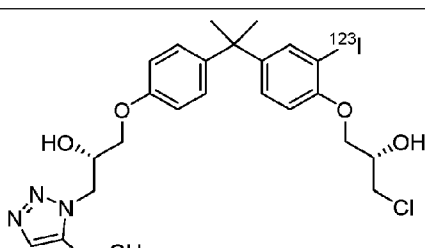
Nº.	Estructura	Nombre
44		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
44a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
44b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
44c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
44d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
45*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
45a*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
45b*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
45c*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
45d*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
46		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
46a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

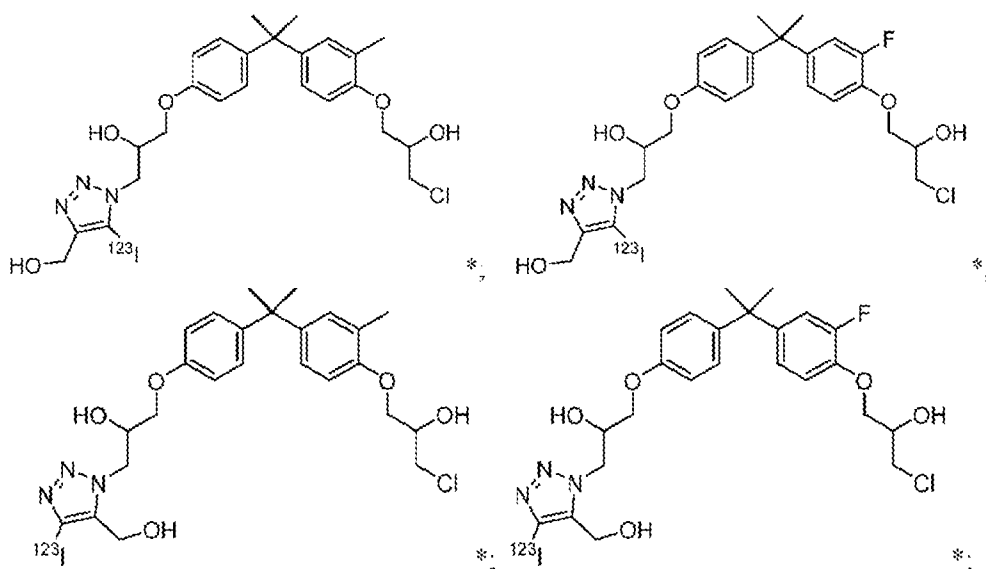
Nº.	Estructura	Nombre
46b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
46c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
46d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
47		1-(2-bromo-4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-cloropropan-2-ol
47a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
47b		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
47c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxiopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
47d		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxiopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
48		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
48a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
48b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
48c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

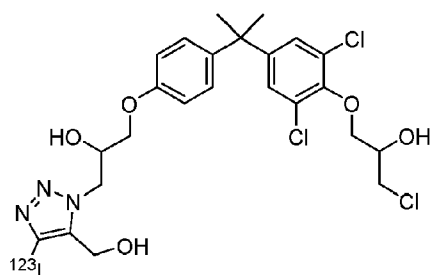
Nº.	Estructura	Nombre
48d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-(yodo- ¹²³ I)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
49		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
49a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
49b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
49c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
49d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-4-yodo-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol

Nº.	Estructura	Nombre
50		1-cloro-3-(4-(2-(4-(2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
50a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
50b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
50c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol
50d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-2-hidroxi-3-(5-(hidroximetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-(yodo- ¹²³ I)fenoxi)propan-2-ol

En algunas realizaciones y ejemplos del compuesto de fórmula I, o un sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, incluyendo los 4 estereoisómeros distintos, p. ej., (*S,R*), (*R,S*), (*R,R*) y (*S,S*), tiene una de las siguientes estructuras, con las estructuras comparativas marcadas *:



y



- 5 En algunas realizaciones y ejemplos del compuesto de fórmula I, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras de la tabla 3, o un sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, con los compuestos comparativos marcados *:

Tabla 3. Compuestos de ^{18}F

Nº	Estructura	Nombre
51*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(3-((fluoro- ^{18}F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
51a*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-3-(4-((fluoro- ^{18}F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxiopropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
51b*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
51c*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
51d*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
52		1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-(3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
52a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1- <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
52b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)propan-2-ol
52c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)propan-2-ol
52d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-cloro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)propan-2-ol
53		1-(2-bromo-4-(2-(4-(3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)-3-cloropropan-2-ol
53a		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxy)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol

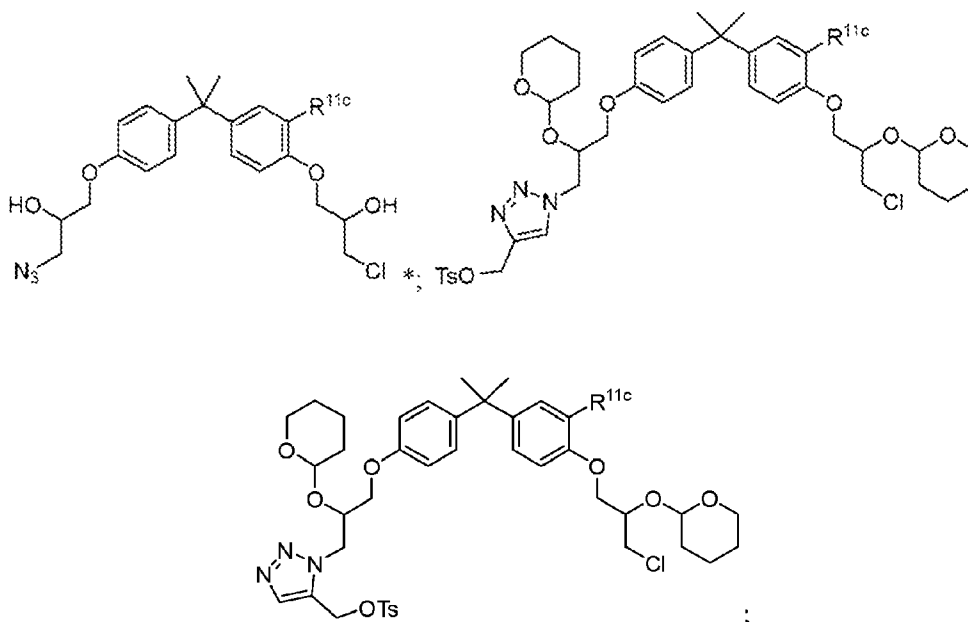
Nº	Estructura	Nombre
53b		(S)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
53c		(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>R</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
53d		(<i>S</i>)-1-(4-(2-(3-bromo-4-((<i>S</i>)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol
54		1-cloro-3-(4-(2-(4-(3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
54a		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
54b		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
54c		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
54d		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-yodofenoxi)propan-2-ol
55*		1-cloro-3-(2-fluoro-4-(2-(4-(3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
55a*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-fluoro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
55b*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-fluoro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
55c*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(2-fluoro-4-(2-(4-((<i>R</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
55d*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(2-fluoro-4-(2-(4-((<i>S</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propan-2-ol
56*		1-cloro-3-(4-(2-(4-(3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)-2-metilfenoxi)propan-2-ol
56a*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)-2-metilfenoxi)propan-2-ol

Nº	Estructura	Nombre
56b*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-metilfenoxi)propan-2-ol
56c*		(<i>R</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>R</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-metilfenoxi)propan-2-ol
56d*		(<i>S</i>)-1-cloro-3-(4-(2-(4-((<i>S</i>)-3-(4-((fluoro- ¹⁸ F)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)-2-hidroxi)propoxi)fenil)propan-2-il)-2-metilfenoxi)propan-2-ol

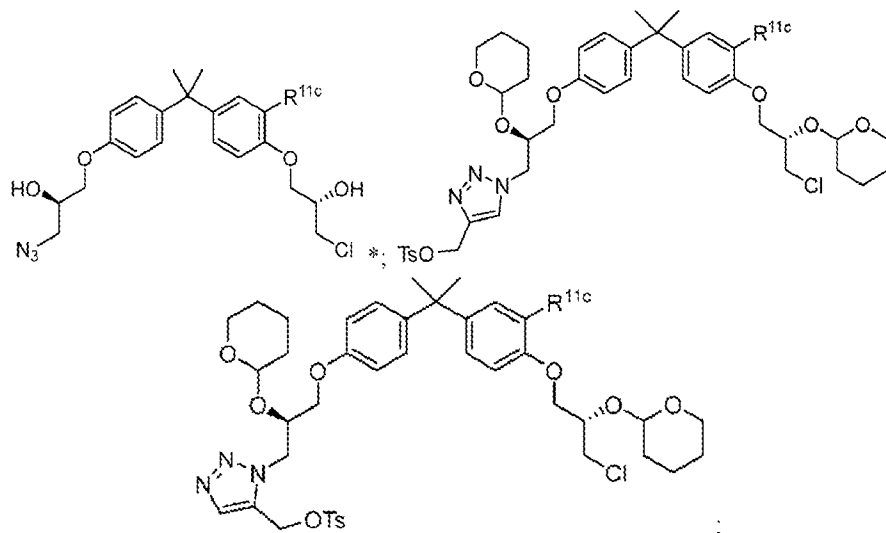
En algunas realizaciones y ejemplos del compuesto de fórmula I, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras, o un sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables, incluyendo los 4 estereoisómeros distintos, p. ej., (*S,R*), (*R,S*), (*R,R*) y (*S,S*), con los compuestos comparativos y las sustituciones de R^{11c} que conducen a los compuestos comparativos marcados *:



en donde R^{11c} es H^* , Cl , Br^* , I , F o alquilo $C_1-C_6^*$.

En algunas realizaciones y ejemplos del compuesto de fórmula I, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con los compuestos comparativos y las sustituciones de R^{11c} que conducen a los compuestos comparativos marcados *:

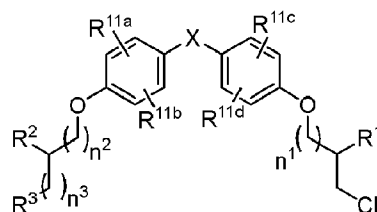
5



en donde R^{11c} es H^* , Cl , Br , I , F^* o alquilo $C_1-C_6^*$.

10

En una realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto que tiene una estructura de fórmula I:



(I)

o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

X es $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-C(=O)-$, $-C(OR^5)_2-$, $-C(OR^5)(OC(=O)R^{13})-$, $-C(R^8R^9)-$, $-C(=CR^8R^9)-$, $-N(R^9)-$, $-N(COR^9)-$, $-CHNR^8R^9-$, $-C(=NR^9)-$, $-C(=NOR^5)-$ o $-C(=N-NHR^5)-$;

15 R^1 y R^2 son cada uno independientemente H , hidroxilo, $-O$ -heterociclilo o $-OC(=O)R^{13}$;

R^3 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo que consiste en pirrol, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, imidazol, tiazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, oxazol, triazol, isotiazol, oxazina, triazina, azepina, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina y tetrazina.

20 R^5 es cada uno independientemente H , alquilo C_1-C_6 , alquénilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ;

R^8 y R^9 son cada uno independientemente H , halógeno, $-S(O)_{0-2}R^5$, alquilo C_1-C_{10} , alquénilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , arilo, aralquilo, acilo C_1-C_{10} , o $-NR^5R^5$, o R^8 y R^9 se pueden unir para formar un carbociclo o heterociclo mono, bi o tríciclico no sustituido o sustituido que contiene de 3 a 20 átomos de carbono;

25 R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} y R^{11d} son cada uno independientemente H , F , Cl , Br , I , ^{123}I , hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alquénilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ; $-OR^5$, $-OC(=O)R^{13}$, acilo C_1-C_{10} , $-S(O)_{0-2}R^5$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-NHR^5$, o $-N(R^5)_2$;

R^{13} es cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 , alquénilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 ;

n^1 y n^2 son cada uno independientemente 0, 1 o 2; y

n^3 es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

en donde al menos uno de R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} y R^{11d} es Cl, Br, I o ^{123}I .

En realizaciones de la invención, la composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I comprende además un agente terapéutico adicional. En una realización, la composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente terapéutico adicional.

En otra realización, la composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I comprende además un agente terapéutico adicional que es para tratar el cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de glándulas salivales, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quistes de ovario, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar o degeneración macular relacionada con la edad.

Por consiguiente, un ejemplo comprende el uso de los compuestos descritos en tratamiento de combinación con uno o más tratamientos farmacológicos experimentales o usados actualmente que se usan para tratar los estados patológicos anteriores, independientemente del mecanismo biológico de acción de dichos tratamientos farmacológicos, incluyendo, entre otras, los tratamientos farmacológicos que inhiben directa o indirectamente el receptor de andrógenos, tratamientos farmacológicos que son de naturaleza citotóxica y tratamientos farmacológicos que interfieren con la producción o función biológica de andrógenos (en adelante, un "agente terapéutico adicional"). Por "tratamiento de combinación" se entiende la administración de uno o más compuestos de fórmula I con uno o más de otros agentes terapéuticos al mismo paciente de manera que sus efectos farmacológicos son simultáneos entre sí, o si no son simultáneos, que sus efectos son sinérgicos entre sí aunque se administren secuencialmente en lugar de simultáneamente.

Dicha administración incluye, sin limitación, la administración de uno o más de un compuesto de fórmula I y uno o más de los agentes terapéuticos adicionales como agentes separados sin que se mezclen antes de la administración, así como formulaciones que incluyen uno o más de otros agentes terapéuticos de bloqueo de andrógenos mezclados con uno o más compuestos de fórmula I como una formulación premezclada. La administración del(de los) compuesto(s) de fórmula I en combinación con los agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de los estados patológicos anteriores también incluye la administración por cualquier método de administración que incluye, sin limitación, administración intravenosa, administración oral, administración intraperitoneal, administración intramuscular o administración intratumoral.

En otro ejemplo de la presente divulgación, el uno o más de los agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar al paciente antes de la administración del(de los) compuesto(s) de fórmula I. En otro ejemplo, el (los) compuesto(s) de fórmula I se pueden coadministrar con uno o más de los agentes terapéuticos adicionales. En otro ejemplo más, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar al paciente después de la administración del(de los) compuesto(s) de fórmula I.

La relación de las dosis de compuesto(s) de fórmula I a la de uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser aproximadamente 1:1 o puede variar, p. ej., aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:10, y se puede variar en consecuencia para lograr el beneficio terapéutico óptimo.

El(los) compuesto(s) de fórmula I que se combinan con uno o más agentes terapéuticos adicionales para mejorar el tratamiento de los estados patológicos anteriores pueden comprender, pero no se limitan a cualquier compuesto que tenga una estructura de fórmula I, incluyendo los compuestos que se muestran en las tablas 1, 2 o 3.

Los agentes terapéuticos adicionales incluyen, sin limitación, cualquier agente farmacológico que actualmente esté aprobado por la FDA en los EE. UU. (o en cualquier otro lugar por cualquier otro organismo regulador) para usar como tratamiento farmacológico de cualquiera de los estados patológicos anteriores, o que actualmente se esté usando experimentalmente como parte de un programa de ensayo clínico que se relacione con los estados patológicos anteriores. Los ejemplos no limitantes de otros agentes farmacológicos comprenden, sin limitación: la entidad química conocida como **ODM-201** (también conocida como BAY1841788) y compuestos relacionados, que parece que se une al AR y bloquea su función celular, y actualmente está en desarrollo clínico como un tratamiento para el cáncer de próstata; la entidad química conocida como enzalutamida (4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida) y compuestos relacionados, que parece que es un bloqueador del LBD del receptor de andrógenos (AR) y un tratamiento aprobado por la FDA para el cáncer de próstata; la entidad química conocida como galeterona y compuestos relacionados que parece que es un bloqueador del LBD del receptor de andrógenos (AR) y un inhibidor de liasa CYP17, y también parece que disminuye los niveles generales de receptores de andrógenos en las células de cáncer de próstata. La galeterona

está actualmente en desarrollo como tratamiento para el cáncer de próstata; la entidad química conocida como ARN-509 (4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-6-sulfaniliden-5,7-diazaespiro[3.4]octan-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida) y compuestos relacionados, que parece que es un bloqueador del LBD del receptor de andrógenos (AR) y actualmente está en desarrollo como tratamiento para el cáncer de próstata; la entidad química conocida como abiraterona (o CB-7630; (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-dimetil-17-(piridin-3-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol) y moléculas relacionadas, que parece que bloquea la producción de andrógenos y tratamiento aprobado por la FDA para el cáncer de próstata; la entidad química conocida como bicalutamida (N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-2-hidroxi-2-metilpropanamida) y compuestos relacionados, que parece que es un bloqueador del LBD del receptor de andrógenos (AR) y que actualmente se usa para tratar el cáncer de próstata, la entidad química conocida como nilutamida (5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidina-2,4-diona) y compuestos relacionados, que parece que es un bloqueador del LBD del AR y que actualmente se usa para tratar el cáncer de próstata, la entidad química conocida como flutamida (2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-propanamida) y compuestos relacionados, que parece que es un bloqueador del LBD del receptor de andrógenos (AR) y que actualmente se usan para tratar el cáncer de próstata, las entidades químicas conocidas como acetato de ciproterona (6-cloro-1 β ,2 β -dihidro-17-hidroxi-3'H-ciclopropa[1,2]pregna-4,6-dieno-3,20-diona) y compuestos relacionados, que parece que son un bloqueador del LBD del receptor de andrógenos (AR) y que actualmente se usan para tratar el cáncer de próstata, la entidad química conocida como docetaxel (Taxotere; 4-acetato 2-benzoato 13-((2R,3S)-3-((tercbutoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato} de 1,7 β ,10 β -trihidroxi-9-oxo-5 β ,20-epoxitax-11-eno-2 α ,4,13 α -trilo) y compuestos relacionados, que parece que es un agente antimicrotúbulo citotóxico y actualmente se usa en combinación con prednisona para tratar el cáncer de próstata, la entidad química conocida como bevacizumab (Avastin), un anticuerpo monoclonal que reconoce y bloquea el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y se pueden usar para tratar el cáncer de próstata, la entidad química conocida como OSU-HDAC42 ((S)-(+)-N-hidroxi-4-(3-metil-2-fenilbutirilamino)-benzamida), y compuestos relacionados, que parece que actúa como un inhibidor de la histona desacetilasa, y actualmente se está desarrollando como un tratamiento para el cáncer de próstata, la entidad química conocida como VITAXIN que parece que es un anticuerpo monoclonal contra la integrina vascular $\alpha v \beta 3$ para prevenir la angiogénesis, y que se puede usar para tratar el cáncer de próstata, la entidad química conocida como sunitumib (N-(2-dietilaminoetil)-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida) y compuestos relacionados, que parece que inhibe múltiples tirosina quinasas receptoras (RTK) y se pueden usar para el tratamiento del cáncer de próstata, la entidad química conocida como ZD-4054 (N-(3-Metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridin-3-sulfonamida) y compuestos relacionados, que parecen que bloquea el receptor edta y que se pueden usar para el tratamiento del cáncer de próstata; la entidad química conocida como cabazitaxel (XRP-6258) y compuestos relacionados, que parece que es un inhibidor de microtúbulos citotóxicos y que actualmente se usa para tratar el cáncer de próstata; la entidad química conocida como MDX-010 (Ipilimumab), un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une y bloquea la actividad de CTLA-4 y que actualmente está en desarrollo como un agente inmunoterapéutico para el tratamiento del cáncer de próstata; la entidad química conocida como OGX 427 que parece que se dirige a HSP27 como un agente antisentido y que actualmente está en desarrollo para el tratamiento del cáncer de próstata; la entidad química conocida como OGX 011 que parece que se dirige a la clusterina como un agente antisentido y que actualmente está en desarrollo como un tratamiento para el cáncer de próstata; la entidad química conocida como finasteride (Proscar, Propecia; N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-(5 α ,17 β)-4-azaandrost-1-eno-17-carboxamida), y compuestos relacionados, que parece que es un inhibidor de la 5-alfa reductasa que reduce los niveles de dihidrotestosterona y se puede usar para tratar el cáncer de próstata; la entidad química conocida como dutasterida (Avodart; 5 α , 17 β)-N-{2,5 bis(trifluorometil)fenil}-3-oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxamida) y moléculas relacionadas, que parece que es un inhibidor de la 5-alfa reductasa que reduce los niveles de dihidrotestosterona y se puede usar en el tratamiento del cáncer de próstata; la entidad química conocida como turosterida ((4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bS,11aR)-1,4a,6a-trimetil-2-oxo-N-(propan-2-il)-N-(propan-2 il-carbamoi)hexadecahidro-1H-indeno[5,4-f]quinolina-7-carboxamida) y moléculas relacionadas, que parece que es un inhibidor de la 5-alfa reductasa que reduce los niveles de dihidrotestosterona y se puede usar en el tratamiento del cáncer de próstata; la entidad química conocida como bexlosterida (LY-191.704; (4aS,10bR)-8-cloro-4-metil-1,2,4a,5,6,10b-hexahidrobenczo[f]quinolin-3-ona), y compuestos relacionados, que parece que es un inhibidor de la 5-alfa reductasa que reduce los niveles de dihidrotestosterona y se pueden usar en el tratamiento del cáncer de próstata; la entidad química conocida como izonsterida (LY-320.236; (4aR,10bR)-8-[(4-etil-1,3-benzotiazol-2-il)sulfanil]-4,10b-dimetil-1,4,4a,5,6,10b-hexahidrobenczo[f]quinolin-3(2H)-ona) y compuestos relacionados, que parece que es un inhibidor de la 5-alfa reductasa que reduce los niveles de dihidrotestosterona y se pueden usar para el tratamiento del cáncer de próstata; la entidad química conocida como FCE 28260 y compuestos relacionados, que parece que es un inhibidor de la 5-alfa reductasa que reducen los niveles de dihidrotestosterona y se pueden usar para el tratamiento del cáncer de próstata; la entidad química conocida como SKF105.111 y compuestos relacionados, que parece que es un inhibidor de la 5-alfa reductasa que reduce los niveles de dihidrotestosterona y se pueden usar para el tratamiento del cáncer de próstata.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en enzalutamida, galeterona, ARN-509; abiraterona, bicalutamida, nilutamida, flutamida, acetato de ciproterona, docetaxel, bevacizumab (Avastin), OSU-HDAC42, VITAXIN, sunitumib, ZD-4054, cabazitaxel (XRP-

6258), MDX-010 (ipilimumab), OGX 427, OGX 011, finasterida, dutasterida, turosterida, bexlosterida, izonsterida, FCE 28260, SKF105,111, ODM-201, radio 233 o compuestos relacionados de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I que dan como resultado estructuras inestables y/o valencias no cubiertas no están incluidos dentro del alcance de la invención.

- 5 En otra realización, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos anteriores de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden estar en forma libre o en forma de una de sus sales. En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en el presente documento pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, que se conocen en la técnica (Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1). La sal farmacéuticamente aceptable como se usa en el presente documento incluye, por ejemplo, sales que tienen la actividad farmacológica deseada del compuesto original (sales que retienen la eficacia biológica y/o las propiedades del compuesto original y que no son indeseables biológicamente y/o de otro modo). Los compuestos que se describen en el presente documento que tienen uno o más grupos funcionales capaces de formar una sal se pueden formar, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos que contienen uno o más grupos funcionales básicos pueden ser capaces de formar una sal farmacéuticamente aceptable con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener, por ejemplo, y sin limitación, de ácido acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido butírico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido dietilacético, ácido diglucónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucoheptanoico, ácido glucónico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico ácido, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido fosfórico, ácido pícrico, ácido pimélico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico ácido, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido tartárico, ácido tiociánico o ácido undecanoico. Los compuestos que contienen uno o más grupos funcionales ácidos pueden ser capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con una base farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, y sin limitación, bases inorgánicas basadas en metales alcalinos o metales alcalinotérreos o bases orgánicas tales como compuestos de amina primaria, compuestos de amina secundaria, compuestos de amina terciaria, compuestos de amina cuaternaria, aminas sustituidas, aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas o resinas de intercambio iónico básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener, por ejemplo, y sin limitación, de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como amonio, sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso o aluminio, amoniaco, benzatina, meglumina, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, glucamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, procaína, *N*-etilpiperidina, teobromina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, *N,N*-dimetilalanilina, *N*-metilpiperidina, morfolina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilmorfolina, dicitlohexilamina, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina o resinas de poliamina. En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en el presente documento pueden contener grupos tanto ácidos como básicos y pueden estar en forma de sales internas o iones híbridos, por ejemplo, y sin limitación, betaínas. Las sales que se describen en el presente documento se pueden preparar por procedimientos convencionales conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo, y sin limitación, haciendo reaccionar la forma libre con un ácido orgánico o ácido inorgánico o base, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico de otras sales. Los expertos en la técnica apreciarán que la preparación de sales puede ocurrir *in situ* durante el aislamiento y la purificación de los compuestos o la preparación de sales puede ocurrir haciendo reaccionar por separado un compuesto aislado y purificado.

En algunas realizaciones, los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos (p. ej., formas libres, sales, polimorfos, formas isómeras) como se describen en el presente documento pueden estar en forma de adición de disolvente, por ejemplo, solvatos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente en asociación física con el compuesto o sal del mismo. El disolvente puede ser, por ejemplo, y sin limitación, un disolvente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se forman hidratos cuando el disolvente es agua o alcoholatos cuando el disolvente es un alcohol.

En algunas realizaciones, los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos (p. ej., formas libres, sales, solvatos, formas isómeras) como se describe en el presente documento pueden incluir formas cristalinas y amorfas, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, polimorfos conformacionales, formas amorfas o una combinación de los mismos. Los polimorfos incluyen diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos normalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y/o solubilidad. Los expertos en la técnica apreciarán que diversos factores, incluyendo el

disolvente de recristalización, velocidad de cristalización y temperatura de almacenamiento, pueden hacer que domine una sola forma cristalina.

En algunas realizaciones, los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos (p. ej., formas libres, sales, solvatos, polimorfos) como se describen en el presente documento incluyen isómeros tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales, racematos, mezclas diastereoisómeras y combinaciones de los mismos, y no están limitados por la descripción de la fórmula ilustrada por conveniencia.

III. Métodos

Las referencias a métodos de tratamiento en los siguientes párrafos se han de interpretar como referencias a compuestos y/o composiciones farmacéuticas de la divulgación para el uso en esos métodos. Los presentes compuestos encuentran uso en una serie variada de métodos. Por ejemplo, en algunos ejemplos, los compuestos son útiles en métodos para modular el receptor de andrógenos (AR). Por consiguiente, en un ejemplo, la presente divulgación proporciona el uso de uno cualquiera de los compuestos anteriores de fórmula I se pueden usar para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR). Por ejemplo, se modula la actividad del receptor de andrógenos (AR) en una célula de mamífero. La modulación del receptor de andrógenos (AR) puede ser en un sujeto que lo necesite (p. ej., un sujeto mamífero) y para el tratamiento de cualquiera de las afecciones o enfermedades descritas.

En otros ejemplos, la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) es para el tratamiento de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de glándulas salivales, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quistes de ovario, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar, degeneración macular relacionada con la edad y combinaciones de las mismas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la indicación es el cáncer de próstata. En otras realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración (también denominados hormono-refractario, independiente de andrógenos, resistente a la privación de andrógenos, resistente a la ablación de andrógenos, independiente del agotamiento de andrógenos, recurrente a la castración, antiandrógenos-recurrente). Mientras, en otras realizaciones, el cáncer de próstata es un cáncer de próstata dependiente de andrógenos. En otras realizaciones, la atrofia muscular espinal y bulbar es la enfermedad de Kennedy.

En algunas realizaciones, los compuestos como se describen en el presente documento se pueden administrar a un sujeto. En una realización, la presente invención se dirige a un método para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I. En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a un método para tratar el cáncer de próstata dependiente de andrógenos, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I. En otras realizaciones, la presente invención se dirige a un método de tratamiento del cáncer de próstata independiente de andrógenos, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I.

En otros ejemplos, la presente divulgación proporciona un método para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR), comprendiendo el método administrar uno cualquiera de los compuestos anteriores de fórmula I, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición farmacéutica de fórmula I como se describe en el presente documento (incluyendo composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I y un agente terapéutico adicional), a un sujeto (p. ej., un mamífero) que lo necesite. En algunos ejemplos, la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) es en una célula de mamífero. En otros ejemplos, la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) es en un mamífero. En un ejemplo, la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) es en un ser humano.

La modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) puede ser para inhibir la actividad del dominio N-terminal del AR. La modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) puede ser para inhibir la actividad del receptor de andrógenos (AR). La modulación puede ser *in vivo*. La modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) puede ser para el tratamiento de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de glándulas salivales, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quistes de ovario, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar (p. ej., enfermedad de Kennedy) y degeneración macular relacionada con la edad. La indicación puede ser el cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata resistente a la castración. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

Según otro ejemplo, se proporciona el uso de los compuestos de fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables o la composición farmacéutica de fórmula I como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para modular el receptor de andrógenos (AR).

Alternativamente, en un ejemplo, se proporciona un método para modular la actividad del receptor de andrógenos, que comprende administrar la fórmula I, una de sus sales farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de fórmula I como se describe en el presente documento. En algunos ejemplos, la administración puede ser a un mamífero. En otras realizaciones, la administración puede ser a un mamífero que lo necesite y en una cantidad eficaz para el tratamiento de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de glándulas salivales, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar (p. ej., enfermedad de Kennedy), degeneración macular relacionada con la edad y combinaciones de los mismos.

Como se indicó anteriormente, los compuestos descritos ahora pueden encontrar utilidad en una serie de aplicaciones de formación de imágenes médicas, incluyendo la formación de imágenes de la próstata. Muchos agentes de formación de imágenes actualmente disponibles tienden a acumularse en la vejiga, lo que disminuye su eficacia como herramientas de formación de imágenes específicamente para la próstata. Sin desear estar limitados por la teoría, los presentes autores de la invención creen que los compuestos descritos son inesperadamente efectivos para obtener imágenes de la próstata debido a su capacidad para acumularse en la próstata, en lugar de en la vejiga, lo que permite ver la glándula prostática. Por consiguiente, los compuestos se pueden usar en métodos para obtener imágenes de la próstata, por ejemplo, para obtener imágenes de enfermedades prostáticas benignas. En otros ejemplos, los compuestos se pueden usar en métodos para obtener imágenes de enfermedades de próstata cancerosas, tales como tumores de próstata.

La terapia de ablación de andrógenos causa una reducción temporal en la carga tumoral del cáncer de próstata, pero el tumor maligno comenzará a crecer de nuevo en ausencia de andrógenos testiculares para formar cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC). Un título creciente del antígeno prostático específico (PSA) en suero después de la terapia de ablación de andrógenos indica el fallo bioquímico, la aparición de CRPC y el reinicio de un programa de transcripción del receptor de andrógenos (AR). La mayoría de los pacientes sucumben al CRPC en el plazo de dos años posteriores al fallo bioquímico.

El AR es un factor de transcripción y un objetivo validado para la terapia del cáncer de próstata. Las terapias actuales incluyen la ablación de andrógenos y la administración de antiandrógenos. Se sospecha que la mayoría de los CRPC dependen del AR. El AR tiene distintos dominios funcionales que incluyen el dominio de unión al ligando C-terminal (LBD), un dominio de unión al ADN (DBD) y un dominio amino-terminal (NTD). El ARNTD contiene la función de activación-1 (AF-1) que aporta la mayor parte de la actividad al AR. Recientemente, se han descrito variantes de corte y empalme del AR que carecen del LBD en líneas celulares de cáncer de próstata (VCaP y 22Rv1) y en tejidos de CRPC. Hasta la fecha se han detectado más de 20 variantes de corte y empalme del AR. Las variantes de corte y empalme V7 y V567es son clínicamente relevantes con niveles de expresión correlacionados con supervivencia baja y CRPC. El AR V567es se expresa solamente en el 20% de las metástasis. La resistencia a la abiraterona está asociada con la expresión de variantes de corte y empalme del AR. La enzalutamida también aumenta los niveles de expresión de estas variantes de corte y empalme del AR constitutivamente activas. Estas variantes de corte y empalme carecen de LBD y, por lo tanto, no serían inhibidas por las terapias actuales que se dirigen al LBD del AR, tales como los antiandrógenos o la terapia de ablación de andrógenos. Un solo paciente con cáncer de próstata avanzado puede tener muchas lesiones en todo el cuerpo y el esqueleto y cada tumor puede tener diferentes niveles de expresión de AR.

La biopsia de tumores metastásicos en un paciente para determinar las especies de AR no es ni ampliamente accesible ni factible para tomar muestras de tumores en un paciente que puede tener múltiples metástasis. Por lo tanto, es esencial desarrollar procedimientos para detectar la expresión de todas las especies de AR para la clasificación molecular de tumores basada en el nivel y el grado de expresión de las variantes de corte y empalme del AR u otras especies de AR que no se pueden detectar usando un agente de obtención de imágenes que interacciona con el LBD, para identificar pacientes con enfermedad potencialmente agresiva y mal pronóstico, o para identificar pacientes que no responderán a terapias hormonales que se dirigen al LBD del AR. Por consiguiente, ciertos ejemplos de la presente invención proporcionan una sonda de obtención de imágenes moleculares dirigida al NTD del AR (p. ej., un compuesto de fórmula I) que se puede usar para vigilar la respuesta a la terapia y proporcionar información sobre el papel del AR en los mecanismos de resistencia.

Un procedimiento actual para la obtención de imágenes de AR en el cáncer de próstata usa la tomografía por emisión de positrones (PET) con 16β -[^{18}F]-fluoro-5 α -dihidrotestosterona (^{18}F -FDHT) que se une al LBD del AR. Desafortunadamente, este agente de obtención de imágenes no puede detectar variantes de corte y empalme que carecen de LBD. En algunos ejemplos, la invención emplea la obtención de imágenes secuenciales con ^{18}F -FDHT para detectar el AR de longitud completa y sondas emisoras de radiación gamma para detectar específicamente el NTD del AR que sería la suma del AR de longitud completa y el AR variante. En otros ejemplos, la invención emplea la obtención de imágenes secuenciales con dos agentes de obtención de imágenes por PET diferentes para detectar solo el AR de longitud completa y otro para detectar específicamente el NTD del AR que sería la suma del AR de longitud completa y el AR variante. Juntos, estos datos ponen de manifiesto los pacientes con tumores que expresan AR variante (NTD de la variante más AR de longitud completa detectado con isótopo de NTD menos AR de longitud completa detectado con ^{18}F -FDHT). Mediante el uso de la obtención de imágenes

secuenciales, una distribución discordante o un nivel discordante de captación entre ^{18}F -FDHT y un compuesto radiomarcado de esta invención (es decir, compuesto de fórmula I) indica la presencia de sobreexpresión de variantes de corte y empalme que carecen de LBD.

Como se ha descrito antes, los compuestos radiactivos marcados con ^{18}F han encontrado uso como agentes de obtención de imágenes no solo para obtener imágenes del AR en el cáncer de próstata, sino también para obtener imágenes de varios órganos y varios tumores. De manera similar, se conocen compuestos radiactivos marcados con ^{123}I para su uso como agentes de obtención de imágenes. En una realización, los compuestos de la presente descripción comprenden al menos un ^{18}F y/o ^{123}I .

En un ejemplo, la presente invención se dirige a un método de obtención de imágenes del cáncer al administrar un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I a un sujeto. En otro ejemplo, la presente invención se dirige a un método para obtener imágenes del cáncer al administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I a un sujeto.

En algún ejemplo, el método de obtención de imágenes del cáncer administra un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I o una composición farmacéutica que comprende la Fórmula I a un sujeto y detecta la presencia o ausencia de cáncer mediante el uso de SPECT o PET. En otros ejemplos, el método para obtener imágenes del cáncer administra un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I a un sujeto y el método identifica la presencia o ausencia de un tumor. En un ejemplo, el método para obtener imágenes del cáncer administra un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I a un sujeto y el método identifica la ubicación de un tumor. En un ejemplo, el método para obtener imágenes del cáncer administra un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I a un sujeto y el método identifica la presencia de un cáncer de próstata.

En otros ejemplos, el cáncer de próstata es cáncer de próstata dependiente de andrógenos. En algunos ejemplos, el sujeto es un mamífero tal como un ser humano.

En algunos otros ejemplos, el método es útil para detectar la presencia de variantes de corte y empalme del AR u otras especies de AR que no se pueden detectar mediante agentes de obtención de imágenes que interactúan con el LBD del AR (es decir, mutaciones, truncados). Sin querer estar limitados por ninguna teoría en particular, dado que los presentes compuestos se unen al dominio N-terminal (NTD) del AR, se pueden obtener imágenes incluso de mutantes o variantes que carecen de LBD del AR empleando los presentes compuestos. Por lo tanto, los presentes métodos pueden ser útiles para detectar especies de AR, incluyendo mutantes y variantes, que carecen de LBD o tienen mutaciones de LBD, pero que comprenden el NTD del AR. En otros ejemplos, el método detecta la presencia o sobreexpresión de variantes de corte y empalme del AR que carecen del dominio de unión al ligando. Por ejemplo, el método puede incluir la obtención de imágenes secuenciales con ^{18}F -FDHT y un compuesto de la invención y una distribución discordante o un nivel de captación discordante entre ^{18}F -FDHT y el compuesto de la invención indica la presencia o sobreexpresión de variantes de corte y empalme que carecen del dominio de unión al ligando.

En otros ejemplos, los compuestos de la invención se usan en métodos de tomografía computarizada por emisión de fotón único para vigilar la respuesta de un paciente a la terapia. En otros ejemplos, los métodos comprenden el uso de un compuesto de la invención para detectar el NTD del AR.

Según un ejemplo adicional, el método de obtención de imágenes de un cáncer es mediante la administración de un compuesto como se describe en cualquier parte del presente documento. En un ejemplo, el método de obtención de imágenes de un cáncer es mediante la administración de un compuesto representado en la Tabla 2, Tabla 3 o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables. En algunos ejemplos, la obtención de imágenes es en una célula de mamífero. En un ejemplo, la obtención de imágenes es en un mamífero. En otros ejemplos, la obtención de imágenes es en un paciente humano.

La administración y la obtención de imágenes pueden ser para un mamífero que necesite diagnóstico de al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de glándulas salivales, hiperplasia prostática benigna, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar (p. ej., enfermedad de Kennedy) y degeneración macular relacionada con la edad. La obtención de imágenes puede ser para obtener imágenes de variantes de corte y empalme del AR, mutantes u otras especies del AR que comprenden el NTD del AR.

En algunos ejemplos, los compuestos descritos en el presente documento o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para obtener imágenes y diagnosticar al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de glándulas salivales, hiperplasia prostática benigna, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar y degeneración macular relacionada con la edad. En algunos ejemplos, los compuestos descritos en el presente documento o sus sales aceptables anteriores se pueden usar en la preparación de un medicamento o una composición para obtener imágenes de la próstata, por ejemplo, para obtener imágenes de afecciones prostáticas benignas o para obtener

imágenes del cáncer de próstata en un sujeto que necesita dicha obtención de imágenes (por ejemplo, para diagnóstico y/o localización de tumores de próstata).

En algunos ejemplos, las composiciones farmacéuticas útiles para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR) o útiles para la obtención de imágenes, de acuerdo con esta invención pueden comprender una sal de dicho compuesto, preferiblemente una sal farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Las preparaciones farmacéuticas típicamente comprenderán uno o más vehículos, excipientes o diluyentes aceptables para el modo de administración de la preparación, ya sea por inyección, inhalación, administración tópica, lavado u otros modos adecuados para el tratamiento seleccionado. Los vehículos, excipientes o diluyentes adecuados son los conocidos en la técnica para usar en dichos modos de administración.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas se pueden formular por medios conocidos en la técnica y su modo de administración y dosis pueden ser determinados por el experto en la materia. Para la administración parenteral, un compuesto se puede disolver en agua estéril o solución salina o en un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para la administración de compuestos no solubles en agua como los que se usan para la vitamina K. Para la administración enteral, el compuesto se puede administrar en un comprimido, cápsula o disuelto en forma líquida. El comprimido o cápsula puede tener recubrimiento entérico o ser una formulación para liberación sostenida. Se conocen muchas formulaciones adecuadas, que incluyen micropartículas poliméricas o proteicas que encapsulan un compuesto que se va a liberar, pomadas, pastas, geles, hidrogeles o soluciones que se pueden usar por vía tópica o local para administrar un compuesto. Se puede usar un parche o implante de liberación sostenida para proporcionar liberación a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Muchas técnicas conocidas por los expertos en la materia se describen en *Remington: the Science & Practice of Pharmacy* de Alfonso Gennaro, 20ª ed., Lippencott Williams & Wilkins, (2000). Las formulaciones para administración parenteral pueden contener, por ejemplo, excipientes, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados. Se pueden usar polímeros de lactida, copolímeros de lactida/glicólido o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno biocompatibles y biodegradables para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para compuestos moduladores incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para inhalación pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, éter de polioxietileno-9-laurilo, glicocolato y desoxicolato, o pueden ser soluciones oleosas para administración en forma de gotas nasales, o como un gel.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es para tratar el cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de glándulas salivales, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quistes de ovario, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar o degeneración macular relacionada con la edad. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional es enzalutamida, galeterona, ARN-509, ODN-201, abiraterona, bicalutamida, nilutamida, flutamida, acetato de ciproterona, docetaxel, bevacizumab (Avastin), OSU-HDAC42, VITAXIN, sunitumib, ZD-4054, cabazitaxel (XRP-6258), MDX-010 (Ipilimumab), OGX 427, OGX 011, finasteride, dutasteride, turosteride, bexlosteride, izonsteride, FCE 28260, SKF105,111 ODM-201, o compuestos relacionados de los mismos.

Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en ensayos y con fines de investigación. Las definiciones usadas incluyen la activación dependiente de ligando del receptor de andrógenos (AR) por andrógenos tales como la dihidrotestosterona (DHT) o el andrógeno sintético (R1881) usado con fines de investigación. La activación independiente de ligando del receptor de andrógenos (AR) se refiere a la transactivación del receptor de andrógenos (AR) de longitud completa en ausencia de andrógenos (ligando), por ejemplo, por estimulación de la ruta de la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA) con forskolina (FSK). Algunos compuestos y composiciones de esta invención pueden inhibir la inducción tanto de FSK como de andrógenos (p. R1881, un andrógeno sintético) de la ARE luciferasa (ARE-luc). La actividad constitutiva del receptor de andrógenos (AR) se refiere a las variantes de corte y empalme que carecen del dominio de unión al ligando del receptor de andrógenos (AR). Dichos compuestos pueden bloquear un mecanismo que es común para la activación tanto dependiente como independiente del ligando del receptor de andrógenos (AR), así como variantes de corte y empalme constitutivamente activas del receptor de andrógenos (AR) que carecen del dominio de unión al ligando. Esto podría implicar cualquier etapa en la activación del receptor de andrógenos (AR), incluyendo la disociación de proteínas de choque térmico, modificaciones postraduccionales esenciales (p. ej., acetilación, fosforilación), translocación nuclear, interacciones proteína-proteína, formación del complejo transcripcional, liberación de correpresores, y/o mayor degradación. Algunos compuestos y composiciones de esta invención pueden inhibir la actividad solo del ligando y pueden interferir con un mecanismo específico para la activación dependiente del ligando (p. ej., la accesibilidad del dominio de unión al ligando (LBD) al andrógeno). Numerosos trastornos además del cáncer de próstata implican el eje andrógeno (p. ej., acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna) y se pueden usar compuestos que interfieren con este mecanismo para tratar dichas afecciones. Algunos compuestos y composiciones de esta invención solo pueden inhibir la inducción de FSK y pueden ser inhibidores específicos para la activación independiente de ligando del receptor de andrógenos (AR). Estos compuestos y composiciones pueden interferir con la cascada de sucesos que ocurren normalmente con la actividad de FSK y/o PKA o cualquier efecto posterior que pueda desempeñar un papel en el receptor de

andrógenos (AR) (p. ej., la FSK aumenta la actividad de MAPK, que tiene un efecto potente sobre la actividad del receptor de andrógenos (AR). Los ejemplos pueden incluir un inhibidor de cAMP y/o PKA u otras quinasas. Algunos compuestos y composiciones de esta invención pueden inducir niveles basales de actividad del AR (sin andrógenos ni estimulación de la ruta de la PKA). Algunos compuestos y composiciones de esta invención pueden aumentar la inducción por R1881 o FSK. Dichos compuestos y composiciones pueden estimular la transcripción o transactivación del AR. Algunos compuestos y composiciones de esta invención pueden inhibir la actividad del receptor de andrógenos. La interleuquina 6 (IL 6) también produce la activación independiente de ligando del receptor de andrógenos (AR) en las células LNCaP y se pueden usar además de la FSK.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención o para usar en esta invención se pueden administrar por medio de un dispositivo o aparato médico tal como un implante, injerto, prótesis, endoprótesis vascular, etc. Además, se pueden idear implantes destinados a contener y liberar dichos compuestos o composiciones. Un ejemplo sería un implante hecho de un material polimérico adaptado para liberar el compuesto a lo largo de un periodo de tiempo.

Hay que indicar que los valores de dosis pueden variar con el protocolo exacto de obtención de imágenes. Para cualquier sujeto en particular, las pautas posológicas específicas se pueden ajustar a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Los intervalos de administración de dosis expuestos en el presente documento son solo de ejemplo y no limitan los intervalos de administración de dosis que pueden seleccionar los médicos. La cantidad de compuesto(s) activo(s) en la composición puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo y peso del sujeto. Las pautas posológicas se pueden ajustar para proporcionar el resultado óptimo de formación de imágenes. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen los resultados de las imágenes. Puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosis.

En general, los compuestos de la invención se deben usar sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de la invención se puede determinar usando técnicas convencionales, por ejemplo, mediante el ensayo en cultivos celulares o animales de experimentación y determinación del índice terapéutico, es decir, la relación entre la DL50 (la dosis letal para 50% de la población) y la LD100 (la dosis letal para 100% de la población). En algunas circunstancias, tal como en condiciones de enfermedad grave, se pueden administrar excesos sustanciales de las composiciones para efectos terapéuticos. Algunos compuestos de esta invención pueden ser tóxicos en algunas concentraciones. Los estudios de titulación se pueden usar para determinar las concentraciones tóxicas y no tóxicas. La toxicidad se puede evaluar examinando la especificidad de un compuesto o composición en particular a través de líneas celulares usando células PC3 o DU145 como posibles controles negativos, ya que estas células no expresan el AR funcional. Los estudios en animales se pueden usar para proporcionar una indicación de si el compuesto tiene algún efecto en otros tejidos. La terapia sistémica que se dirige al AR probablemente no causará problemas importantes en otros tejidos, ya que los antiandrógenos y el síndrome de insensibilidad a los andrógenos no son mortales.

Los compuestos para usar en la presente invención se pueden obtener de fuentes médicas o se pueden modificar usando metodologías conocidas a partir de compuestos naturales. Además, los métodos para preparar o sintetizar compuestos de la presente invención serán entendidos por un experto en la técnica con referencia a principios de síntesis química conocidos. Por ejemplo, Auzou et al 1974 *European Journal of Medicinal Chemistry* 9(5), 548-554 describe procedimientos sintéticos adecuados que se pueden considerar y adaptar adecuadamente para preparar compuestos de uno cualquiera de los compuestos de estructura (I) como se ha expuesto antes. Otras referencias que pueden ser útiles incluyen: Debasish Das, Jyh-Fu Lee y Soofin Cheng "Sulfonic acid functionalized mesoporous MCM-41 silica as a convenient catalyst for Bisfenol-A synthesis" *Chemical Communications*, (2001) 2178-2179; Patente de EE. UU. 2571217 Davis, Orris L.; Knight, Horace S.; Skinner, John R. (Shell Development Co.) "Halohydrin ethers of fenols." (1951); y Rokicki, G.; Pawlicki, J.; Kuran, W. "Reactions of 4-chloromethyl-1,3-dioxolan-2-one with fenols as a new route to polyols and cyclic carbonates." *Journal fuer Praktische Chemie* (Leipzig) (1985) 327, 718-722.

En algunas realizaciones, los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos como se describen en el presente documento se pueden usar, por ejemplo, y sin limitación, en combinación con otros métodos de tratamiento para al menos una indicación seleccionada del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de glándulas salivales, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar y degeneración macular relacionada con la edad. Por ejemplo, los compuestos y todas las diferentes formas de los mismos como se describen en el presente documento se pueden usar como terapia neoadyuvante (previa), coadyuvante (durante) y/o adyuvante (después) con cirugía, radiación (braquiterapia o haz externo) u otras terapias (p. ej. HIFU), y en combinación con quimioterapias, ablación de andrógenos, antiandrógenos o cualquier otro procedimiento terapéutico.

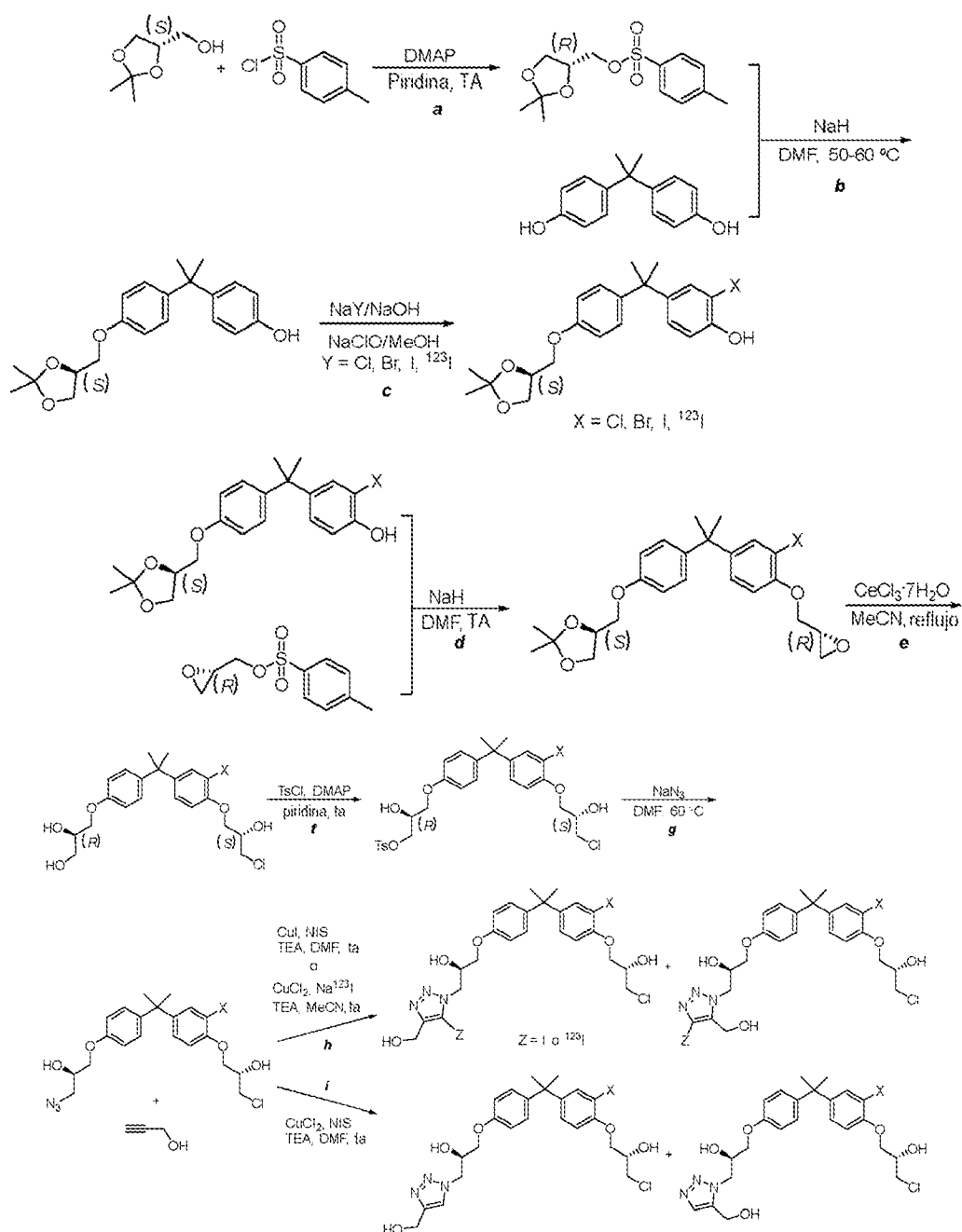
En una divulgación de ejemplo para obtener imágenes de la próstata, típicamente se inyecta una dosis de los compuestos descritos en solución (típicamente de 5 a 10 milicurios o de 200 a 400 MBq) rápidamente en un goteo

de solución salina que va a una vena, en un paciente. Después, el paciente se pone en el SPECT para una serie de uno o más barridos que pueden durar desde 20 minutos hasta tanto como una hora (a menudo, solo se puede obtener la imagen de aproximadamente una cuarta parte de la longitud del cuerpo en una vez). Los métodos para el barrido SPECT son bien conocidos en la técnica.

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para usos de investigación in vivo o in vitro (es decir, no clínicos) para investigar los mecanismos de los receptores huérfanos y nucleares (incluyendo receptores de esteroides tales como el receptor de andrógenos (AR)). Además, estos compuestos se pueden usar individualmente o como parte de un kit para investigación in vivo o in vitro para investigar rutas de transducción de señales y/o la activación de receptores huérfanos y nucleares usando proteínas recombinantes, células
- 10 mantenidas en cultivo y/o modelos animales.

Por ejemplo, los compuestos de ejemplo de la presente invención se pueden preparar con referencia al siguiente esquema de reacción general I:

Esquema de reacción general I



Hay que indicar que, aunque el esquema de reacción general I representa una determinada estereoquímica en los productos, un experto en la técnica reconocería que se pueden sintetizar otros estereoisómeros usando materiales de partida de diferente estereoquímica, tales como para la etapa **a** y la etapa **d**.

Haciendo referencia al esquema de reacción general I, el (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol se puede tosilar en condiciones básicas como se muestra en la etapa **a**. En la etapa **b**, el grupo tosilo (p-toluenosulfonato) se puede desplazar con derivados de bisfenol en condiciones básicas. Opcionalmente, en la etapa **c**, el derivado de bisfenol se halogena en el anillo de fenilo. En la etapa **d**, la parte de fenol sin reaccionar sufre otra reacción de eliminación para proporcionar un derivado de bisfenol estereoespecífico con un epóxido en un lado y un diol protegido en el otro. En la etapa **e**, se abre el epóxido usando $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y se desprotege el diol *in situ*. En la etapa **f**, el alcohol primario se tosila selectivamente y después, en la etapa **g**, el grupo tosilo se desplaza con una azida usando azida de sodio. Por último, la química clic proporciona productos que contienen triazol en las etapas **h** e **i**. Se ha encontrado que los grupos salientes tosilo son particularmente útiles en la síntesis descrita en el esquema general I.

El grupo de yodo radiactivo (^{123}I) se puede instalar mediante la etapa **c** con un reactivo de yodación adecuado, por ejemplo, Na^{123}I y un oxidante adecuado (p. ej., NaClO). Hay que indicar que, aunque el esquema de reacción general I representa la yodación en una sola posición, se pueden preparar otros compuestos de estructura (I) con ^{123}I en diferentes posiciones y/o múltiples sustituciones de ^{123}I de acuerdo con métodos análogos conocidos por los expertos en la técnica. Además, los átomos de ^{123}I se pueden introducir por cualquiera de una serie de reactivos, y la yodación no está limitada a los métodos representados o descritos antes. Los métodos para dicha yodación son bien conocidos en la técnica. Las metodologías para la preparación de compuestos de ejemplo específicos de estructura I se describen con más detalle en los siguientes ejemplos.

Un experto en la técnica reconocerá que son posibles variaciones en el orden de las etapas y reactivos descritos con referencia a los esquemas sintéticos generales I anteriores. Por ejemplo, la epoxidación puede preceder a la formación de dioxalona.

Además, se pueden emplear estrategias de grupos protectores para la preparación de los compuestos descritos en el presente documento. Dichas estrategias son bien conocidas por los expertos en la técnica. Se describen grupos protectores de ejemplo y estrategias relacionadas en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-InterScience; 4ª edición (30 de octubre de 2006). En ciertos ejemplos, se usa un grupo protector para enmascarar un grupo alcohol mientras se realizan otras transformaciones químicas. Después de eliminar el grupo protector, se obtiene el hidroxilo libre. Dichos grupos protectores y estrategias son bien conocidos en la técnica.

EJEMPLOS

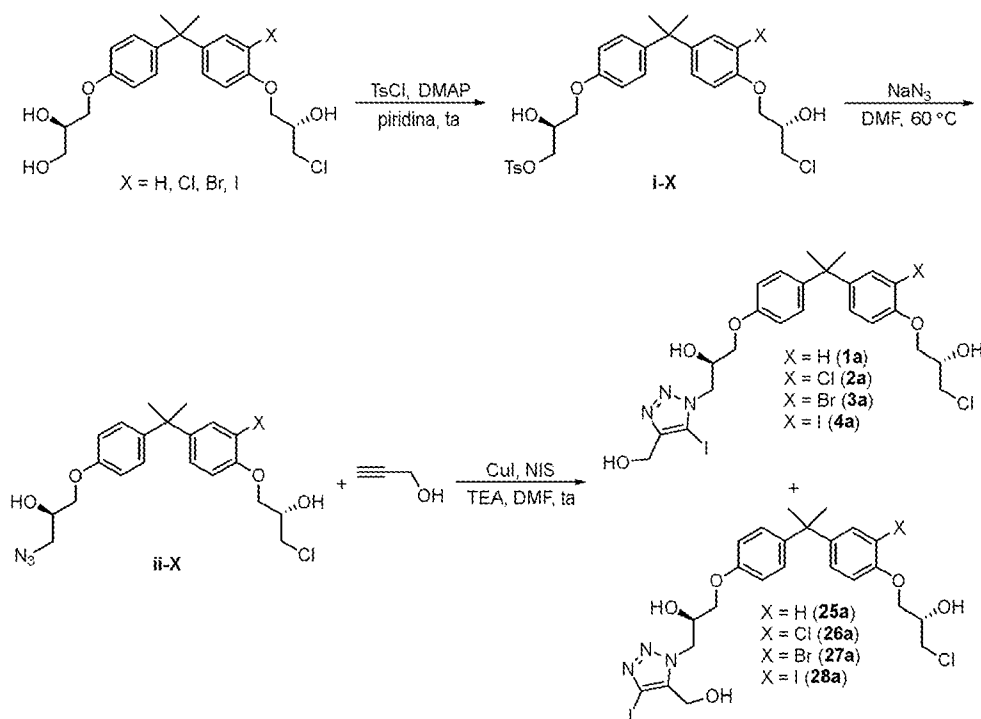
Todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo en matraces de fondo redondo secados con llama. Los matraces estaban provistos de septum de caucho y las reacciones se realizaron con una presión positiva de argón a menos que se especifique otra cosa. Se usaron jeringas de acero inoxidable para transferir líquidos sensibles al aire y la humedad. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo como describen Still et al. (Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923) usando gel de sílice de nº de malla 230-400. La cromatografía en capa fina se llevó a cabo usando placas de aluminio recubiertas con 0,25 mm de gel de sílice de nº de malla 230-400 impregnadas con un indicador fluorescente (254 nm). Las placas de cromatografía de capa fina se visualizaron por exposición a la luz ultravioleta y una solución de tinción "Seebach" (700 ml de agua, 10,5 g de sulfato de cerio (IV) tetrahidrato, 15,0 g de ácido molibdatofosfórico, 17,5 g de ácido sulfúrico) seguido de calentamiento (~1 min) con una pistola de calor (~250°C). Las soluciones orgánicas se concentraron en evaporadores rotatorios Büchi R-114 a presión reducida (15-30 torr, vacío interno) a 25-40°C.

Los reactivos y disolventes comerciales se usaron como se recibieron. Todos los disolventes usados para la extracción y cromatografía eran de calidad HPLC. Las Si gel Sep paks™ de fase normal se adquirieron de Waters, Inc. Las placas de cromatografía de capa fina eran Kieselgel 60F₂₅₄. Todos los reactivos sintéticos se adquirieron de Sigma Aldrich y Fisher Scientific Canadá.

En los siguientes ejemplos, los compuestos comparativos se marcan *:

EJEMPLO 1

SÍNTESIS DE (S)-1-(4-(2-(3-BROMO-4-((R)-3-CLORO-2-HIDROXIPROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)FENOXI)-3-(4-(HIDROXIMETIL)-5-YODO-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-il)PROPAN-2-OL (**1a***) Y (S)-1-CLORO-3-(4-(2-(4-((R)-2-HIDROXI-3-(5-(HIDROXIMETIL)-4-YODO-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-il)PROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)FENOXI)PROPAN-2-OL (**25a***)



Compuesto i-H (X = H)

Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (~1,5 equiv) en porciones a lo largo de un periodo de aproximadamente 10 min a una solución de (*R*)-3-(4-(2-(4-((*S*)-3-cloro-2-hidroxipropoxi)fenil)propan-2-il)fenoxi)propano-1,2-diol (1 equiv) y DMAP (~0,01 equiv) en piridina anhidra (~1 M) en un baño de agua. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. La piridina se separó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó posteriormente con agua (x 2), HCl acuoso 1 M frío, solución saturada de NaHCO_3 y agua. La capa orgánica se secó sobre Mg_2SO_4 , se filtró y el producto bruto se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **i-H**. Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente.

Compuesto ii-H (X = H)

Se añadió azida sódica (~1,5 equiv) a una solución del compuesto **i-H** (1 equiv) en dimetilformamida anhidra, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C . Una vez completada la reacción, cualquier exceso de azida sódica se inactivó usando procedimientos de laboratorio comunes. El producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **ii-H**. Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se muestran en las figuras 3 y 4, respectivamente.

Compuestos 1a* y 25a*

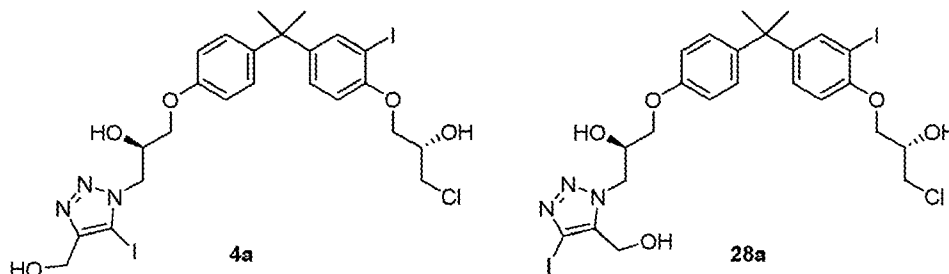
Se añadieron CuI y NIS a una solución del compuesto **ii-H** (1 equiv) y alcohol propargílico (~1,5 equiv) en DMF y trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, cualquier exceso de reactivos se inactivó usando procedimientos de laboratorio comunes. El producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **1a*** y compuesto **25a***.

Compuesto **1a***: Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se muestran en las figuras 5 y 6 respectivamente. MS (ES+): m/z 624,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Compuesto **25a***: Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se muestran en las figuras 7 y 8, respectivamente. MS (ES+): m/z 624,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

EJEMPLO 2

SÍNTESIS DE (S)-1-CLORO-3-(4-(2-(4-((R)-2-HIDROXI-3-(4-(HIDROXIMETIL)-5-YODO-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-il)PROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)-2-YODOFENOXI)PROPAN-2-OL (**4a**) Y (S)-1-CLORO-3-(4-(2-(4-((R)-2-HIDROXI-3-(5-(HIDROXIMETIL)-4-YODO-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-il)PROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)-2-YODOFENOXI)PROPAN-2-OL (**28a**)



Compuestos 4a y 28a

El compuesto **4a** y el compuesto **28a** se sintetizaron de acuerdo con el ejemplo 1 a partir de (R)-3-(4-(2-(4-((S)-3-cloro-2-hidroxipropoxy)-3-yodofenil)propan-2-il)fenoxi)propano-1,2-diol.

Compuesto i-I (X = I): Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se muestran en las figuras 9 y 10, respectivamente.

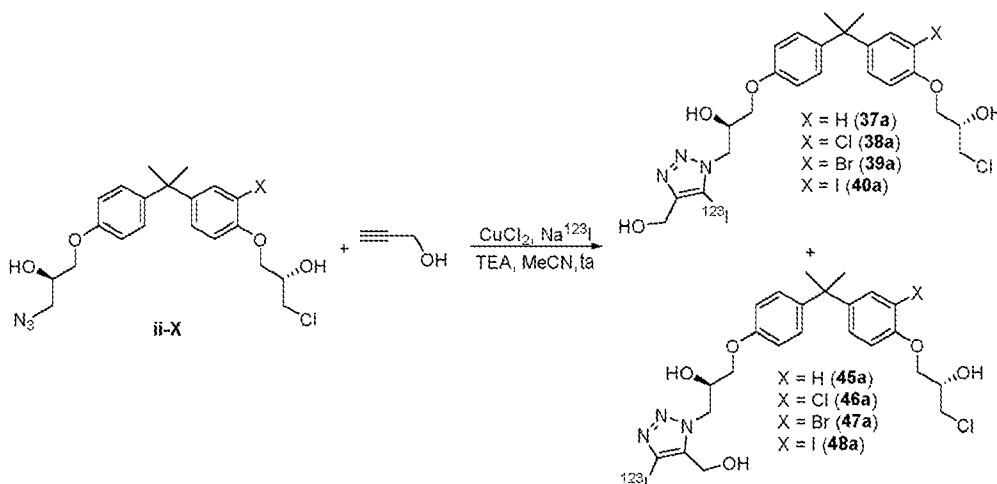
10 Compuesto ii-I (X = I): Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se muestran en las figuras 11 y 12, respectivamente.

Compuesto **4a**: Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se muestran en las figuras 13 y 14, respectivamente.

Compuesto **28a**: Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se muestran en las figuras 15 y 16, respectivamente.

EJEMPLO 3

15 SÍNTESIS DE (S)-1-CLORO-3-(4-(2-(4-((R)-2-HIDROXI-3-(4-(HIDROXIMETIL)-5-(YODO- ^{123}I)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-il)PROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)FENOXI)PROPAN-2-OL (**33a**) Y (S)-1-CLORO-3-(4-(2-(4-((R)-2-HIDROXI-3-(5-(HIDROXIMETIL)-4-(YODO- ^{123}I)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-il)PROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)FENOXI)PROPAN-2-OL (**41a**)



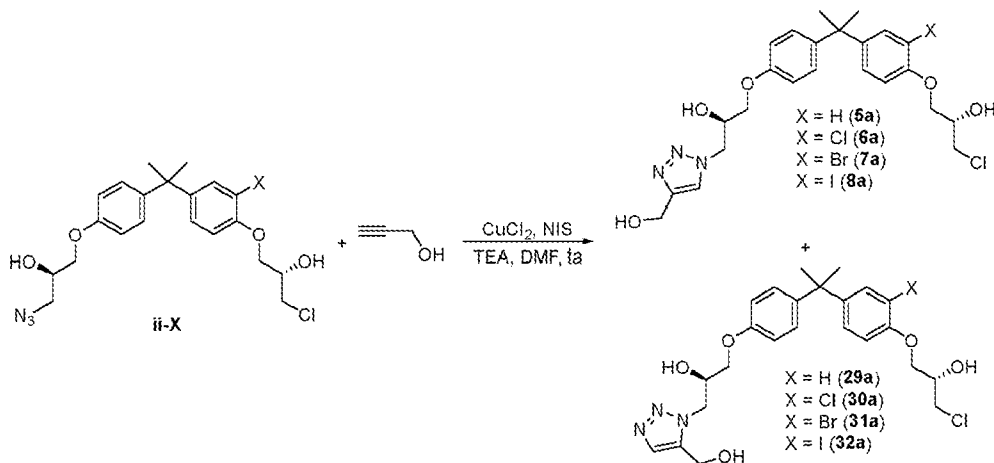
Compuestos 37a* y 45a*

20 Se añaden CuCl_2 y Na^{123}I a una solución del compuesto **ii-H** (1 equiv) y alcohol propargílico (~1,5equiv) en acetonitrilo y trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, cualquier exceso de reactivos se inactiva usando procedimientos de laboratorio comunes. El producto se extrae con acetato de etilo (x 3). La capa orgánica se lava con solución saturada de NaHCO_3 y agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **37a*** y el compuesto **45a***.

25

EJEMPLO 4

SÍNTESIS DE (S)-1-CLORO-3-(4-(2-(4-((R)-2-HIDROXI-3-(4-(HIDROXIMETIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-il)PROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)FENOXI)PROPAN-2-OL (**5a***) Y (S)-1-CLORO-3-(4-(2-(4-((R)-2-HIDROXI-3-(5-(HIDROXIMETIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-il)PROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)FENOXI)PROPAN-2-OL (**29a***)



5

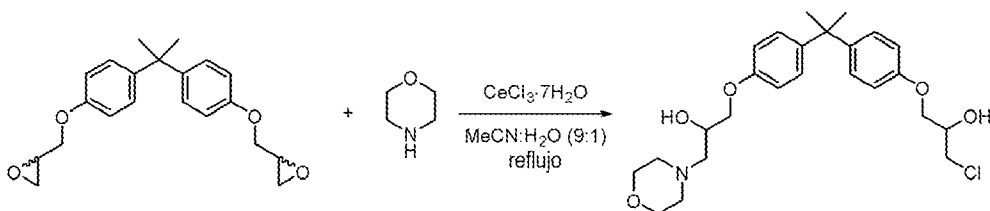
Compuestos 5a* y 29a*

Se añaden CuCl_2 y NIS a una solución del compuesto **ii-H** (1 equiv) y alcohol propargílico (~1,5 equiv) en DMF y trietilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, cualquier exceso de reactivos se inactiva usando procedimientos de laboratorio comunes. El producto se extrae con acetato de etilo (x 3). La capa orgánica se lava con solución saturada de NaHCO_3 y agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y después se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **5a*** y el compuesto **29a***.

10

EJEMPLO 5

SÍNTESIS DE 1-CLORO-3-(4-(2-(4-(2-HIDROXI-3-MORFOLINOPROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)FENOXI)PROPAN-2-OL (**13***)

**Compuesto 13***

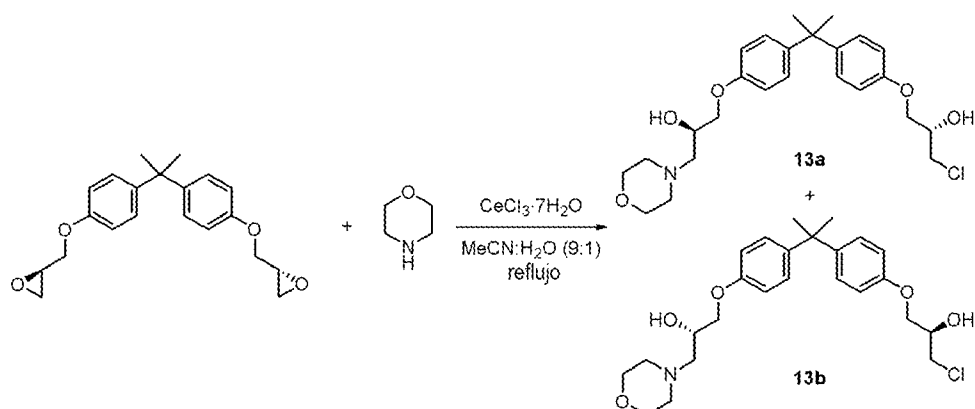
A una solución de 2,2'-(((propano-2,2-diilbis(4,1-fenileno))bis(oxi))bis(metileno))bis(oxirano) (1,0 equiv) y morfolina (~1 equiv) en acetonitrilo/agua (9:1) se añadió $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (~0,5 equiv) y la mezcla se calentó a reflujo. La mezcla bruta resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo y la suspensión resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto del título **13**. El espectro de ^1H RMN se muestra en las figuras 17. MS (ESI+): m/z 464,3 $[\text{M}]^+$.

20

25

EJEMPLO 6

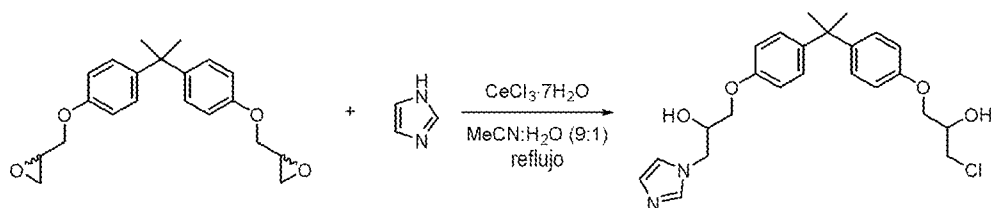
SÍNTESIS DE (S)-1-CLORO-3-(4-(2-(4-((R)-2-HIDROXI-3-MORFOLINOPROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)FENOXI)PROPAN-2-OL (**13a***)

**Compuesto 13a***

A una solución de (2R,2'R)-2,2'-(((propano-2,2-diilbis(4,1-fenileno))bis(oxi))bis(metileno))bis(oxirano) (1,0 equiv) y morfolina (~1 equiv) en acetonitrilo/agua (9:1) se añade $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (~0.5 equiv) y la mezcla se calentó a reflujo. La mezcla bruta resultante se filtra y se lava con acetato de etilo y la suspensión resultante se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **13a*** y el compuesto **13b***.

EJEMPLO 7

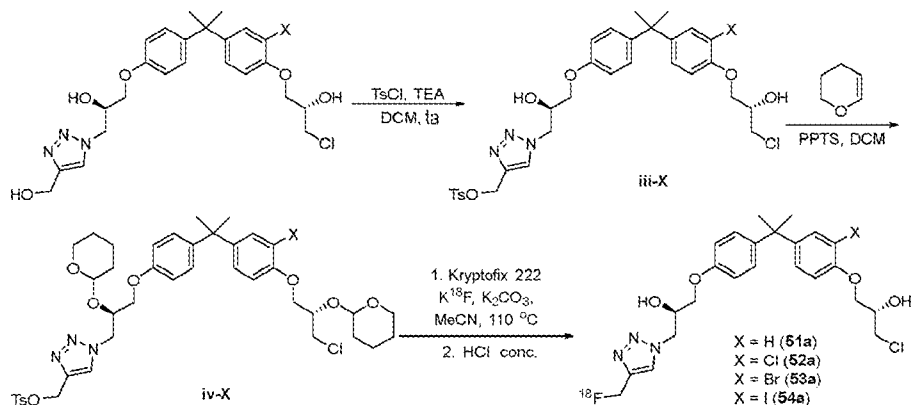
SÍNTESIS DE 1-CLORO-3-(4-(2-(4-(2-HIDROXI-3-(1H-IMIDAZOL-1-il)PROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)FENOXI)PROPAN-2-OL (**9**)

**Compuesto 9**

A una solución de 2,2'-(((propano-2,2-diilbis(4,1-fenileno))bis(oxi))bis(metileno))bis(oxirano) (1 equiv) y 1H-imidazol (~1 equiv) en acetonitrilo/agua (9:1) se añadió $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (~0,5 equiv) y la mezcla se calentó a reflujo. La mezcla bruta resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo y la suspensión resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **9**.

EJEMPLO 8

SÍNTESIS DE (S)-1-CLORO-3-(4-(2-(4-((R)-3-(4-((FLUORO- ^{18}F)METIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-il)-2-HIDROXI)PROPOXI)FENIL)PROPAN-2-il)FENOXI)PROPAN-2-OL (**51a***)

**Compuesto iii-H (X = H)**

- 5 Se añade cloruro de *p*-toluenosulfonilo (~1,5 equiv) en porciones a lo largo de un periodo de aproximadamente 10 min a una solución del compuesto **5a*** (1 equiv) y TEA en DCM (-1 M) en un baño de agua. La solución resultante se agita a temperatura ambiente. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo, se lava posteriormente con agua (x 2), HCl acuoso 1 M frío, solución saturada de NaHCO₃ y agua. La capa orgánica se seca sobre Mg₂SO₄, se filtra y el producto bruto se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **iii-H**.

Compuesto iv-H (X = H)

- 10 Se añade 3,4-dihidro-2*H*-pirano y PPTS a una solución del compuesto **iii-H** (1 equiv) en DCM. La solución resultante se agita hasta completarse la reacción. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo, se lava posteriormente con NaHCO₃ y agua. La capa orgánica se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró y el producto bruto se concentró. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **iv-H**.

Compuesto 51a*

- 15 A una solución del compuesto **iv-H** (1 equiv) en MeCN se añaden K¹⁸F y K₂CO₃, y la mezcla de reacción se calienta a 110°C. Una vez completada la reacción, se añade HCl concentrado. El producto se extrae con acetato de etilo, y la suspensión resultante se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto **51a***.

EJEMPLO 9

ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS

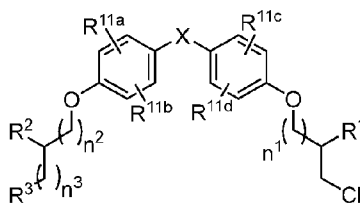
- 20 Células LNCaP se transfectaron transitoriamente con PSA (6,1 kb)-luciferasa durante 24 h antes del pretratamiento con compuestos de la invención (p. ej., compuestos **1a***, **9**, **13***) en una concentración en el intervalo de 62,5 ng/ml a 1,5 ug/ml durante 1 hora antes de la adición de vehículo, o andrógeno sintético, R1881 (1 nM) para inducir la producción de luciferasa. Después de 24 h de incubación con R1881, las células se recogieron y se determinaron las actividades relativas de luciferasa. Para determinar la CI₅₀, los tratamientos se normalizaron respecto a la inducción de actividad máxima prevista (en ausencia de compuestos de ensayo, vehículo solo).
- 25

Tabla 4. Valores de CI₅₀ para compuestos seleccionados (μM) con error estándar

Compuesto	Número de ensayos	CI ₅₀ promedio
1a*	4	3,23 +/- 0,37
9	6	8,45 +/- 3,14
13*	3	12,84 +/- 1,95

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



(I),

o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

- 5 X es -O-, -S(O)₀₋₂-, -C(=O)-, -C(OR⁵)₂-, -C(OR⁵)(OC(=O)R¹³)-, -C(R⁸R⁹)-, -C(=CR⁸R⁹)-, -N(R⁹)-, -N(COR⁹)-, -CHNR⁸R⁹-, -C(=NR⁹)-, -C(=NOR⁵)- o -C(=N-NHR⁵)-;

R¹ y R² son cada uno independientemente H, hidroxilo, -O-heterociclilo o -OC(=O)R¹³;

R³ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo que consiste en pirrol, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, imidazol, tiazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, oxazol, triazol, isotiazol, oxazina, triazina, azepina, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina y tetrazina.

R⁵ es cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente H, halógeno, -S(O)₀₋₂R⁵, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arilo, aralquilo, acilo C₁-C₁₀ o -NR⁵R⁵, o R⁸ y R⁹ se pueden unir para formar un carbociclo o heterociclo mono, bi o tricíclico no sustituido o sustituido que contiene de 3 a 20 átomos de carbono;

R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, ¹²³I, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆; -OR⁵, -OC(=O)R¹³, acilo C₁-C₁₀, -S(O)₀₋₂R⁵, -NO₂, -CN, -NH₂, -NHR⁵, o -N(R⁵)₂;

R¹³ es cada uno independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

n¹ y n² son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

n³ es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

el sustituyente opcional es cada uno independientemente -NR_gR_h, -NR_gC(=O)R_h, -NR_gC(=O)NR_gR_h, -NR_gC(=O)OR_h, -NR_gSO₂R_h, -OC(=O)NR_gR_h, -OR_g, -SR_g, -SOR_g, -SO₂R_g, -OSO₂R_g, -SO₂OR_g, =NSO₂R_g, -SO₂NR_gR_h, -C(=O)R_g, -C(=O)OR_g, -C(=O)NR_gR_h, -CH₂SO₂R_g, -CH₂SO₂NR_gR_h, amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterocíclico, N-heterocíclico, heterocíclicilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo o heteroarilalquilo; y

R_g y R_h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heterocíclico, N-heterocíclico, heterocíclicilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo o heteroarilalquilo;

en donde al menos uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es Cl, Br, I o ¹²³I.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es -C(R⁸R⁹)-.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alquinilo C₂-C₁₀.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R⁸ y R⁹ son metilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde: n³ es 0, 1 o 2.

6. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, que comprende además un agente terapéutico adicional.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el agente terapéutico adicional es para tratar el cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de glándulas salivales, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quistes de ovario, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar, o degeneración macular relacionada con la edad, más preferiblemente en donde el agente terapéutico adicional es enzalutamida, galeterona, ARN-509; abiraterona, bicalutamida, nilutamida,

flutamida, acetato de ciproterona, docetaxel, bevacizumab (Avastin), OSU-HDAC42, VITAXIN, sumtumib, ZD-4054, cabazitaxel (XRP-6258), MDX-010 (ipilimumab), OGX 427, OGX 011, finasterida, dutasterida, turosterida, bexlosterida, izonsterida, FCE 28260, SKF105,111, ODM-201 o radio 233

- 5 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, para usar en el tratamiento de una afección o enfermedad, en donde el compuesto o composición farmacéutica es para administrar a un paciente que lo necesite,

- 10 en donde dicha afección o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de glándulas salivales, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quistes ováricos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz, atrofia muscular espinal y bulbar y degeneración macular relacionada con la edad, preferiblemente cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración y cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

10. El compuesto o la composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde la afección o enfermedad es el cáncer de próstata.

FIG 1

1H

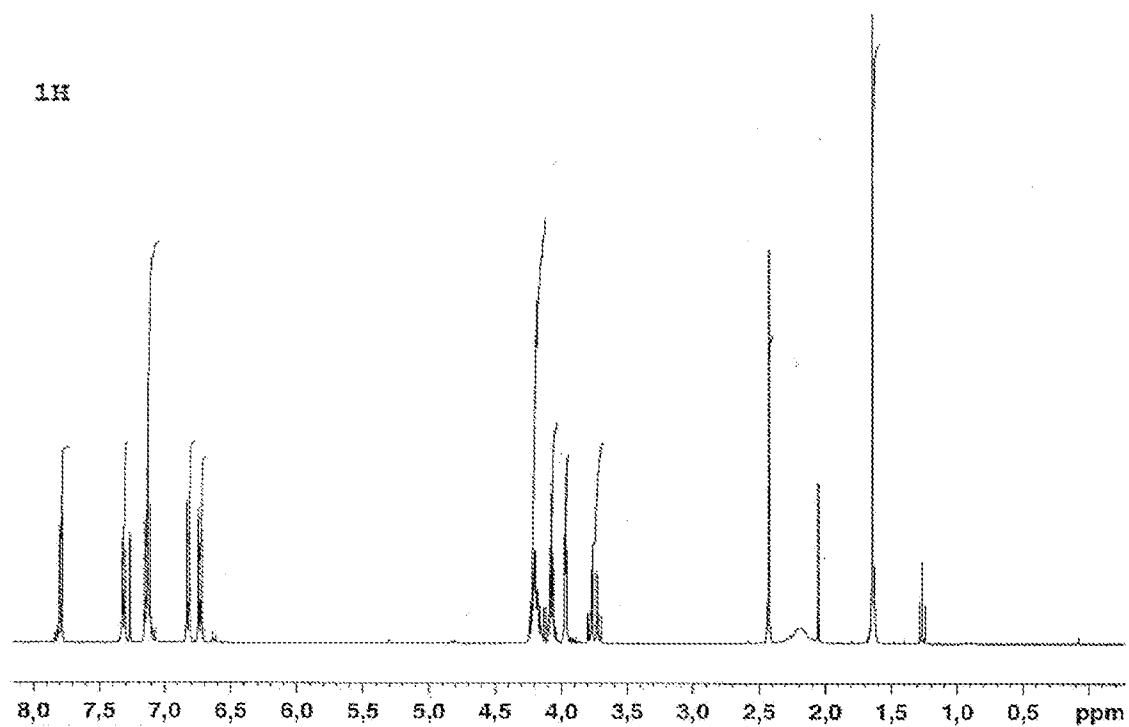


FIG. 2

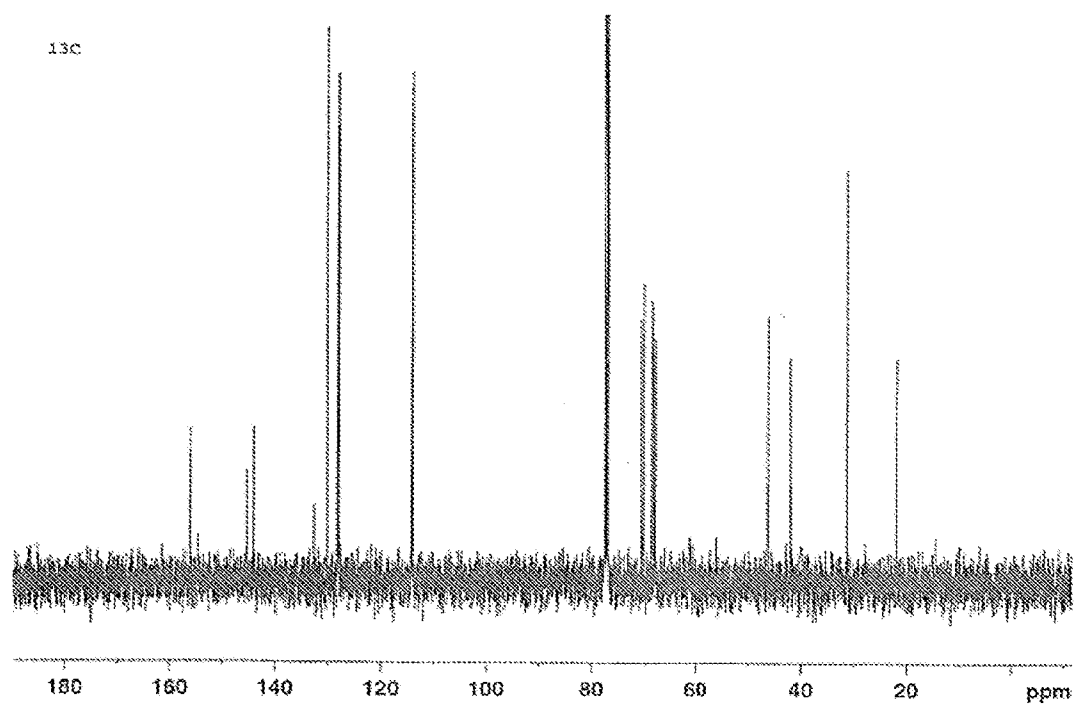


FIG. 3

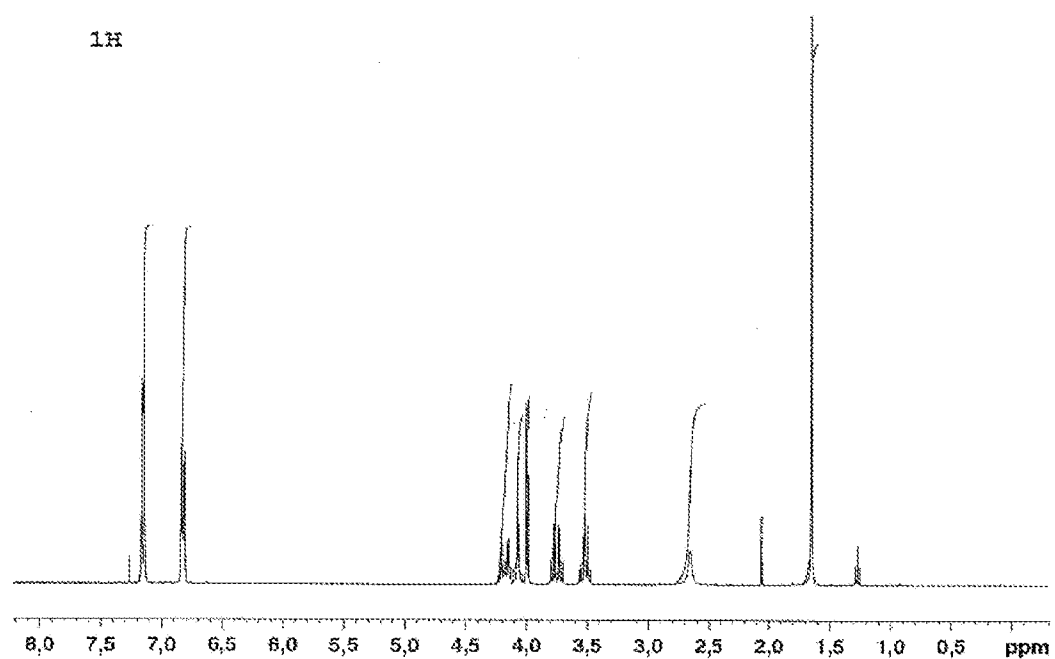


FIG. 4

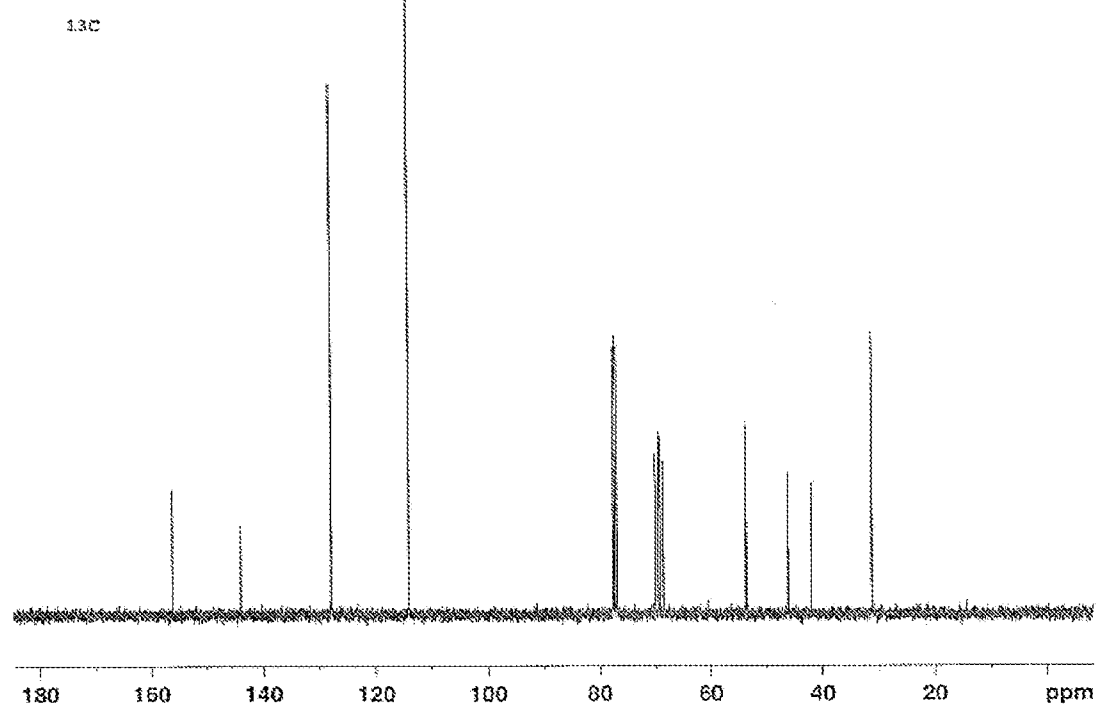


FIG. 5
1E

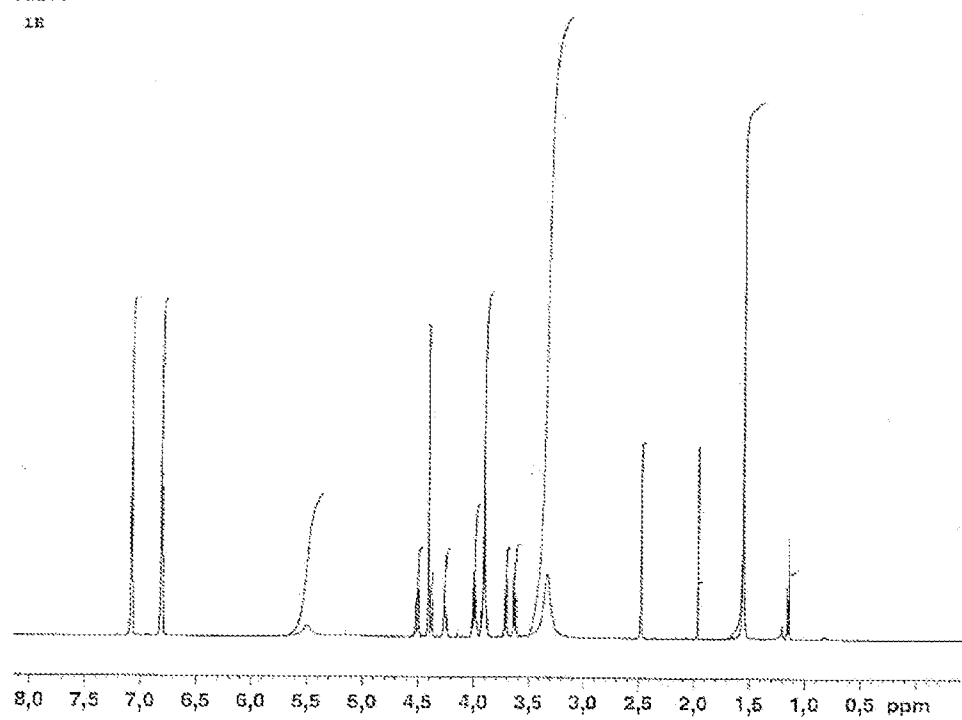


FIG. 6
13C(81)

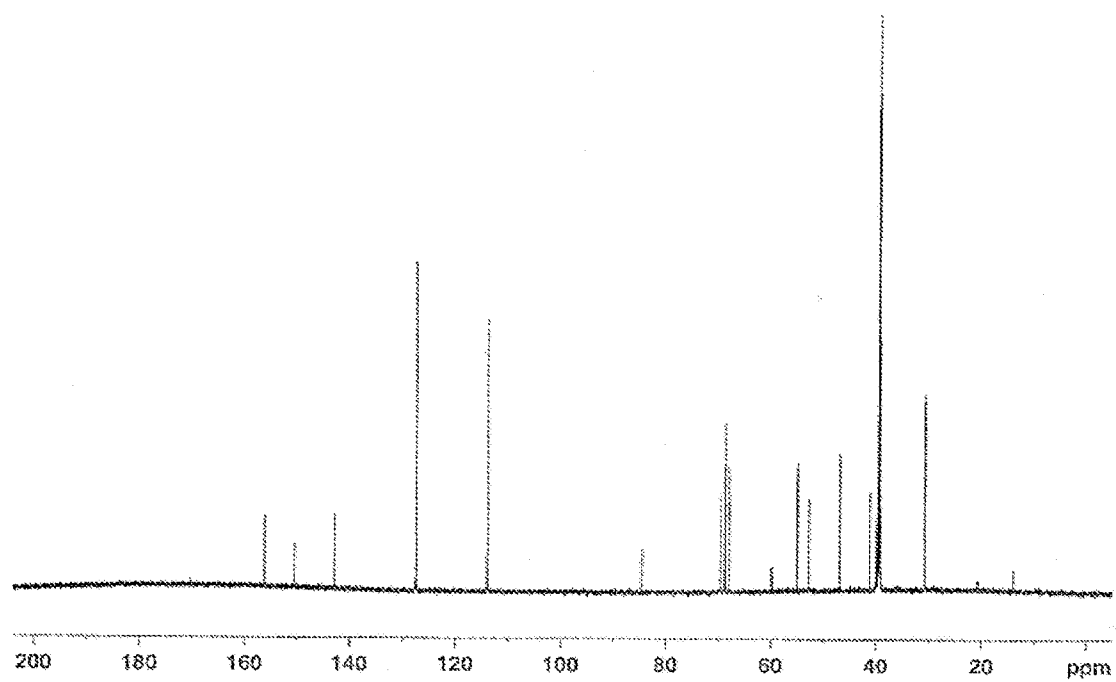


FIG. 7

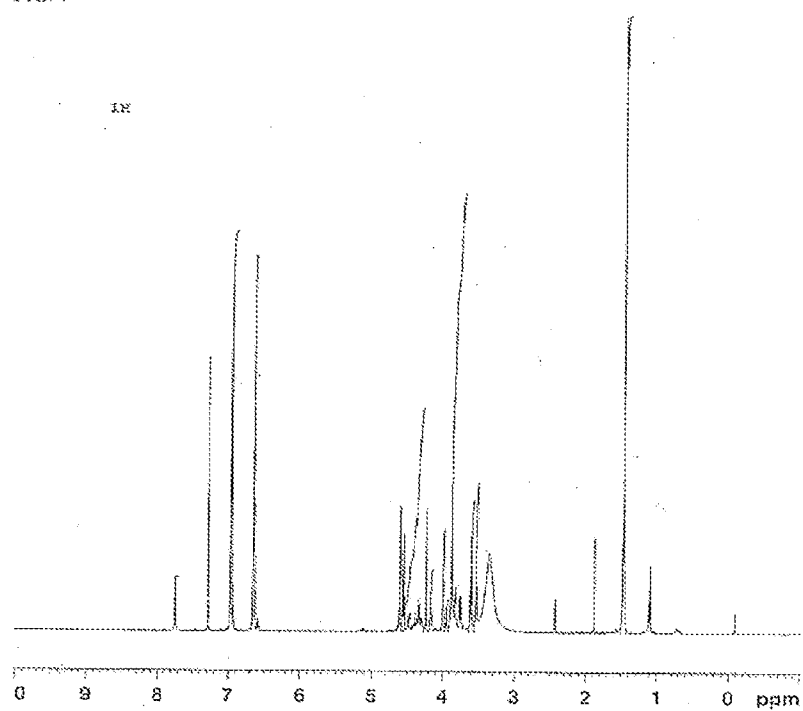


FIG 8

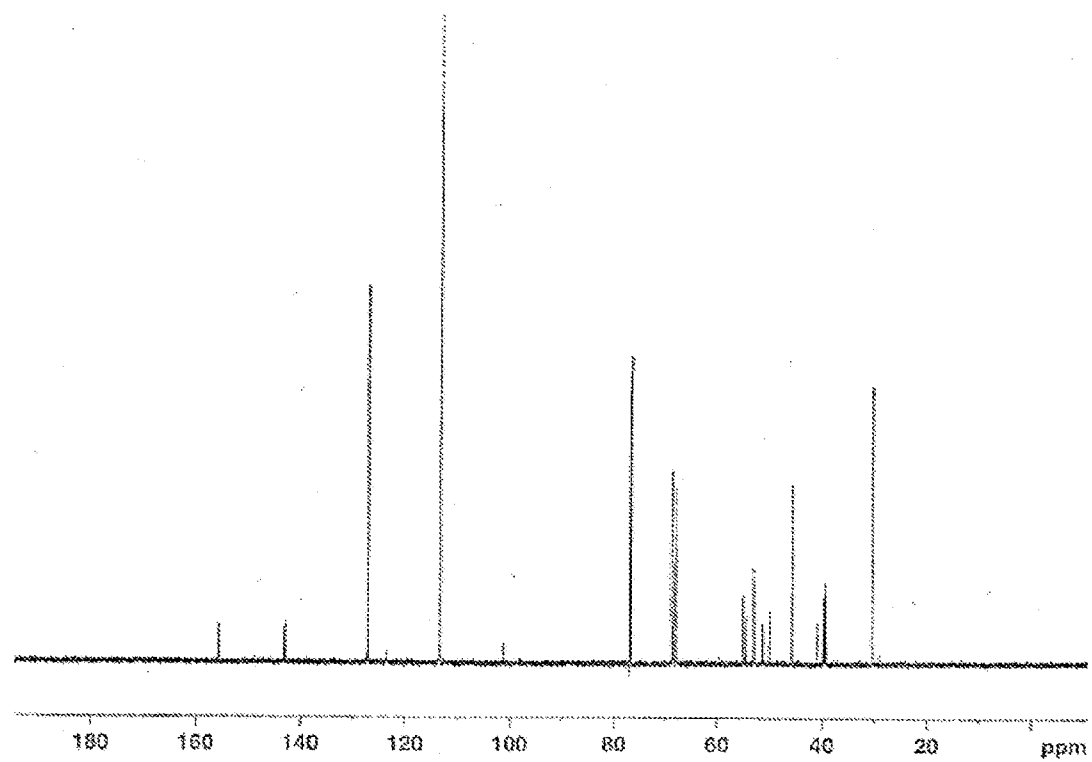


FIG. 9

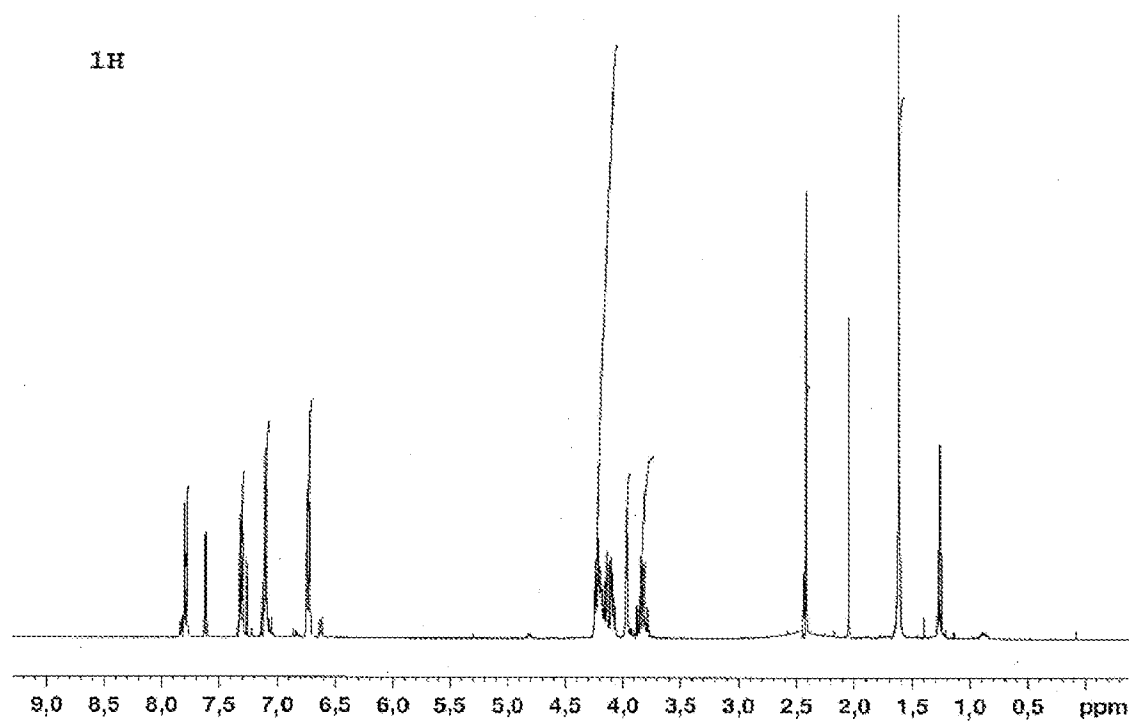


FIG. 10

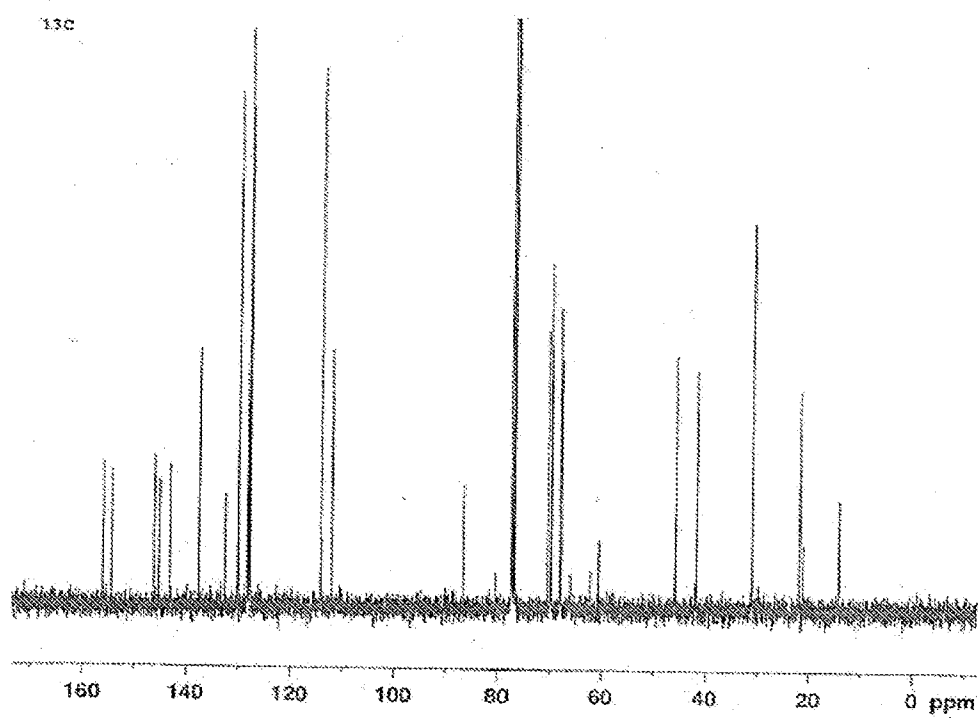


FIG. 11

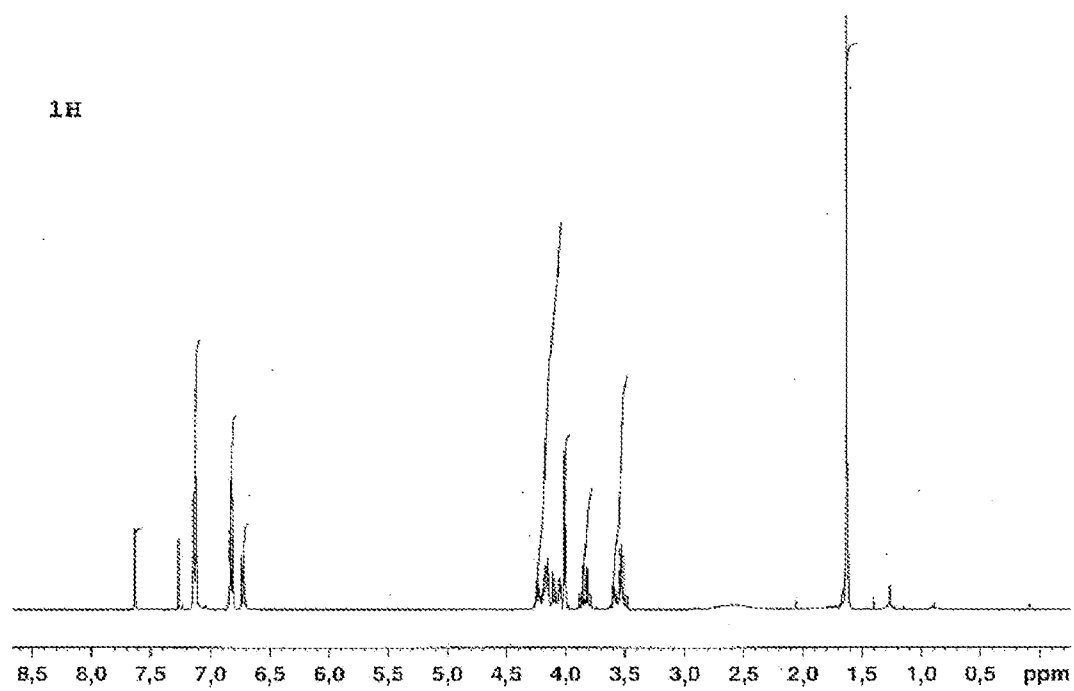


FIG. 12

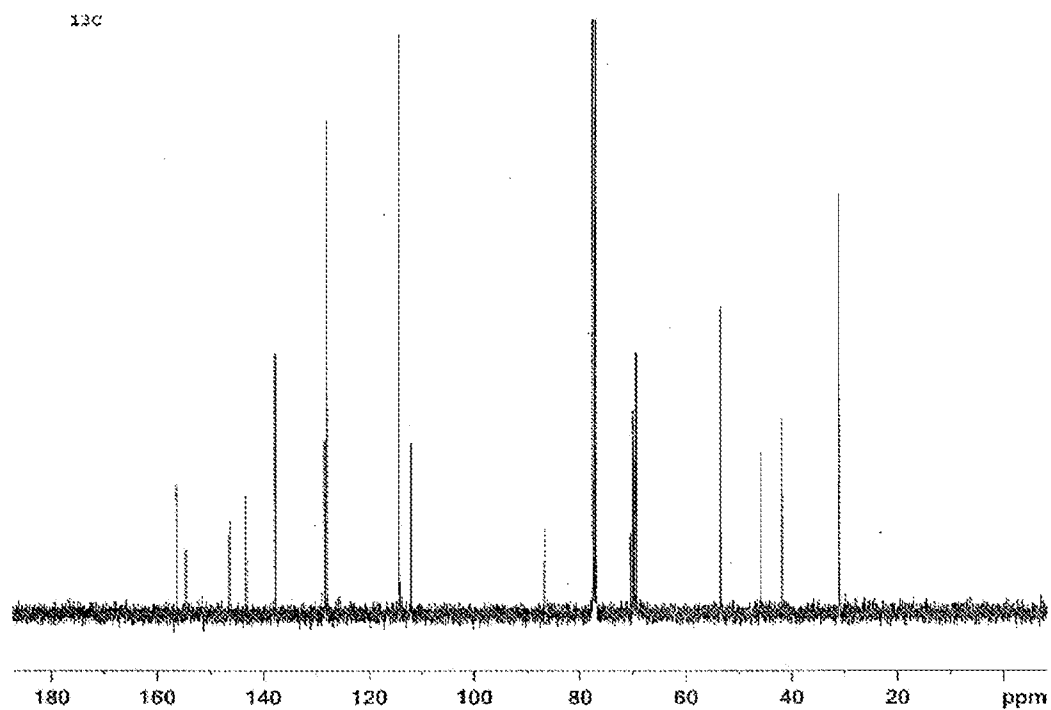


FIG. 13

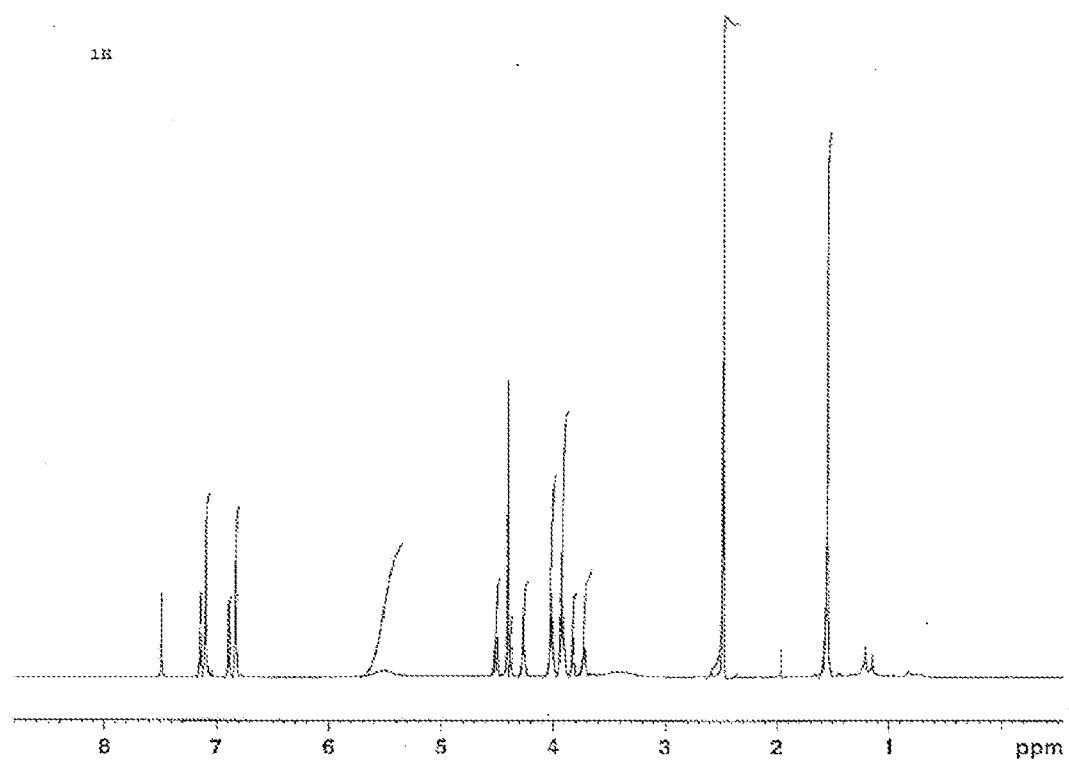


FIG. 14

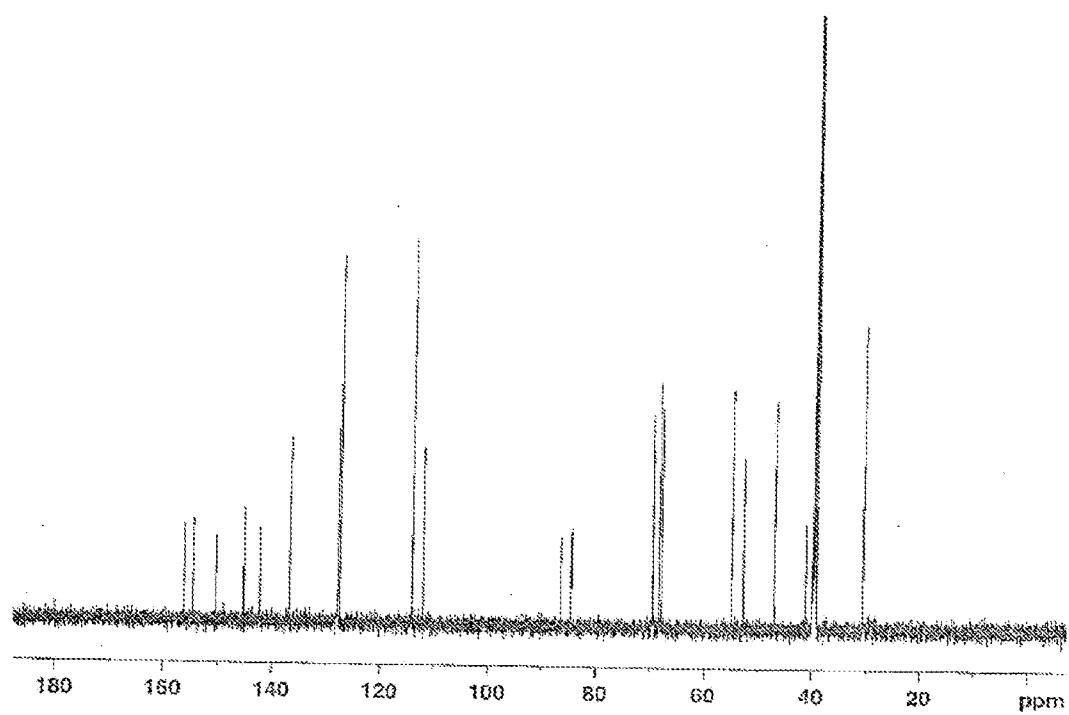


FIG. 15

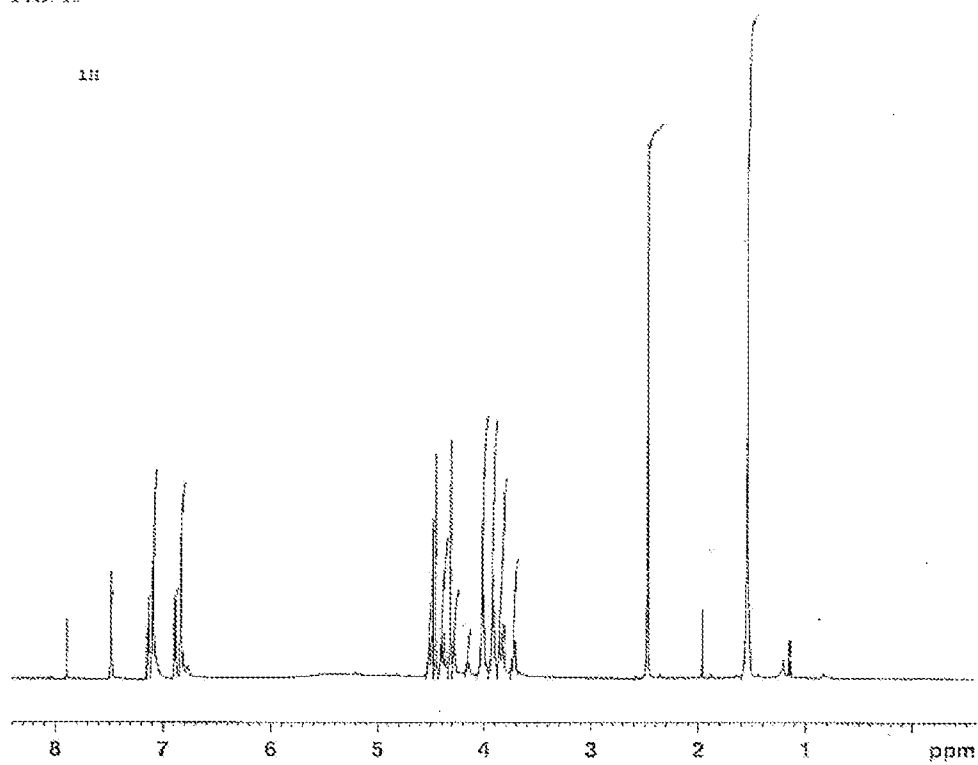


FIG. 16

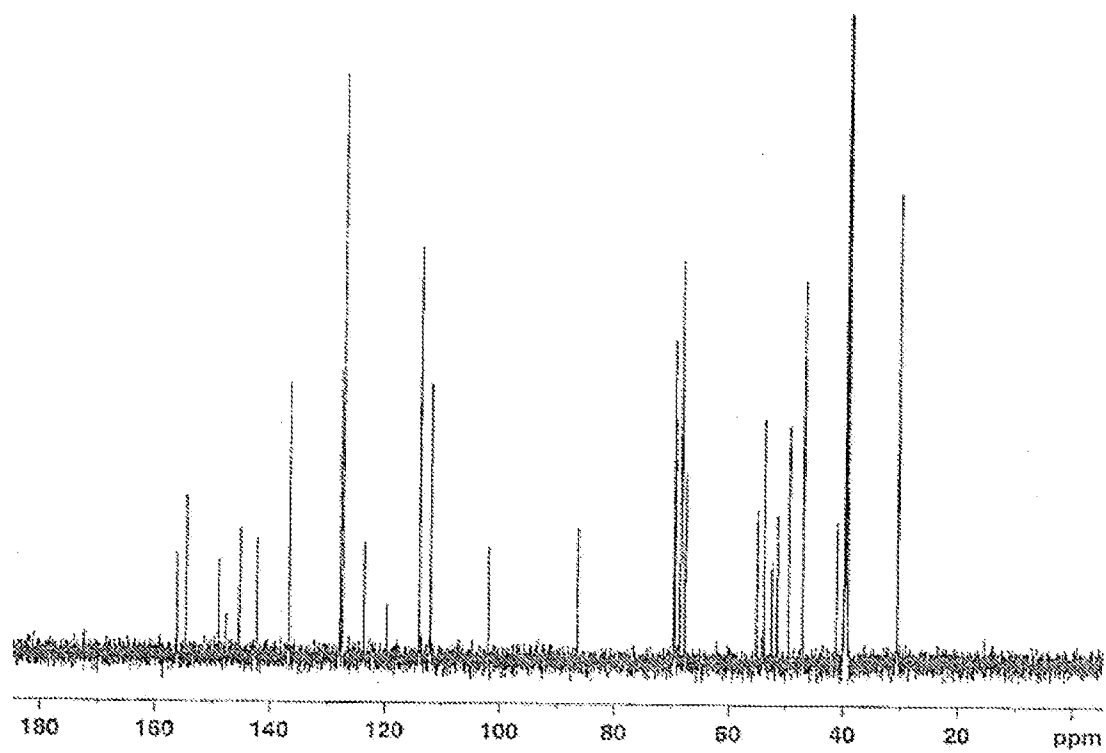


FIG. 17

