

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 667**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07756561 .2**
96 Fecha de presentación: **01.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1991549**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2008**

54 Título: **Heterociclos de imidazol bicíclico o de tiadiazol útiles como moduladores selectivos de receptores de andrógenos**

30 Prioridad:
10.02.2006 US 772168 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
SUI, Zhihua y
ZHANG, Xuqing

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 377 667 T3

DESCRIPCIÓN

Heterociclos de imidazol bicíclico o de tiadiazol útiles como moduladores selectivos de receptores de andrógenos

Campo de la invención

5 La presente invención está dirigida a nuevos heterociclos bicíclicos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos mediados por uno o más receptores de hormonas esteroideas sexuales, y a procedimientos de preparación. Los compuestos de la presente invención son moduladores selectivos de receptores de andrógenos.

Antecedentes de la invención

10 Los andrógenos son las hormonas esteroideas anabólicas de los animales que controlan la masa muscular y esquelética, la maduración del sistema reproductor, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el mantenimiento de la fertilidad en los machos. En las mujeres, la testosterona se convierte en estrógenos en la mayoría de los tejidos objetivo, pero los propios andrógenos pueden jugar un papel en la fisiología femenina normal, por ejemplo, en el cerebro. El andrógeno principal encontrado en el suero es la testosterona, y éste es el compuesto eficaz en tejidos tales como los testículos y la pituitaria. En la próstata y en la piel, la testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por la acción de la 5 α -reductasa. La DHT es un andrógeno más potente que la testosterona porque se une más fuertemente al receptor de andrógenos.

Al igual que todas las hormonas esteroideas, los andrógenos se unen a receptores específicos dentro de las células de los tejidos objetivo, en este caso el receptor de andrógenos. Este es un miembro de la familia de factores de transcripción de receptores nucleares. La unión del andrógeno al receptor lo activa y provoca que se una a los sitios de unión del ADN adyacentes a los genes objetivo. Desde ahí interactúa con proteínas coactivadoras y factores de transcripción básicos para regular la expresión del gen. Por lo tanto, a través de su receptor, los andrógenos provocan cambios en la expresión génica de las células. Estos cambios tienen finalmente consecuencias en el rendimiento metabólico, la diferenciación o la proliferación de la célula que son visibles en la fisiología del tejido objetivo.

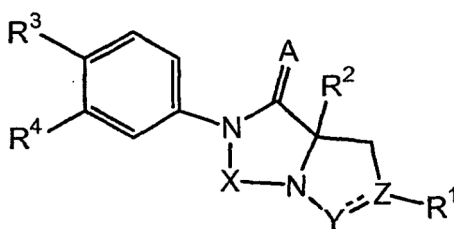
25 Aunque los moduladores de la función de los receptores de andrógenos se han empleado clínicamente durante algún tiempo, tanto los compuestos esteroideos (Basaria, S., Wahlstrom, J. T., Dobs, A. S., J. Clin Endocrinol Metab (2001), 86, págs. 5108-5117; Shahidi, N. T., Clin Therapeutics, (2001), 23, págs. 1355-1390) como los no esteroideos (Newling, D. W., Br. J. Urol., 1996, 77 (6), págs. 776-784) tienen unos inconvenientes significativos relacionados con sus parámetros farmacológicos, incluyendo ginecomastia, mastalgia y hepatotoxicidad. Además, se han observado interacciones farmacológicas en pacientes que reciben terapia anticoagulante usando cumarinas. Finalmente, los pacientes con sensibilidad a la anilina podrían estar comprometidos por los metabolitos de los antiandrógenos no esteroideos.

35 Los agonistas y antagonistas no esteroideos del receptor de andrógenos son útiles en el tratamiento de varios trastornos y enfermedades. Más particularmente, los antagonistas del receptor de andrógenos pueden emplearse en el tratamiento de cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo en mujeres, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama y acné. Los agonistas del receptor de andrógenos pueden emplearse en la contracepción masculina, en la mejora del rendimiento masculino, así como en el tratamiento del cáncer, SIDA, caquexia y otros trastornos.

40 Empero, existe una necesidad de antagonistas no esteroideos de molécula pequeña del receptor de andrógenos. Ahora describimos una nueva serie de heterociclos bicíclicos como moduladores del receptor de andrógenos.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I).



I

en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, alquilo, alquilo C₁₋₄ halogenado, alquilo C₁₋₄ hidroxilado, arilo, aralquilo, heteroarilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-(alquilo C₁₋₄ halogenado), -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-arilo, -alquilo C₁₋₄ y S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₄;

5 en la que el arilo o el heteroarilo, tanto solos o como parte de un grupo sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilado, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, alcoxi C₁₋₄ halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, -NR^C-C(O)-alquilo C₁₋₄, C(O)O-alquilo C₁₋₄ y NR^C-C(O)-(alquilo C₁₋₄ halogenado); en los que cada R^C es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halogenado;

X se selecciona entre el grupo de unión que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -C(O)-C(O)- y -S(O)₁₋₂;

Y se selecciona entre el grupo de unión que consiste en -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -S(O)₁₋₂ y N;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en C, N y O; a condición de que cuando Z sea O, R¹ esté ausente;

A se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

15 R³ está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, -O-alquilo C₁₋₄, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₄, -NR^B-C(O)-alquilo C₁₋₄, bencilo, -O-fenilo, -C(O)-fenilo y -S(O)₀₋₂-fenilo; en los que R^B es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 R⁴ está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino, -O-alquilo C₁₋₄, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁₋₄, -NR^B-C(O)-alquilo C₁₋₄, bencilo, -O-fenilo, -C(O)-fenilo y -S(O)₀₋₂-fenilo; en los que R^B se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos en este documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéuticamente aceptable elaborada mezclando cualquiera de los compuestos descritos en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrativo de la invención es un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

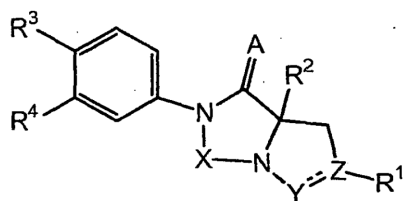
30 Algunos ejemplos de la invención son procedimientos para tratar trastornos y afecciones moduladas por el receptor de andrógenos en un sujeto en necesidad de los mismos que comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

35 Un ejemplo de la invención es un procedimiento para tratar un trastorno mediado por el receptor de andrógenos elegida del grupo formado por carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo o anticoncepción masculina, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

40 Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en este documento en la preparación de un medicamento para tratar: (a) carcinoma de próstata, (b) hiperplasia prostática benigna, (c) hirsutismo, (d) alopecia, (e) anorexia nerviosa, (f) cáncer de mama, (g) acné, (h) SIDA, (i) caquexia, para (j) la anticoncepción masculina, o para (k) mejorar el rendimiento masculino, en un sujeto en necesidad del mismo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I).



(I)

5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z y A son según se ha definido en este documento, útiles como moduladores selectivos del receptor de andrógenos para el tratamiento de carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, como anticonceptivo masculino y/o como mejorador del rendimiento masculino.

En una forma de realización de la presente invención, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, alquilo C_{1-4} , -alquilo C_{1-4} halogenado, alquilo C_{1-4} hidroxilado, arilo, heteroarilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-(alquilo C_{1-4} halogenado) y -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -C(O)O-arilo, -alquilo C_{1-4} y S(O) $_{0-2}$ -alquilo C_{1-4} ;

10 en los que el arilo o el heteroarilo, tanto solos o como parte de un grupo sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilado, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, C(O)O-alquilo C_{1-4} ;

Preferiblemente, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, trifluorometilo, 4-metil-carbonilamino-fenilo, 4-(trifluorometil-carbonil-amino)-fenilo y etoxicarbonilo. Preferiblemente, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en trifluorometilo y 4-metil-carbonil-aminofenilo; más preferiblemente, R^1 es trifluorometilo.

15 En una forma de realización de la presente invención, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-2} halogenado. Aún más preferiblemente, R^2 es metilo.

En una forma de realización de la presente invención, X se selecciona entre el grupo de unión que consiste en -C(O)-, -C(O)-C(O)- y -S(O) $_{1-2}$ -. Más preferiblemente, X es -C(O)-.

20 En una forma de realización de la presente invención, Y se selecciona entre el grupo de unión que consiste en -C(O)-, -C(O)-C(O)- y -S(O) $_{1-2}$ -. En una forma de realización de la presente invención, Y es -C(O)- o -C(O)-C(O)- en las que Y forma un enlace simple con Z. Preferiblemente, Y es un átomo de N cuando Y forma un doble enlace con Z.

Preferiblemente, Z es O o N, en las que Z forma un enlace simple con Y cuando Y es -C(O)- o -C(O)-C(O)-. En otra forma de realización preferida, Z es C, en la que Z forma un doble enlace con Y cuando Y es N.

25 En una forma de realización de la presente invención, preferiblemente A es O.

30 En una forma de realización de la presente invención, R^3 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, bencilo, -O-fenilo, -C(O)-fenilo, -S(O) $_{0-2}$ -alquilo C_{1-4} y -S(O) $_{0-2}$ -fenilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^3 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro y -S(O) $_{0-2}$ -alquilo C_{1-4} . Preferiblemente, R^3 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo, ciano, nitro y -SO $_2$ -metilo. Más preferiblemente, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo, ciano y nitro. Más preferiblemente, R^3 es ciano.

En una forma de realización de la presente invención, R^4 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, bencilo, -O-fenilo, -C(O)-fenilo, -S(O) $_{0-2}$ -alquilo C_{1-4} y -S(O) $_{0-2}$ -fenilo.

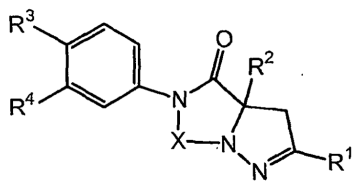
35 En otra forma de realización de la presente invención, R^5 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} halogenado y ciano. Preferiblemente, R^5 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, trifluorometilo y ciano. Más preferiblemente, R^5 es trifluorometilo.

40 Algunas formas de realización adicionales de la presente invención incluyen aquellas en las que los sustituyentes elegidos para una o más de las variables definidas en este documento (es decir, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z y A) se eligen independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes elegidos de entre la lista completa según se define en este documento.

Algunos compuestos representativos de la presente invención son según se indican en las Tablas 1-2, a continuación. Salvo que se indique de otro modo, cuando hay presente un centro estereogénico en el compuesto indicado, el compuesto se preparó como una mezcla de estereoisómeros. Cuando hay presente un centro

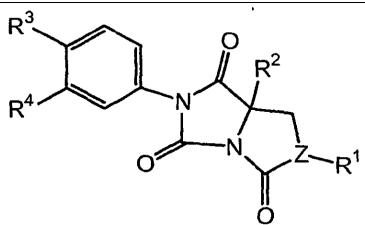
estereogénico, las denominaciones S y R pretenden indicar que se ha determinado la estereoconfiguración exacta del centro. La denominación rac pretende indicar que la estereoconfiguración del centro es una mezcla racémica.

Tabla 1: compuestos representativos de fórmula (I) en la que Z es C e Y es N

					
ID	R ¹	R ²	X	R ³	R ⁴
1	trifluorometilo	metilo	C(O)	ciano	trifluorometilo
2	trifluorometilo	R-metilo	C(O)	ciano	trifluorometilo
3	trifluorometilo	S-metilo	C(O)	ciano	trifluorometilo
4	H	metilo	C(O)	ciano	trifluorometilo
5	etioxicarbonilo	metilo	C(O)	ciano	trifluorometilo
6	etioxicarbonilo	metilo	C(O)	nitro	trifluorometilo
7	4-amino-acetilfenil	metilo	C(O)	ciano	trifluorometilo
8	etioxicarbonilo	metilo	C(O)-C(O)	ciano	trifluorometilo
9	trifluorometilo	S-metilo	C(OFC(O))	ciano	trifluorometilo
10	trifluorometilo	S-metilo	SO	ciano	trifluorometilo
11	trifluorometilo	S-metilo	SO ₂	ciano	trifluorometilo

5

Tabla 2: compuestos representativos de fórmula (I) en la que Z es O e Y es C(O)

					
ID	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
12	O	N/A	metilo	cloro	trifluorometilo
13	N	H	metilo	cloro	trifluorometilo
14	O	N/A	metilo	ciano	trifluorometilo
15	N	H	metilo	ciano	trifluorometilo
16	N	Me	metilo	cloro	trifluorometilo
17	N	Me	metilo	ciano	trifluorometilo
18	O	N/A	metilo	nitro	trifluorometilo
19	N	H	metilo	nitro	trifluorometilo

Según se usa en este documento, “**halógeno**” debe significar cloro, bromo, flúor y yodo.

Según se usa en este documento, el término “**alquilo**”, tanto si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente,

incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquílicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. Salvo que se indique de otro modo, "**inferior**", cuando se usa con un alquilo, significa una composición de cadena carbonada de 1-4 átomos de carbono.

5 Según se usa en este documento, salvo que se indique de otro modo, la expresión "**alquilo C₁₋₄ halogenado**" debe significar cualquier cadena alquílica lineal o ramificada que comprende de uno a cuatro átomos de carbono, en el que la cadena alquílica está sustituida con uno o más, preferiblemente de uno a cinco, más preferiblemente de uno a tres, átomos de halógeno, y en el que los átomos de halógeno se eligen independientemente de entre cloro, bromo, flúor o yodo, preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor. Algunos ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, y similares.

10 Según se usa en este documento, salvo que se indique de otro modo, el término, "**alcoxi**" debe denotar un radical oxígeno o éter de los grupos alquílicos de cadena lineal o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

Según se usa en este documento, salvo que se indique de otro modo, el término, "**arilo**" se debe a referir a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos tales como fenilo, naftilo, y similares.

15 Según se usa en este documento, salvo que se indique de otro modo, el término "**cicloalquilo**" debe significar cualquier sistema anular saturado estable monocíclico de 3-8 miembros, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 Según se usa en este documento, salvo que se indique de otro modo, "**heteroarilo**" debe denotar cualquier estructura anular aromática monocíclica de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S; o una estructura anular aromática bicíclica de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo, de forma que el resultado sea una estructura estable.

25 Algunos ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridacínilo, pirimidinilo, piracínilo, piranilo, furazanilo, indolicínilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolicínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinolinilo, ftalacínilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, y similares.

30 Según se usa en este documento, el término "**heterocicloalquilo**" debe denotar cualquier estructura anular saturada o parcialmente insaturada monocíclica de cinco a siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S; o un sistema anular bicíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático de nueve a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo, de forma que el resultado sea una estructura estable.

40 Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperacínilo, tritanilo, indolinilo, cromenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-dihidrobencofurilo, y similares.

Según se usa en este documento, la notación "*" debe de notar la presencia de un centro estereogénico.

45 Cuando un grupo en particular está "**sustituido**" (por ejemplo, alquilo, arilo, cicloalquilo heterocicloalquilo, heteroarilo), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, muy preferiblemente de uno a dos sustituyentes, elegidos independientemente de la lista de sustituyentes.

Con respecto a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando es posible más de uno de dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

50 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que tanto si se usa explícitamente el término "aproximadamente" como si no, cada cantidad dada en este documento se refiere al valor real dado, y también se entiende que se refiere a la aproximación a dicho valor dado que se inferiría razonablemente basándose en la pericia habitual de la materia, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

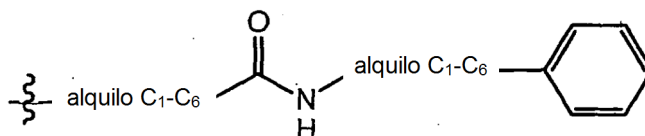
55

Según se usa en este documento, salvo que se indique de otro modo, el término "**disolvente aprótico**" debe significar cualquier disolvente que no libere un protón. Algunos ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno, y similares.

5 Según se usa en este documento, salvo que se indique de otro modo, el término "**grupo saliente**" debe significar un átomo o un grupo cargado o sin carga que sale durante una reacción de sustitución o de desplazamiento. Algunos ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosulato, y similares.

10 Según se usa en este documento, salvo que se indique de otro modo, la expresión "**grupo protector de nitrógeno**" debe significar un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger a dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción, y que puede eliminarse fácilmente tras la reacción. Algunos grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos de carbamatos de fórmula $-C(O)O-R$ en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; grupos amidas de fórmula $-C(O)-R'$ en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; grupos derivados de N-sulfonilo de fórmula $-SO_2-R''$ en la que R'' es, por ejemplo, toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

15 En la nomenclatura estándar usada a lo largo de la presente divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "fenilalquil C_{1-6} aminocarbonilalquil C_{1-6} " se refiere a un grupo de fórmula



20 Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son como sigue:

Ac=	acetilo (es decir, $-C(O)CH_3$)
AcOH=	ácido acético
CDI=	1'1-carbonildiimidazol
DCM=	diclorometano
25 DIPEA o DIEA =	Diisopropiletilamina
DMA=	N,N-Dimetilacetamida
DMF =	N,N-Dimetilformamida
DMSO =	Dimetilsulfoxida
Et ₃ N =	Trietilamina
30 Et ₂ O =	éter dietílico
EtOAc =	acetato de etilo
MeOH =	metanol
Ms =	metilsulfónico
PTSA o pTSA =	ácido p-toluensulfónico
35 TEA =	trietilamina
TFA =	ácido trifluoroacético
TFAA =	anhídrido del ácido trifluoroacético
THF =	tetrahidrofurano
Ts =	tosilo ($-SO_2$ -(p-tolueno))
40	El término " sujeto ", según se usa en este documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy

preferiblemente un ser humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**", según se usa en este documento, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacológico que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que busca un investigador, veterinario, doctor o médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Según se usa en este documento, el término "**composición**" pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Cuando los compuestos según esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden consecuentemente existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos de dichos isómeros y mezclas de los mismos están englobados en el ámbito de la presente invención. Adicionalmente, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos, y como tales pretenden estar incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o con disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden estar englobados en el ámbito de esta invención.

La presente invención incluye en su ámbito profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "a administrar" debe englobar el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto desvelado específicamente o con un compuesto que puede no estar específicamente desvelado, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* tras su administración al paciente. Algunos procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados por fármacos adecuados se describen en, por ejemplo, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición ácida que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención portan una fracción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, algunas sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen las siguientes:

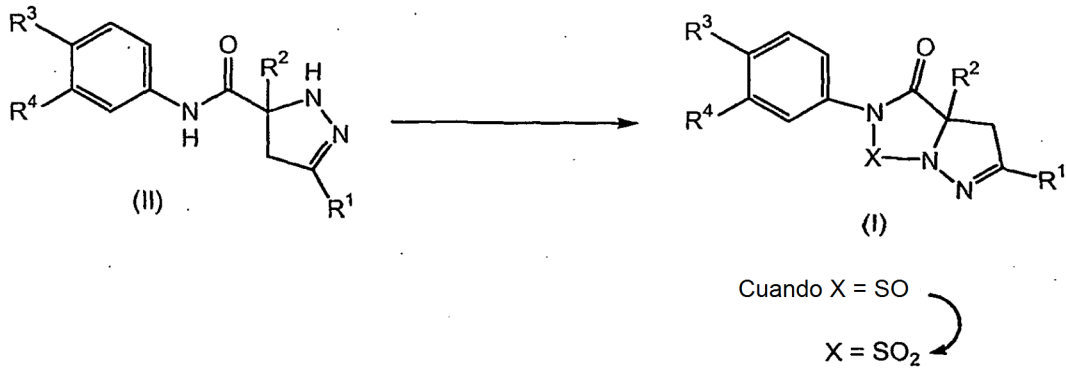
acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica D N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietoduro y valerato.

Algunos ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroactico, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido capríco, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico; y bases incluyendo amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido cálcico, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido magnésico, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperacina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e

hidróxido de cinc.

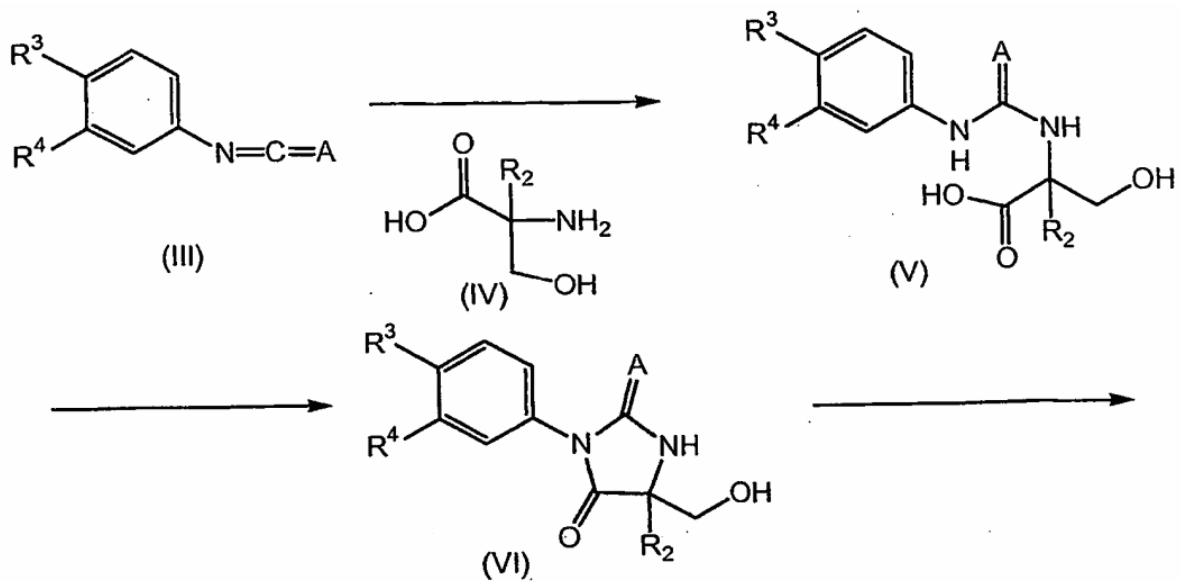
Los compuestos de fórmula (I) en la que Z es C e Y es N pueden prepararse según el procedimiento descrito en el Esquema 1.

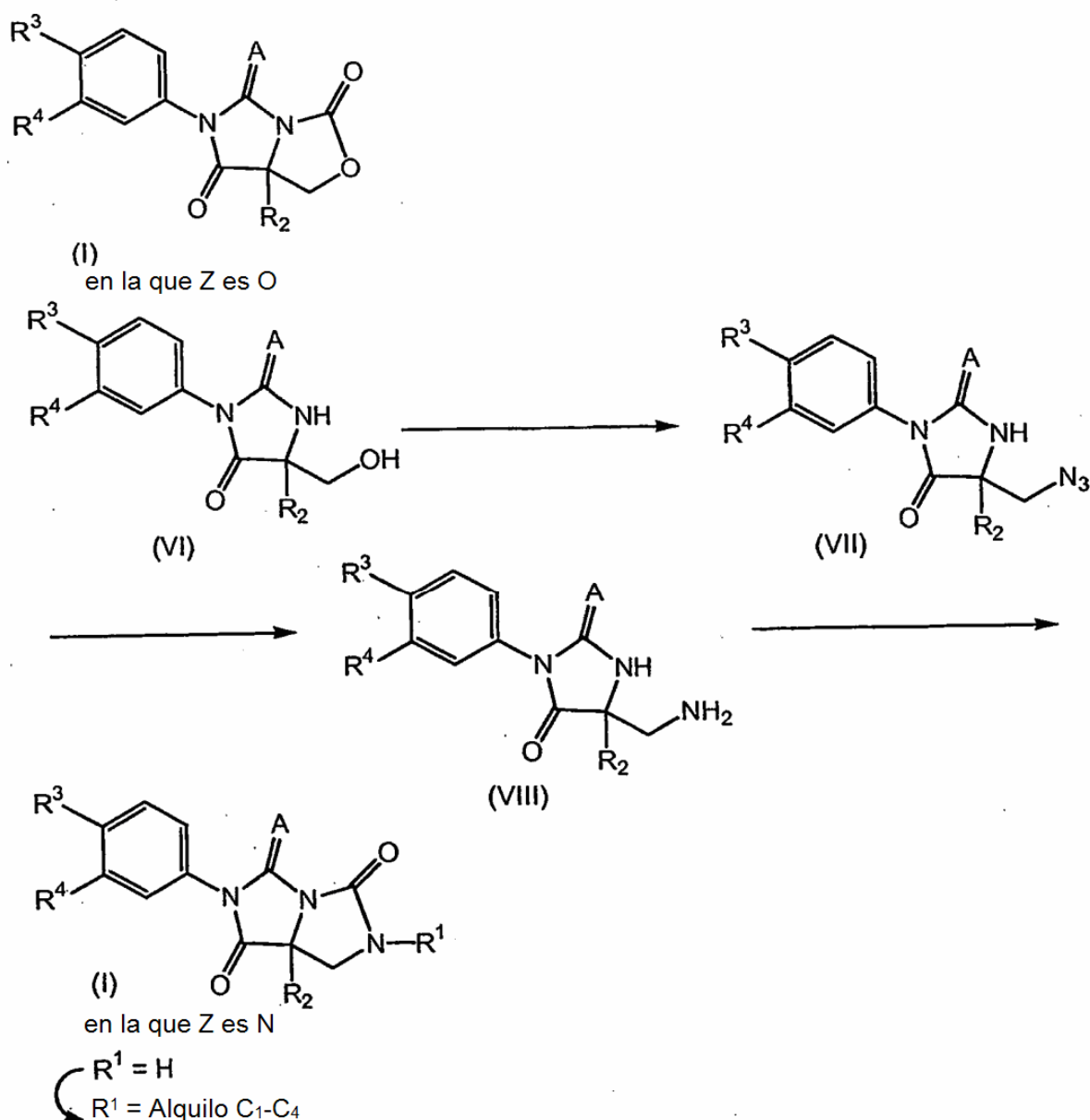


Esquema 1

- 5 Consecuentemente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II), un compuesto preparado mediante PRD 2391, se hace reaccionar con un agente electrófilo tal como CDI, trifosgeno, cloruro de oxilo, cloruro de tionilo y similares, en un disolvente orgánico tal como DCM, THF o éter, y similares, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura ambiente, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I), en la que X = SO, se hacer reaccionar con un oxidante tal como NaIO₄, NaClO, y similares, en presencia de un catalizador tal como RuCl₃, InCl₃, y similares, en una mezcla de disolventes tales como AcCN o THF, y similares con agua, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 0°C de temperatura hasta 50°C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura ambiente, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que X = SO₂.
- 10

- 15 Los compuestos de fórmula (Ib) en la que Z es O o N e Y es C(O) pueden prepararse según el procedimiento descrito en el Esquema 2.





Esquema 2

Consecuentemente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), un compuesto conocido, se hace reaccionar con un aminoácido adecuadamente sustituido de fórmula (IV), un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano y similares, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 50°C de temperatura hasta 120°C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 80°C hasta 100°C, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (V).

El compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con un ácido tal como HCl, H₂SO₄, pTSA, y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, tolueno y similares, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 60 hasta aproximadamente 80°C, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (VI).

El compuesto de fórmula (VI) se convierte adicionalmente en el correspondiente compuesto de fórmula (Ib) en la que Z es O tratando el compuesto de fórmula (VI) con un electrófilo tal como CDI, trifosgeno, y similares, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, DCM, y similares, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 0°C hasta 50°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que Z es O.

Consecuentemente, el compuesto de fórmula (VI) se convierte adicionalmente en un electrófilo mediante el

tratamiento con TsCl, MsCl, y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, cloruro de metileno, dioxano, y similares, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 0°C hasta 50°C para rendir el correspondiente intermedio, que se desplaza adicionalmente con un agente amínico tal como NaN₃, TsN₃, y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMSO, y similares, a una temperatura en el intervalo de desde

5 aproximadamente 80°C hasta 120°C, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (VII).
El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar adicionalmente con un agente reductor tal como Ph₃P/H₂O, H₂ en Pd/C, y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, MeOH, y similares, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta 80°C, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (VIII).

10 El compuesto de fórmula (VIII) se convierte adicionalmente en el correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que Z es N, R¹ es H tratando el compuesto de fórmula (VIII) con un electrófilo tal como CDI, trifosgeno, y similares, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, DCM, y similares, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 0°C hasta 50°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (Ib) en la que Z es N, R¹ es H. El compuesto de fórmula (I)

15 en la que Z es N, R¹ es H se hace reaccionar adicionalmente con un electrófilo tal como MeI, EtI, y similares, en presencia de una base tal como NaH, t-BuOK, y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, y similares, a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta 80°C, preferiblemente a una temperatura de temperatura ambiente, para rendir el correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que Z es N, R¹ es alquilo C₁-C₄.

20 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse los enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares

25 diastereoméricos mediante la formación de una sal con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido (-)-di-p-toluil-D-tartárico y/o el ácido (+)-di-p-toluil-L-tartárico, seguido de una cristalización fraccionada y una regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de una separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

30 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles como reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa

35 subsiguiente conveniente usando procedimientos conocidos en la materia.

La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en este documento como principio activo pueden prepararse mediante una mezcla íntima del compuesto o de los compuestos con un portador farmacéutico según las

40 técnicas convencionales de combinación farmacéutica. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y disoluciones, algunos portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, algunos portadores y aditivos adecuados

45 incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones sólidas orales también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares, o pueden recubrirse entéricamente para modular el sitio principal de absorción. Para su administración por vía parenteral, el portador consistirá habitualmente en agua estéril y otros ingredientes que pueden añadirse para aumentar la solubilidad o la conservación. También pueden prepararse suspensiones o disoluciones inyectables

50 utilizando portadores acuosos junto con los aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como principio activo se mezclan íntimamente con un portador farmacéutico según las técnicas convencionales de combinación farmacéutica, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral, tal como intramuscular. Para preparar

55 las composiciones en formas de dosificación orales, puede emplearse cualquier medio farmacéutico habitual. Así, para preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, algunos portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina y comprimidos, algunos portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su

60 facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más

ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con un recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para los parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, con el propósito de coadyuvar a la solubilidad o a la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse los portadores líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharilla y similares, una cantidad de principio activo necesaria para aportar una dosis eficaz, según se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharilla y similares, de desde aproximadamente 50-100 mg, y pueden administrarse a una dosis de desde aproximadamente 0,5-5,0 mg/kg/día, preferiblemente desde aproximadamente 1,0-3,0 mg/kg/día. Sin embargo, las dosis pueden variarse dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad del estado que se va a tratar y el compuesto que se va a emplear. Puede emplearse el uso de una administración diaria o una dosificación post-periódica.

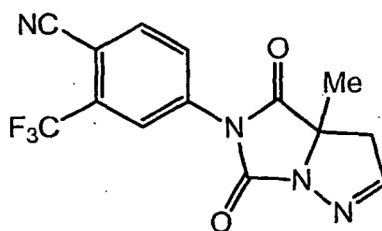
Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria desde tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones parenterales estériles o suspensiones, aerosoles de dosis fija o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para la administración por vía oral parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para su administración semanal o mensual; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación *depot* para su inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de compresión convencionales tales como almidón, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato magnésico, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyente farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo está dispersado uniformemente por toda la composición, por lo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg de principio activo de la presente invención. Los comprimidos o las píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que aporte la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosis interior y de dosis exterior, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interior llegue intacto hasta el duodeno o tenga una liberación retardada. Pueden usarse varios materiales para dichas capas o cubiertas entéricas, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos con materiales tales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Algunos agentes dispersantes o suspensores adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El procedimiento para tratar un trastorno mediado por uno o más receptor(es) de andrógenos descrito(s) en la presente invención también puede llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos según se define en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 500 mg, preferiblemente aproximadamente de 50 a 100 mg, del compuesto, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración elegido. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero no se limitan a, ligantes, agentes suspensores, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, pigmentos y recubrimientos. Algunas composiciones adecuadas para su administración por vía oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, de liberación prolongada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Algunas formas útiles para su administración por vía oral incluyen disoluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

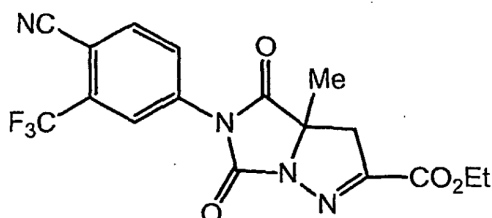
Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o puede administrarse la dosis diaria total en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Para ser administrada en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

- 5 Por ejemplo, para su administración por vía oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente fármaco activo puede combinarse con un portador oral inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, los ligantes adecuados; también pueden incorporarse en la mezcla lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Algunos ligantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Algunos disgregantes que incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xántica.
- 10 Las formas líquidas en agentes saborizantes adecuados suspendidos o dispersados tales como las gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, tragacanto, acacia, metil celulosa y similares. Para la administración por vía parenteral, se desean suspensiones y disoluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados se emplean cuando se desea una administración por vía intravenosa.
- 15 El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de sistemas de administración liposomales, tales como vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 20 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores dirigibles de fármacos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol u óxido de polietilenglicol sustituido con un residuo de palmitoílo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- 25 Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y según los regímenes de dosificación establecidos en la materia siempre que se requiera el tratamiento de trastornos mediados por uno o más receptor(es) de andrógenos.
- 30 La dosis diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo desde 0,01 hasta 1.000 mg por humano adulto y por día. Para su administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra habitualmente a un nivel de dosis de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal por día, muy preferiblemente, desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,0 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse sobre un régimen de 1 a 4 veces al día.
- 35 Las dosis óptimas que se van a administrar pueden determinarlas fácilmente los expertos en la materia, y variarán con el compuesto usado en particular, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance del estado patológico. Además, los factores asociados con el paciente en particular que se va a tratar, incluyendo la edad, el peso, la dieta del paciente y el momento de la administración, dan como resultado la necesidad de ajustar las dosis.
- 40 Los siguientes Ejemplos se establecen para ayudar a la comprensión de la invención, y no pretenden y no deberían interpretarse como limitantes en modo alguno de la invención, establecida en las reivindicaciones que siguen a continuación de los mismos.
- 45 En los Ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis pueden enunciarse como haber sido aislados como un residuo. El experto en la materia comprenderá que el término "residuo" no limita estado físico en el que se aisló el producto, y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

Ejemplo 1**4-(3a-Metil-4,6-dioxo-3a,4-dihidro-3H-imidazo[1,5-b]pirazol-5-il)-2-trifluorometil-benzonitrilo Compuesto 4**

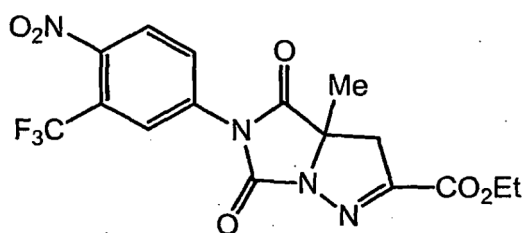
5 Se trató la (4-ciano-3-trifluorometilfenil)-amida del ácido 3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-carboxílico (1,65 mmol, 488 mg), desvelada en la solicitud en tramitación junto a la presente con número de serie 11/258,448, presentada el 25 de octubre de 2005, incorporada por referencia al presente documento en su totalidad, en DCM (5 mL) con TEA (4,13 mmol, 580 μ L) seguido por CDI (2,0 mmol, 325 mg) a 0°C. La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 h hasta que la disolución se volvió turbia. El precipitado se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se lavó con éter. El filtrado se concentró para dar el producto bruto como un aceite incoloro, que después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (378 mg, para rendir el 70%).

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 3,38 (abq, J = 13,5 Hz, 1 H), 2,95 (abq, J = 13,5 Hz, 1 H), 1,65 (s, 3H). EM (m/z): MH⁺ 323, MNa⁺ 345.

15 Ejemplo 2**Etil éster del ácido 5-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-3a-metil-4,6-dioxo-3a,4,5,6-tetrahidro-3H-imidazo[1,5-b]pirazol-2-carboxílico Compuesto 5**

20 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, usando el etil éster del ácido 5-(4-ciano-3-trifluorometil-fenilcarbamoyl)-5-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico, desvelado en la solicitud en tramitación junto con la presente con número de serie 11/258,448, como material de partida, para rendir los compuestos del título como un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,65 (abq, J = 14,0 Hz, 1H), 3,20 (abq, J = 14,0 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,38 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

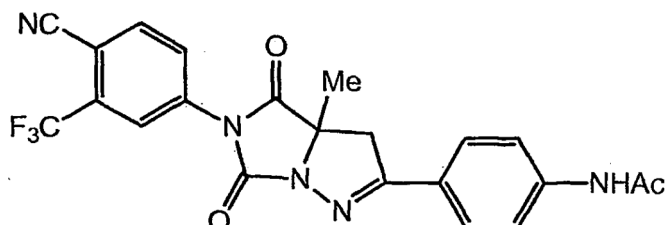
Ejemplo 3**25 Etil éster del ácido 3a-metil-5-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-4,6-dioxo-3a,4,5,6-tetrahidro-3H-imidazo[1,5-b]pirazol-2-carboxílico Compuesto 6**

30 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, usando el etil éster del ácido 5-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilcarbamoyl)-5-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico, desvelado en la solicitud en tramitación junto con la presente con número de serie 11/258,448, como material de partida, para rendir los compuestos del título como un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,66 (abq, J = 13,0 Hz, 1 H), 3,20 (abq, J = 13,0 Hz, 1 H), 1,74 (s, 3H), 1,41 (t, J = 9,0 Hz, 3H). EM (m/z): MH⁺ 415, MNa⁺ 437.

Ejemplo 4

5 **N-{4-[5-(4-Ciano-3-trifluorometil-fenil)-3a-metil-4,6-dioxo-3a,4,5,6-tetrahidro-3H-imidazo[1,5-b]pirazol-2-il]-fenil}-acetamida Compuesto 7**

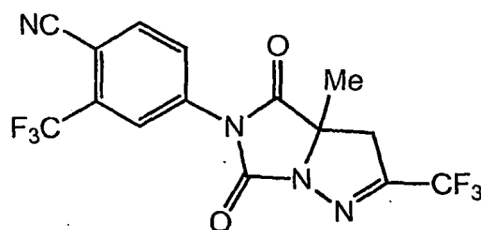


Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, usando la (4-ciano-3-trifluorometilfenil)-amida del ácido 5-(4-acetilamino-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-carboxílico, desvelado en la solicitud en tramitación junto con la presente con número de serie 11/258,448, como material de partida, para rendir los compuestos del título como un sólido blanco.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,08 (s, br, 1 H), 7,95 (s, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,72 (abq, J = 12,5 Hz, 1 H), 3,21 (abq, J = 12,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,74 (s, 3H). EM (m/z): MH⁺, 456.

Ejemplo 5

15 **4-(3a-Metil-4,6-dioxo-2-trifluorometil-3a,4-dihidro-3H-imidazo[1,5-b]pirazol-5-il)-2-trifluorometil-benzonitrilo Compuesto 1**

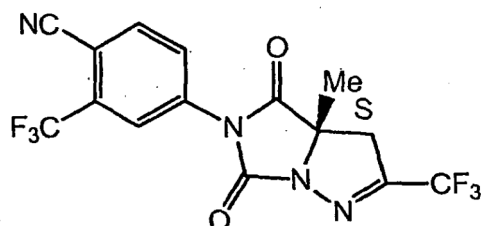


Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, usando la (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 3-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-carboxílico, desvelada en la solicitud en tramitación junto con la presente número 11/258,448, como material de partida, para rendir los compuestos del título como un sólido blanco.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,05 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,62 (abq, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,22 (abq, J = 12,8 Hz, 1 H), 1,78 (s, 3H). EM (m/z): MH⁺ 423, MNa⁺ 445.

Ejemplo 6

25 **(S)-4-(3a-Metil-4,6-dioxo-2-trifluorometil-3a,4-dihidro-3H-imidazo[1,5-b]pirazol-5-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo Compuesto 3**

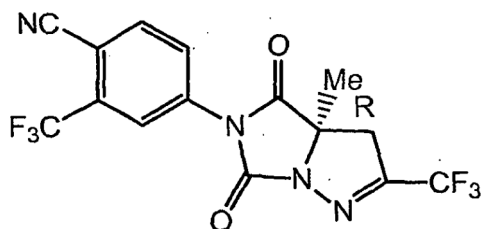


Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, usando la (4-ciano-3-trifluorometilfenil)-amida del ácido (S)-3-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-carboxílico, desvelada en la solicitud en tramitación junto con la presente con número de serie 11/258,448, como material de partida, para rendir los compuestos del título como un sólido blanco.

La RMN y los datos son los mismos que los del Ejemplo 5.

Ejemplo 7

(R)-4-(3a-Metil-4,6-dioxo-2-trifluorometil-3a,4-dihidro-3H-imidazo[1,5-b]pirazol-5-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo Compuesto 2

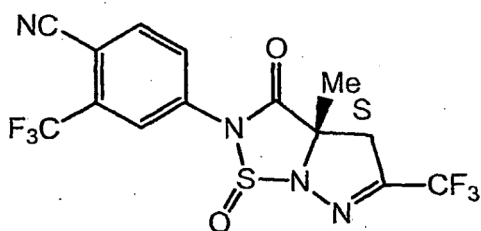


5

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, usando la (4-ciano-3-trifluorometilfenil)-amida del ácido (R)-3-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-carboxílico, desvelada en la solicitud en tramitación junto con la presente con número de serie 11/258,448, como material de partida, para rendir los compuestos del título como un sólido blanco. La RMN y los datos son los mismos que los del Ejemplo 5.

10 Ejemplo 8

(S)-4-(3a-Metil-1,3-dioxo-5-trifluorometil-3a,4-dihidro-3H-1[4-tia-2,6,6a-triaza-pentalen-2-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo Compuesto 10



15

Se trató la (4-ciano-3-trifluorometilfenil)-amida del ácido (S)-3-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-carboxílico (208 mg, 0,571 mmol), desvelada en la solicitud en tramitación junto con la presente con número de serie 11/258,448, con TEA (2,85 mmol, 401 μ L), seguido de SOCl_2 (0,629 mmol, 50 μ L) en DCM (5 mL) a 0°C. La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. El disolvente se concentró para dar el producto como un aceite marrón. El producto bruto se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (250 mg, rendimiento del 51%).

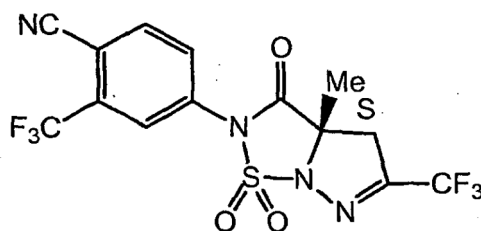
20

Principal diastereómero

RMN- ^1H (CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,05 (m, 2H), 1,55 (s, 3H). EM (m/z): MH^+ 443.

25 Ejemplo 9

4-(3a-Metil-1,1,3-trioxo-5-trifluorometil-3a,4-dihidro-3H-1[6-tia-2,6,6a-triaza-pentalen-2-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo Compuesto 11

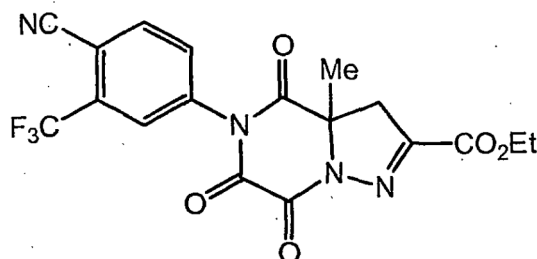


Se trató el (S)-4-(3a-metil-1,3-dioxo-5-trifluorometil-3a,4-dihidro-3H-1H-tia-2,6,6a-triaza-pentalen-2-il)-2-trifluorometilbenzotrilo del Ejemplo 8 (100 mg, 0,244 mmol) en MeCN (2 mL) y agua (2 mL) con $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,0024 mmol, 2 mg) y NaIO_4 (0,268 mmol, 57 mg) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. Entonces la reacción se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1 N, NaHCO_3 saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (72 mg, rendimiento del 65%).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,68 (abq, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,21 (abq, J = 13,5 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H). EM (m/z): MNa^+ 481.

10 Ejemplo 10

Etil éster del ácido 5-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-3a-metil-4,6,7-trioxo-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-pirazolo[1,5-a]piracin-2-carboxílico Compuesto 8

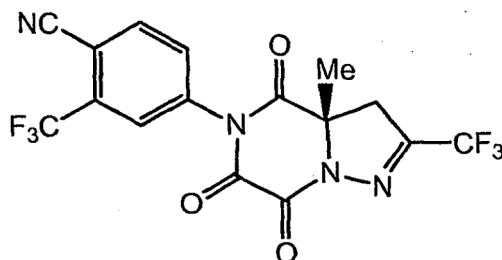


Se trató el etil éster del ácido 5-(4-ciano-3-trifluorometil-fenilcarbamoyl)-5-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (221 mg, 0,60 mmol), desvelado en la solicitud en tramitación junto con la presente con número 11/258.448, con TEA (2,85 mmol, 401 μL) seguido de $(\text{COCl})_2$ (10,0 mL, 1,2 g) en DCM (6 mL) a 0°C . La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. El disolvente se concentró para dar el producto como un aceite amarillo. El producto bruto se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (81 mg, rendimiento del 32%).

RMN- ^1H (CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,40 (m, 2H), 3,64 (abq, J = 12,5 Hz, 1 H), 3,20 (abq, J = 12,5 Hz, 1 H), 1,75 (s, 3H), 1,40 (t, J = 8,5 Hz, 3H). EM (m/z): MNa^+ 443.

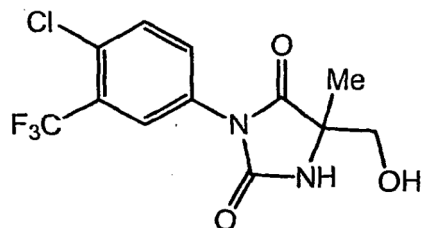
Ejemplo 11

(S)-4-(3a-Metil-4,6,7-trioxo-2-trifluorometil-3a,4,6,7-tetrahidro-3H-pirazolo[1,5-a]piracin-5-il)-2-trifluorometilbenzotrilo



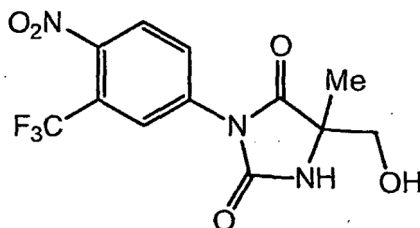
Se siguió el procedimiento del Ejemplo 10, usando la (4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (S)-3-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-carboxílico, desvelada en la solicitud en tramitación junto con la presente 11/258,448, como material de partida, para rendir los compuestos del título como un sólido blanco.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,65 (abq, J = 10,5 Hz, 1 H), 3,15 (abq, J = 10,5 Hz, 1 H), 1,79 (s, 3H). EM (m/z): MH^+ 419.

Ejemplo 12**3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-hidroximetil-5-metil-imidazolidin-2,4-diona**

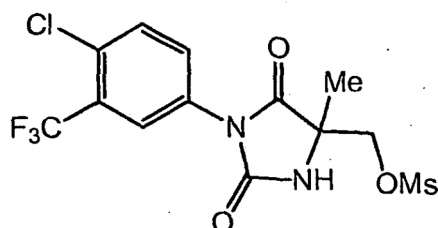
5 Se calentaron 1-cloro-4-isocianato-2-trifluorometil-benceno (4,40 g, 20 mmol) y ácido 2-amino-3-hidroxi-2-metil-propiónico (2,38 g, 20 mmol) en dioxano (100 mL) a 80°C durante 6 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió HCl concentrado (- 2 mL), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se eliminó y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, después se realizó una recrystalización usando acetato de etilo como disolvente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,65 g, rendimiento del 41%).

10 RMN-¹H (MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 3,85 (abq, J = 10,5 Hz, 1 H), 3,59 (abq, J = 10,5 Hz, 1 H), 1,38 (s, 3H). EM (m/z): MH⁺ 323.

Ejemplo 13**5-Hidroximetil-5-metil-3-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2,4-diona**

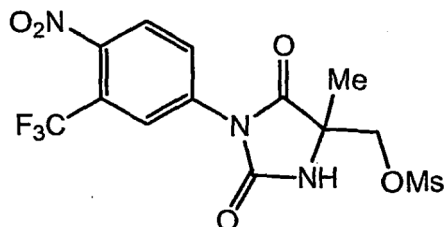
15 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 12, usando ácido 2-amino-3-hidroxi-2-metil-propionico y 4-isocianato-1-nitro-2-trifluorometil-benceno, conocido por la bibliografía como material de partida, para rendir los compuestos del título como un sólido amarillo.

EM (m/z): MH⁺ 334; MH⁻ 332.

Ejemplo 14**Metil éster del ácido 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il metansulfónico**

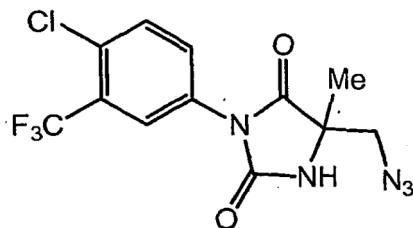
25 Se trató la 3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-hidroximetil-5-metil-imidazolidin-2,4-diona del Ejemplo 10 (1,01 g, 3,14 mmol) en DCM (10 mL) con TEA (0,66 mL, 4,70 mmol) seguido por MsCl (360 mg, 3,14 mmol) a 0°C. La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. El producto bruto se particionó entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,05 g, rendimiento del 85 %).

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 4,42 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). EM (m/z): MNa⁺ 423.

Ejemplo 15**Metil éster del ácido 4-metil-1-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il metansulfónico**

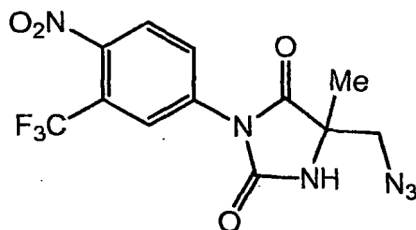
5 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 14, usando 5-hidroxi-metil-5-metil-3-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2,4-diona como material de partida, para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo.

EM (m/z): MH^+ 412; MH^- 410.

Ejemplo 16**5-Azidometil-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-imidazolidin-2,4-diona**

10 Se calentaron el metil éster del ácido 1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il metansulfónico (1,0 g, 2,5 mmol) del Ejemplo 11, NaN_3 (1,6 g, 25 mmol) y KI (40 mg, 0,25 mmol) en DMF (8 mL) a 100°C durante 10 h. El producto bruto se particionó entre éter y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (566 mg, rendimiento del 65 %).

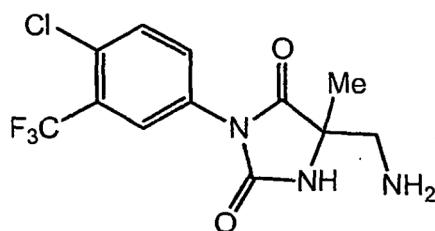
15 RMN- 1H ($CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,44 (s, 1 H), 3,72 (abq, J = 9,5 Hz, 1H), 3,52 (abq, J = 9,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H). EM (m/z): MH^+ 348.

Ejemplo 17**5-Azidometil-5-metil-3-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2,4-diona**

20 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 16, usando el metil éster del ácido 4-metil-1-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il metansulfónico como material de partida, para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo.

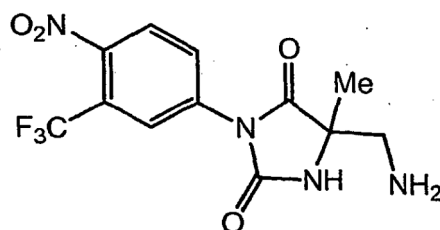
EM (m/z): MH^+ 359; MH^- 357.

25

Ejemplo 18**5-Aminometil-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-imidazolidin-2,4-diona**

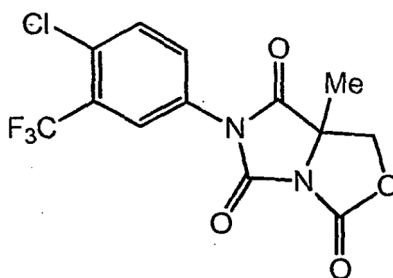
- 5 Se calentaron a reflujo 5-azidometil-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona (500 mg, 1,45 mmol), Ph_3P (380 mg, 1,45 mmol) en TF (5 mL) y agua (1 mL) durante 4 h. El sólido se filtró a través de una almohadilla de celita. La celita se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró para dar un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional.

EM (m/z): MH^+ 322, MNa^+ 345, MH^- 320.

Ejemplo 19**10 5-Aminometil-5-metil-3-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2,4-diona**

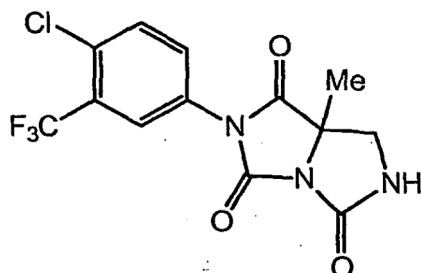
Se siguió el procedimiento del Ejemplo 18, usando la 5-azidometil-5-metil-3-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2,4-diona como material de partida, para rendir el compuesto del título como un aceite amarillo.

EM (m/z): MH^+ 333, MNa^+ 355, MH^- 331.

15 Ejemplo 20**6-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-7a-metil-dihidro-imidazo[1,5-c]oxazol-3,5,7-triona Compuesto 12**

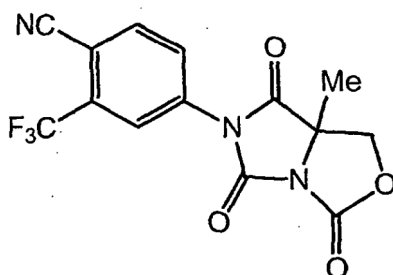
- 20 Se trató la 3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-hidroximetil-5-metil-imidazolidin-2,4-diona del Ejemplo 10 (250 mg, 0,77 mmol) en DCM (5 mL) con TEA (2,30 mmol, 325 μL) seguido por trifosgeno (0,92 mmol, 240 mg) a 0°C. La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 h hasta que la disolución se volvió turbia. El precipitado se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se lavó con éter. El filtrado se concentró para dar el producto bruto como un aceite incoloro, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (134 mg, rendimiento del 75%).

- 25 RMN^1H (MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 4,76 (abq, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,41 (abq, $J = 9,0$ Hz, 1H), 1,83 (s, 3H). EM (m/z): MH^+ 349, MNa^+ 371.

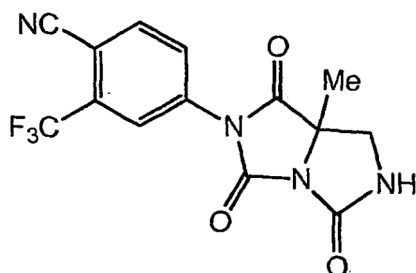
Ejemplo 21**2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-7a-metil-dihidro-imidazo[1,5-c]imidazol-1,3,5-triona Compuesto 13**

5 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 14, usando la 5-aminometil-3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-imidazolidine-2,4-diona del Ejemplo 13 como material de partida, para rendir el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,92 (abq, J = 9,2 Hz, 1H), 3,41 (abq, J = 9,4 Hz, 1 H), 1,72 (s, 3H). EM (m/z): MH⁺ 348.

Ejemplo 22**10 4-(7a-Metil-3,5,7-trioxo-dihidro-imidazo[1,5-c]oxazol-6-il)-2-trifluorometil-benzonitrilo Compuesto 14**

15 6-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-7a-metil-dihidro-imidazo[1,5-c]oxazol-3,5,7-triona, documento JNJ 39019734 del Ejemplo 14 (512 mg, 1.47 mmol). Se calentó CuCN (670 mg, 7.35 mmol) en DMF (4 mL) a 250°C en un reactor de microondas durante 30 min. Después de que se enfriara la reacción, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita. La celita se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el material bruto, que después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando heptano y acetato de etilo (proporción desde 5:1 hasta 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (176 mg, 35%).
 20 RMN-¹H (MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,51 (abq, J = 10,5 Hz, 1 H), 4,28 (abq, J = 10,5 Hz, 1 H), 1,82 (s, 3H). EM (m/z): MH⁺ 340.

Ejemplo 23**4-(7a-Metil-1,3,5-trioxo-tetrahydro-imidazo[1,5-c]imidazol-2-il)-2-trifluorometil-benzonitrilo**

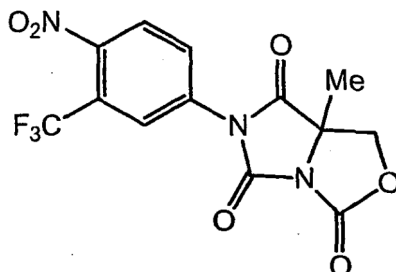
25 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 22, usando 2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-7a-metil-dihidro-imidazo[1,5-c]imidazol-1,3,5-triona como material de partida, para rendir los compuestos del título como un sólido blanco.

RMN-¹H (MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,38 (abq, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,12

(abq, J = 12,0 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H). EM (m/z): MH⁺ 339.

Ejemplo 24

7a-Metil-6-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-dihidro-imidazo[1,5-c]loxazol-3,5,7-triona



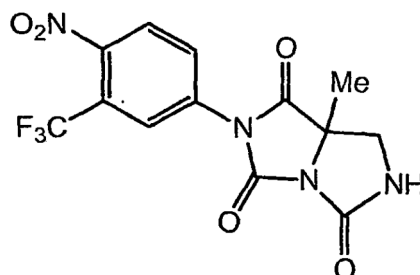
5

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 20, usando 5-hidroxi-metil-5-metil-3-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2,4-diona como material de partida, para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN-¹H (MeOD) δ 7,95 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 4,25 (abq, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,00 (abq, J = 11,0 Hz, 1 H), 1,75 (s, 3H). EM (m/z): MH⁺ 360.

10 Ejemplo 25

7a-Metil-2-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-dihidro-imidazo[1,5-c]imidazol-1,3,5-triona

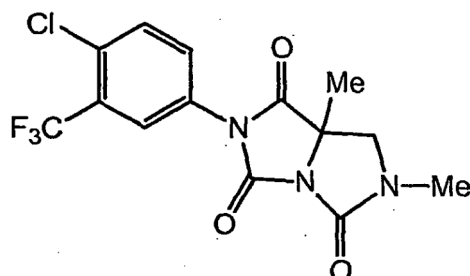


15

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 20, usando 5-aminometil-5-metil-3-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2,4-diona como material de partida, para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (m/z): MH⁺ 359, NH⁺ 357.

Ejemplo 26

2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-6,7a-dimetil-dihidro-imidazo[1,5-c]imidazol-1,3,5-triona



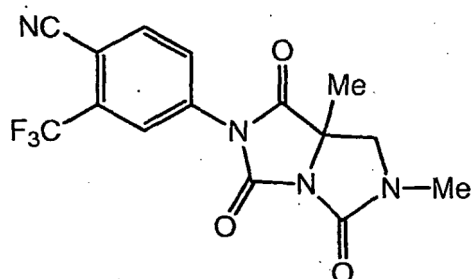
20

Se trató 4-(7a-metil-1,3,5-trioxo-tetrahydro-imidazo[1,5-c]imidazol-2-il)-2-trifluorometil-benzonitrilo (250 mg, 0,69 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C con NaH (60%, 40 mg, 0,83 mmol) seguido por MeI (50 µL, 0,72 mmol). La reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se particionó entonces entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Entonces el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (abq, J = 10,5 Hz, 1H), 3,28 (abq, J = 10,5 Hz, 1 H), 1,80 (s, 3H). EM (m/z): MH⁺ 362.

Ejemplo 27

4-(6,7a-Dimetil-1,3,5-trioxo-tetrahydro-imidazo[1,5-c]imidazol-2-il)-2-trifluorometil-benzonitrilo



5

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 26, usando 2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-6,7a-dimetil-dihidro-imidazo[1,5-c]imidazol-1,3,5-triona como material de partida, para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (m/z): MH⁺ 353, MH⁻ 351.

Ejemplo 28

10 Ensayo del peso *in vivo* de la próstata ventral y de los levator ani

Se trataron ratas Sprague Dawley macho inmaduras castradas (aproximadamente 50 g) (Charles River) una vez al día durante cinco días con el compuesto de prueba (administrado habitualmente por vía oral a 40 mg/kg en un volumen de 0,3 mL, en vehículo de ciclodextrina al 30% o de metil celulosa al 0,5%) y con propionato de testosterona (administrado por vía subcutánea mediante inyección en la nuca a 2 mg/kg, en un volumen de 0,1 mL en aceite de sésamo). El sexto día las ratas fueron sacrificadas mediante asfixia con dióxido de carbono. Se extrajeron las próstatas ventrales y los músculos *levator ani* y se determinó su peso.

15

La actividad del compuesto de prueba se determinó como el porcentaje de estimulación de peso del tejido, estableciendo el grupo de control tratado con vehículo como porcentaje cero y el grupo de control tratado sólo con testosterona como el 100%. Un compuesto se denominó agonista activo de nivel 1 si producía una estimulación mayor o igual al 30% del *levator ani* o de la próstata ventral a 30 mg/kg. Un compuesto se denominó como agonista activo de nivel 2 si producía una estimulación mayor o igual al 5% pero menor del 30% del *levator ani* o de la próstata ventral a 30 mg/kg.

20

Los compuestos representativos de la presente invención se probaron según el procedimiento descrito, con los resultados indicados en la Tabla 3, a continuación. Para los compuestos indicados en la Tabla 3 como "inactivo", el experto en la materia reconocerá que dichos compuestos pueden haber mostrado o no un efecto sobre el peso prostático y/o vesical, más bien están indicados en este documento como "inactivo" porque no cumplieron los criterios de especificados definidos anteriormente.

25

Tabla 3

ID	% de estimulación prostática	% de estimulación de <i>levator ani</i>
1	nivel 2	nivel 1
2	nivel 2	nivel 1
3	nivel 1	nivel 1
4	Inactivo	Inactivo
5	Inactivo	Inactivo
6	Inactivo	Inactivo
7	nivel 2	nivel 2
8	Inactivo	nivel 2
9	Sin prueba	Sin prueba

(continuación)

ID	% de estimulación prostática	% de estimulación de levator ani
10	nivel 1	nivel 1
11	nivel 1	nivel 1
12	Inactivo	Inactivo
13	Inactivo	Inactivo
14	Sin prueba	Sin prueba
15	Inactivo	Inactivo
16	Inactivo	Inactivo
17	Sin prueba	Sin prueba
18	Sin prueba	Sin prueba
19	Sin prueba	Sin prueba

Ejemplo 29**Ensayo del peso *in vivo* de la próstata ventral y la vesícula seminal**

5 Se trataron ratas Sprague Dawley macho inmaduras castradas (aproximadamente 50 g) (Charles River) una vez al día durante cinco días con el compuesto de prueba (administrado habitualmente por vía oral a 40 mg/kg en un volumen de 0,3 mL, en vehículo de ciclodextrina al 30% o de metil celulosa al 0,5%) y con propionato de testosterona (administrado por vía subcutánea mediante inyección en la nuca a 2 mg/kg, en un volumen de 0,1 mL en aceite de sésamo). El sexto día las ratas fueron sacrificadas mediante asfixia con dióxido de carbono. Se extrajeron las próstatas ventrales y las vesículas seminales y se determinó su peso. La actividad del compuesto de prueba se determinó como el porcentaje de inhibición de los pesos tisulares incrementados por la testosterona, estableciendo el grupo de control tratado con vehículo como porcentaje cero y un grupo de control tratado sólo con testosterona como el 100%.

15 Un compuesto se denominó antagonista activo de nivel 1 si producía una inhibición mayor o igual al 30% de la próstata ventral o de la vesícula seminal a 30 mg/kg. Un compuesto se denominó como antagonista activo de nivel 2 si producía una inhibición mayor o igual al 5% pero menor del 30% de la próstata ventral o de la vesícula seminal a 30 mg/kg.

20 Los compuestos representativos de la presente invención se probaron según el procedimiento descrito, con los resultados indicados en la Tabla 4, a continuación. Para los compuestos indicados en la Tabla 4 como "inactivo", el experto en la materia reconocerá que dichos compuestos pueden haber mostrado o no un efecto sobre el peso prostático y/o vesical, más bien están indicados en este documento como "inactivo" porque no cumplieron los criterios de especificados definidos anteriormente.

Tabla 4

ID	Inhibición de la próstata (peso de la próstata sin peso, mg)	Inhibición de la vesícula seminal (peso de la vesícula seminal sin peso, mg)
1	nivel 2	nivel 2
2	nivel 2	nivel 2
3	nivel 2	nivel 2
4	nivel 2	nivel 2
5	nivel 2	nivel 2
6	nivel 2	nivel 2
7	nivel 2	Inactivo
8	inactivo	nivel 2

(continuación)

ID	Inhibición de la próstata	Inhibición de la vesícula seminal
9	Sin prueba	Sin prueba
10	nivel 1	nivel 2
11	nivel 2	nivel 2
12	nivel 2	nivel 2
13	nivel 1	nivel 1
14	Sin prueba	Sin prueba
15	nivel 1	nivel 1
16	nivel 1	nivel 1
17	Sin prueba	Sin prueba
18	Sin prueba	Sin prueba
19	Sin prueba	Sin prueba

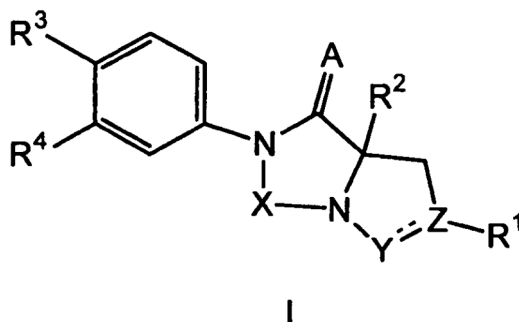
Ejemplo 30

5 Como forma de realización específica de una composición oral, se formularon 100 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 6 con lactosa finamente dividida suficiente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

10 Mientras que la anterior memoria descriptiva enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con propósitos ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales, dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que:

- 5 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, alquilo, alquilo C_{1-4} halogenado, alquilo C_{1-4} hidroxilado, arilo, aralquilo, heteroarilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-(alquilo C_{1-4} halogenado), -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -C(O)O-arilo, -alquilo C_{1-4} y S(O)₀₋₂-alquilo C_{1-4} ;
- 10 en la que el arilo o el heteroarilo, tanto solos o como parte de un grupo sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilado, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , -NR^c-C(O)-alquilo C_{1-4} C(O)O-alquilo C_{1-4} y NR^c-C(O)-(alquilo C_{1-4} halogenado); en los que cada R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 15 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} halogenado;
- X se selecciona entre el grupo de unión que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -C(O)-C(O)- y -S(O)₁₋₂-;
- Y se selecciona entre el grupo de unión que consiste en -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -S(O)₁₋₂- o un átomo de N;
- Z se selecciona entre el grupo que consiste en C, N u O; a condición de que cuando Z sea O, R¹ esté ausente;
- A es O o S;
- 20 R^3 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, -O-alquilo C_{1-4} , -S(O)₀₋₂-alquilo C_{1-4} , -NR^B-C(O)-alquilo C_{1-4} , bencilo, -O-fenilo, -C(O)-fenilo y -S(O)₀₋₂-fenilo; en los que R^B es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^4 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, -O-alquilo C_{1-4} , -S(O)₀₋₂-alquilo C_{1-4} , -NR^B-C(O)-alquilo C_{1-4} , bencilo, -O-fenilo, -C(O)-fenilo y -S(O)₀₋₂-fenilo; en los que R^B se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- en las que "arilo" se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos; y "heteroarilo" se refiere a cualquier estructura anular aromática monocíclica de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, o una estructura anular aromática bicíclica de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en
- 30 O, N y S.

2. Un compuesto como en la reivindicación 1, en el que

- R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, alquilo, alquilo C_{1-4} halogenado, alquilo C_{1-4} hidroxilado, arilo, aralquilo, heteroarilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-(alquilo C_{1-4} halogenado), -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -C(O)O-arilo, -alquilo C_{1-4} y S(O)₀₋₂-alquilo C_{1-4} ;
- 35 en las que el arilo o el heteroarilo, tanto solos o como parte de un grupo sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilado, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , -NR^c-C(O)-alquilo C_{1-4} y NR^c-C(O)-(alquilo C_{1-4} halogenado); en los que cada R^c se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;
- 40 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} halogenado;
- X se selecciona entre el grupo de unión que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -C(O)-C(O)- y -S(O)₁₋₂-;
- Y se selecciona entre el grupo de unión que consiste en -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -S(O)₁₋₂- y N;
- Z se selecciona entre C, N u O; a condición de que cuando Z sea O, R¹ esté ausente; A es O o S;
- 45 R^3 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, -O-alquilo C_{1-4} , -S(O)₀₋₂-alquilo C_{1-4} , -NR^B-C(O)-alquilo C_{1-4} , bencilo, -O-fenilo, -C(O)-fenilo y -S(O)₀₋₂-fenilo; en los que R^B es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^4 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, -O-alquilo C_{1-4} , -S(O)₀₋₂-alquilo C_{1-4} , -NR^B-C(O)-alquilo C_{1-4} , bencilo, -O-fenilo, -C(O)-fenilo y -S(O)₀₋₂-fenilo; en los que R^B es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto como en la reivindicación 2, en el que
 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, carboxi, alquilo, alquilo C_{1-4} halogenado, alquilo C_{1-4} hidroxilado, arilo, aralquilo, heteroarilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-(alquilo C_{1-4} halogenado), -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -C(O)O-arilo, -alquilo C_{1-4} y S(O)₀₋₂-alquilo C_{1-4} ;
- 5 en las que el arilo o el heteroarilo, tanto solos o como parte de un grupo sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilado, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, alcoxi C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , -NR^C-C(O)-alquilo C_{1-4} y NR^C-C(O)-(alquilo C_{1-4} halogenado); en los que cada R^C es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 10 R^2 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} halogenado;
 X se selecciona entre el grupo de unión que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -C(O)-C(O)- y -S(O)₁₋₂;
 Y se selecciona entre el grupo de unión que consiste en -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -S(O)₁₋₂ y N;
 Z es C, N u O; a condición de que cuando Z sea O, R¹ esté ausente;
 A se selecciona entre O o S;
- 15 R^3 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, -O-alquilo C_{1-4} , -S(O)₀₋₂-alquilo C_{1-4} , -NR^B-C(O)-alquilo C_{1-4} , bencilo, -O-fenilo, -C(O)-fenilo y -S(O)₀₋₂-fenilo; en los que R^B es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 20 R^4 está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halogenado, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, -O-alquilo C_{1-4} , -S(O)₀₋₂-alquilo C_{1-4} , -NR^B-C(O)-alquilo C_{1-4} , bencilo, -O-fenilo, -C(O)-fenilo y -S(O)₀₋₂-fenilo; en los que R^B es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto como en la reivindicación 3, en el que
 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en trifluorometilo, 4-aminocarbonilfenilo;
 R^2 es metilo;
- 25 X es C(O) o S(O)₂;
 Y es N o C(O);
 Z es C u O; a condición de que cuando Z sea O, R¹ esté ausente;
 A es O
- 30 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en ciano y nitro;
 R^4 es trifluorometilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto como en la reivindicación 4, seleccionado entre el grupo que consiste en
 (S)-4-(3a-metil-1,3-dioxo-5-trifluorometil-3a,4-dihidro-3H-114-tia-2,6,6a-triaza-pentalen-2-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo;
 (R)-4-(3a-metil-1,3-dioxo-5-trifluorometil-3a,4-dihidro-3H-114-tia-2,6,6a-triaza-pentalen-2-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo;
- 35 6-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-7a-metil-dihidro-imidazo[1,5-c]oxazol-3,5,7-triona;
 4-(3a-metil-1,1,3-trioxo-5-trifluorometil-3a,4-dihidro-3H-116-tia-2,6,6a-triaza-pentalen-2-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.
- 40 7. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno mediado por un receptor de andrógenos.
8. Un compuesto como en la reivindicación 7, en el que el trastorno mediado por un receptor de andrógenos se selecciona entre el grupo que consiste en carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA y caquexia.
- 45 9. Un compuesto como en la reivindicación 8, en el que el trastorno mediado por un receptor de andrógenos es la anticoncepción masculina o el rendimiento masculino.
10. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para tratar una afección elegida del grupo formado por carcinoma de próstata, hiperplasia prostática benigna (BPH), hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, SIDA, caquexia, anticoncepción masculina y rendimiento masculino.
- 50