



Q.F

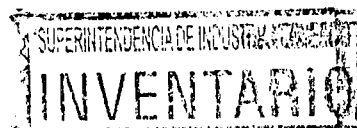
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

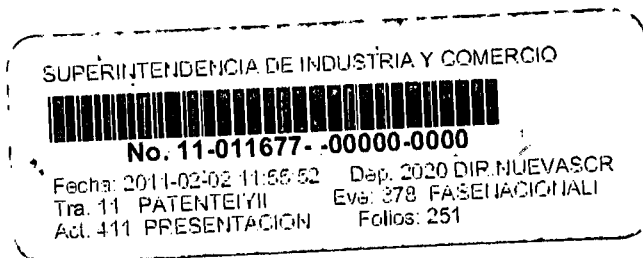
11-11677

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO

AGENTES TERAPEUTICOS DERIVADOS DE ETEF. DIGLICILICO Y

METODOS PARA SU USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE

BRITISH COLUMBIA CANCER AGENCY BRANCH Y

THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA

DOMICILIO

VANCOUVER, BRITISH COLUMBIA, CANADA

74. APODERADO

LUC CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

Rd. C. 112
02-07-2011

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011677-00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:55:52

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 251

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BRITISH COLUMBIA CANCER
AGENCY BRANCH y THE UNIVERSITY
OF BRITISH COLUMBIA**sociedades constituidas y existentes bajo
las leyes de Canadá.Dirección: 675 West 10th Avenue,
Vancouver,
British Columbia V5Z 1L3,
Canadá

y

University Industry Liaison Office
#103 - 6190 Agronomy Road,
Vancouver,
British Columbia V6T 1Z3,
CanadáDomicilio: Vancouver,
British Columbia,
Canadá**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@caveller.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T. P. 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Marianne D. SADAR** ✓
4091 Bayridge Avenue,
West Vancouver,
British Columbia V7V 5J9,
Canadá3. **Jun WANG** ✓
#25-230 10th Street,
New Westminster,
British Columbia V3M 5x9,
Canadá5. **David E. WILLIAMS** ✓
367 East 16th Avenue,
Vancouver,
British Columbia V5T 2T7,
Canadá2. **Nasrin R. MAWJI** ✓
203-3421 Curle Avenue,
Burnaby,
British Columbia V5G 4P4,
Canadá4. **Raymond J. ANDERSEN** ✓
4048 West 32nd Avenue,
Vancouver,
British Columbia V6S 1Z6,
Canadá6. **Mike LEBLANC** ✓
#102-1065 East 9th Avenue,
Vancouver,
British Columbia V5T 1V1,
Canadá

5

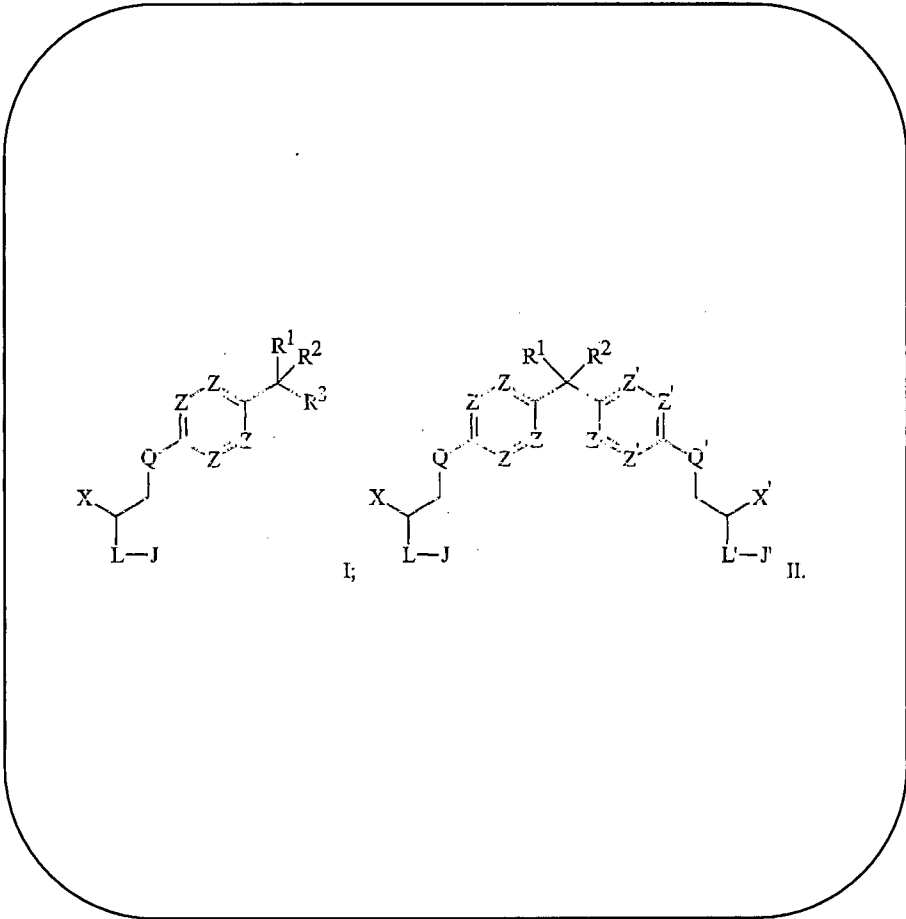
PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/CA2009/000902Fecha: 2 de julio de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/000066 A1Fecha: 7 de enero de 2010

OF

6	Título (54) AGENTES TERAPÉUTICOS DERIVADOS DE ÉTER DIGLICÍDICO Y MÉTODOS PARA SU USO																																		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07C 043/295</u>																																		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>2 de julio de 2008</u>																																
			(31) Número de Solicitud <u>61/129,537</u>																																
9	<table><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-1734</u></td><td>Fecha: <u>11 de enero de 2011</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-4491</u></td><td>Fecha: <u>17 de enero de 2011</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-4534</u></td><td>Fecha: <u>17 de enero de 2011</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-4535</u></td><td>Fecha: <u>17 de enero de 2011</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-4542</u></td><td>Fecha: <u>17 de enero de 2011</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-6526</u></td><td>Fecha: <u>25 de enero de 2011</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.: <u>11-6643</u></td><td>Fecha: <u>25 de enero de 2011</u></td></tr></table>			Comprobante de pago No.: <u>11-1734</u>	Fecha: <u>11 de enero de 2011</u>	Comprobante de pago No.: <u>11-4491</u>	Fecha: <u>17 de enero de 2011</u>	Comprobante de pago No.: <u>11-4534</u>	Fecha: <u>17 de enero de 2011</u>	Comprobante de pago No.: <u>11-4535</u>	Fecha: <u>17 de enero de 2011</u>	Comprobante de pago No.: <u>11-4542</u>	Fecha: <u>17 de enero de 2011</u>	Comprobante de pago No.: <u>11-6526</u>	Fecha: <u>25 de enero de 2011</u>	Comprobante de pago No.: <u>11-6643</u>	Fecha: <u>25 de enero de 2011</u>																		
Comprobante de pago No.: <u>11-1734</u>	Fecha: <u>11 de enero de 2011</u>																																		
Comprobante de pago No.: <u>11-4491</u>	Fecha: <u>17 de enero de 2011</u>																																		
Comprobante de pago No.: <u>11-4534</u>	Fecha: <u>17 de enero de 2011</u>																																		
Comprobante de pago No.: <u>11-4535</u>	Fecha: <u>17 de enero de 2011</u>																																		
Comprobante de pago No.: <u>11-4542</u>	Fecha: <u>17 de enero de 2011</u>																																		
Comprobante de pago No.: <u>11-6526</u>	Fecha: <u>25 de enero de 2011</u>																																		
Comprobante de pago No.: <u>11-6643</u>	Fecha: <u>25 de enero de 2011</u>																																		
10	Anexos: <table><tr><td>☒</td><td>Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.</td></tr><tr><td>☒</td><td>Comprobante de pago por 79 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$2'133.000.00.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Poderes, si fuere el caso.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Declaraciones.</td></tr><tr><td>☒</td><td>Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)</td></tr><tr><td>☒</td><td>Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)</td></tr><tr><td>☐</td><td>Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.</td></tr><tr><td>☐</td><td>De ser el caso, copia del contrato de acceso.</td></tr><tr><td>☐</td><td>De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.</td></tr><tr><td>☐</td><td>De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.</td></tr><tr><td>☒</td><td>Arte final 12x12</td></tr><tr><td>☐</td><td>De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.</td></tr><tr><td>☒</td><td>Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS</td></tr></table>			☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.	☒	Comprobante de pago por 79 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$2'133.000.00.	☐	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.	☐	Poderes, si fuere el caso.	☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.	☐	Declaraciones.	☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)	☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)	☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.	☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.	☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.	☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.	☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.	☒	Arte final 12x12	☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.	☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.																																		
☒	Comprobante de pago por 79 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$2'133.000.00.																																		
☐	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.																																		
☐	Poderes, si fuere el caso.																																		
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.																																		
☐	Declaraciones.																																		
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)																																		
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)																																		
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.																																		
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.																																		
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.																																		
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.																																		
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.																																		
☒	Arte final 12x12																																		
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.																																		
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS																																		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
FIRMA : *LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

ASA

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/000066 A1

Descripción:

Páginas 82 en el idioma original

Páginas 75 en español

Reivindicaciones: Número (s) 89

Figuras: Número (s) 20

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COÖPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 January 2010 (07.01.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/000066 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 43/295 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/09 (2006.01) A61P 5/28 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01) C07C 229/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/CA2009/000902

(22) International Filing Date:

2 July 2009 (02.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/129,537 2 July 2008 (02.07.2008) US

(71) Applicants (for all designated States except US):

BRITISH COLUMBIA CANCER AGENCY BRANCH [CA/CA]; 675 West 10th Avenue, Vancouver, British Columbia V5Z 1L3 (CA). **THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA** [CA/CA]; University - Industry Liaison Office, #103 - 6190 Agronomy Road, Vancouver, British Columbia V6T 1Z3 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SADAR, Marianne, D.** [CA/CA]; 4091 Bayridge Avenue, West Vancouver, British Columbia V7V 3J9 (CA). **MAWJI, Nasrin, R.** [CA/CA]; 203 - 3421 Curle Avenue, Burnaby, British Columbia V5G 4P4 (CA). **WANG, Jun** [CA/CA]; #25-230 10th Street, New Westminster, British Columbia V3M 3x9 (CA). **ANDERSEN, Raymond, J.** [CA/CA]; 4042 West 32nd Avenue, Vancouver, British Columbia V6S 1Z6 (CA). **WILLIAMS, David, E.** [CA/CA]; 367

East 16th Avenue, Vancouver, British Columbia V5T 2T7 (CA). **LEBLANC, Mike** [CA/CA]; #102 -1065 East 8th Avenue, Vancouver, British Columbia V5T 1V1 (CA).

(74) Agent: **MACINS, Andris D.**; **SMAET & BIGGAR**, Box 11560, Vancouver Centre, 2200-650 West Georgia Street, Vancouver, British Columbia V6E 4H2 (CA).

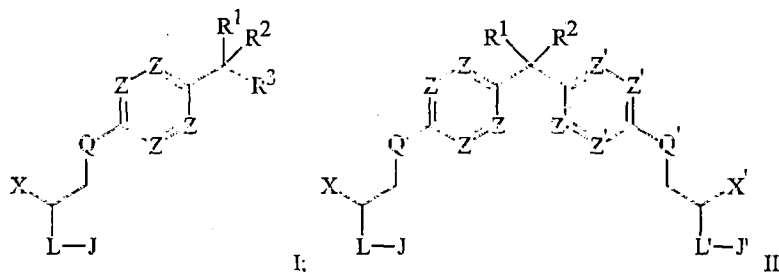
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EC, EG, EE, ES, FI, FR, GE, GR, GT, GU, HK, HU, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LI, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AFIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, GE, IL, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: DIGLYCIDIC ETHER DERIVATIVE THERAPEUTICS AND METHODS FOR THEIR USE



(57) Abstract: This invention provides compound having a structure of Formula I or Formula II. Uses of such compounds for treatment of various indications, including prostate cancer as well as methods of treatment involving such compounds are also provided.

DIGLYCIDIC ETHER DERIVATIVE THERAPEUTICS AND METHODS FOR THEIR USE

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of U.S. Provisional Patent Application Serial No. 61/129,537 entitled "SMALL MOLECULE THERAPEUTICS AND METHODS FOR THEIR USE" filed on July 2, 2008, which is incorporated herein by reference in its entirety.

STATEMENT REGARDING FEDERALLY SPONSORED RESEARCH

This invention was made in part with government support under grant number **W81XWH-05-1-0058 (PC040768)**, awarded by **U.S. Army Medical Research and Materiel Command**. The government has certain rights in the invention.

TECHNICAL FIELD

This invention relates to therapeutics, their uses and methods for the treatment of various indications, including various cancers. In particular the invention relates to therapies and methods of treatment for cancers such as prostate cancer, including all stages and androgen dependent, androgen-sensitive and androgen-independent (also referred to as hormone refractory, castration resistant, androgen deprivation resistant, androgen ablation resistant, androgen depletion-independent, castration-recurrent, anti-androgen-recurrent).

BACKGROUND

Androgens mediate their effects through the androgen receptor (AR). Androgens play a role in a wide range of developmental and physiological responses and are involved in male sexual differentiation, maintenance of spermatogenesis, and male gonadotropin regulation (R. K. Ross, G. A. Coetzee, C. L. Pearce, J. K. Reichardt, P. Bretsky, L. N. Kolonel, B. E. Henderson, E. Lander, D. Altshuler & G. Daley, *Eur Urol* 35, 355-361 (1999); A. A. Thomson, *Reproduction* 121, 187-195 (2001); N. Tanji, K. Aoki & M. Yokoyama, *Arch Androl* 47, 1-7 (2001)). Several lines of evidence show that androgens are associated with the development of prostate carcinogenesis. Firstly, androgens induce prostatic carcinogenesis in rodent models (R. L. Noble, *Cancer Res* 37, 1929-1933 (1977); R. L. Noble, *Oncology* 34, 138-141 (1977)) and men receiving androgens in the form of

anabolic steroids have a higher incidence of prostate cancer (J. T. Roberts & D. M. Essenhigh, *Lancet* 2, 742 (1986); J. A. Jackson, J. Waxman & A. M. Spiekerman, *Arch Intern Med* 149, 2365-2366 (1989); P. D. Guinan, W. Sadoughi, H. Alsheik, R. J. Ablin, D. Alrenga & I. M. Bush, *Am J Surg* 131, 599-600 (1976)). Secondly, prostate cancer does not develop if humans or dogs are castrated before puberty (J. D. Wilson & C. Roehrborn, *J Clin Endocrinol Metab* 84, 4324-4331 (1999); G. Wilding, *Cancer Surv* 14, 113-130 (1992)). Castration of adult males causes involution of the prostate and apoptosis of prostatic epithelium while eliciting no effect on other male external genitalia (E. M. Bruckheimer & N. Kyprianou, *Cell Tissue Res* 301, 153-162 (2000); J. T. Isaacs, *Prostate* 5, 545-557 (1984)). This dependency on androgens provides the underlying rationale for treating prostate cancer with chemical or surgical castration (androgen ablation).

Androgens also play a role in female cancers. One example is ovarian cancer where elevated levels of androgens are associated with an increased risk of developing ovarian cancer (K. J. Helzlsouer, A. J. Alberg, G. B. Gordon, C. Longcope, T. L. Bush, S. C. Hoffman & G. W. Comstock, *JAMA* 274, 1926-1930 (1995); R. J. Edmondson, J. M. Monaghan & B. R. Davies, *Br J Cancer* 86, 879-885 (2002)). The AR has been detected in a majority of ovarian cancers (H. A. Risch, *J Natl Cancer Inst* 90, 1774-1786 (1998); B. R. Rao & B. J. Slotman, *Endocr Rev* 12, 14-26 (1991); G. M. Clinton & W. Hua, *Crit Rev Oncol Hematol* 25, 1-9 (1997)), whereas estrogen receptor-alpha (ERα) and the progesterone receptor are detected in less than 50% of ovarian tumors.

The only effective treatment available for advanced prostate cancer is the withdrawal of androgens which are essential for the survival of prostate epithelial cells. Androgen ablation therapy causes a temporary reduction in tumor burden concomitant with a decrease in serum prostate-specific antigen (PSA). Unfortunately prostate cancer can eventually grow again in the absence of androgens (androgen-independent disease) (Huber *et al* 1987 *Scand J Urol Nephrol* 104, 33-39). Androgen-independent disease is biochemically characterized before the onset of symptoms by a rising titre of serum PSA (Miller *et al* 1992 *J. Urol* 147, 956-961). Once the disease becomes androgen-independent most patients succumb to their disease within two years.

The AR has distinct functional domains that include the carboxy-terminal ligand-binding domain (LBD), a DNA-binding domain (DBD) comprising two zinc finger motifs, and an N-terminus domain (NTD) that contains one or more transcriptional activation domains. Binding of androgen (ligand) to the LBD of the AR results in its

activation such that the receptor can effectively bind to its specific DNA consensus site, termed the androgen response element (ARE), on the promoter and enhancer regions of “normally” androgen regulated genes, such as PSA, to initiate transcription. The AR can be activated in the absence of androgen by stimulation of the cAMP-dependent protein kinase (PKA) pathway, with interleukin-6 (IL-6) and by various growth factors (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; and Ueda *et al* 2002 *B J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094). The mechanism of ligand-independent transformation of the AR has been shown to involve: 1) increased nuclear AR protein suggesting nuclear translocation; 2) increased AR/ARE complex formation; and 3) the AR-NTD (Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783; Ueda *et al* 2002 *A J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085; and Ueda *et al* 2002 *B J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094). The AR may be activated in the absence of testicular androgens by alternative signal transduction pathways in androgen-independent disease, which is consistent with the finding that nuclear AR protein is present in secondary prostate cancer tumors (Kim *et al* 2002 *Am. J. Pathol.* 160, 219-226; and van der Kwast *et al* 1991 *Inter. J. Cancer* 48, 189-193).

Available inhibitors of the AR include nonsteroidal antiandrogens such as bicalutamide (Casodex™), nilutamide, and flutamide and the steroidal antiandrogen, cyproterone acetate. These antiandrogens target the LBD of the AR and predominantly fail presumably due to poor affinity and mutations that lead to activation of the AR by these same antiandrogens (Taplin, M.E., Bubley, G.J., Kom Y.J., Small E.J., Upton M., Rajeshkumarn B., Balkm S.P., *Cancer Res.*, 59, 2511-2515 (1999)). These antiandrogens would also have no effect on the recently discovered AR splice variants that lack the ligand-binding domain (LBD) to result in a constitutively active receptor which promotes progression of androgen-independent prostate cancer (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).

Conventional therapy has concentrated on androgen-dependent activation of the AR through its C-terminal domain. Recent studies developing antagonists to the AR have concentrated on the C-terminus and specifically: 1) the allosteric pocket and AF-2 activity (Estébanez-Perpiñá *et al* 2007, *PNAS* 104, 16074-16079); 2) *in silico* "drug repurposing"

procedure for identification of nonsteroidal antagonists (Bisson *et al* 2007, *PNAS* 104, 11927 – 11932); and coactivator or corepressor interactions (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, 425-435).

The AR-NTD is also a target for drug development (e.g. WO 2000/001813), since the NTD plays a role in activation of the AR in the absence of androgens (Sadar, M.D. 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783; Sadar MD *et al* 1999 *Endocr Relat 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; Dehn *et al* 2006 *J Biol Chem.* 28, 27882-93; Gregory *et al* 2004 *J Biol Chem.* 279, 7119-30). The AR-NTD is important in hormonal progression of prostate cancer as shown by application of decoy molecules (Quayle *et al* 2007, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104,1331-1336).

While the crystal structure has been resolved for the AR C-terminus LBD, this has not been the case for the NTD due to its high flexibility and intrinsic disorder in solution (Reid *et al* 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 20079-20086) thereby hampering virtual docking drug discovery approaches.

SUMMARY

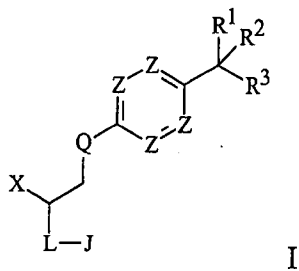
This invention is based in part on the fortuitous discovery that compounds described herein modulate androgen receptor (AR) activity. Specifically, compounds identified herein, show inhibition of AR N-Terminal Domain (NTD) transactivation, which may be useful for blocking *in vivo* tumor growth in the presence and absence of androgens. The discovery was particularly fortuitous because the initial screen of marine invertebrate extracts was testing for inhibition of AR NTD transactivation by at least 50% and some of the compounds identified in that initial screen were determined to have a structural resemblance to BADGE (Bisphenol A Diglycidic Ether). The resemblance to BADGE suggests that these compounds are most likely of industrial origin and were bioaccumulated by the sponge from the contaminated seawater. Accordingly, due to the known activities for Badge compounds, the present BADGE derivatives are very unlikely to have been screened in the assay under any other circumstances.

The compounds described herein may be used for *in vivo* or *in vitro* research uses (i.e. non-clinical) to investigate the mechanisms of orphan and nuclear receptors (including steroid receptors such as the androgen receptor). Furthermore, these compounds may be used individually or as part of a kit for *in vivo* or *in vitro* research to

investigate signal transduction pathways and/or the activation of orphan and nuclear receptors using recombinant proteins, cells maintained in culture, and/or animal models.

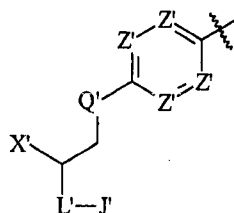
This invention is also based in part on the surprising discovery that the compounds described herein, may also be used to modulate the androgen receptor activity either *in vivo* or *in vitro* for both research and therapeutic uses. The compounds may be used in an effective amount so that androgen receptor activity may be modulated. The androgen receptor may be mammalian. Alternatively, the androgen receptor may be human. In particular, the compounds may be used to inhibit transactivation of the AR N-terminal domain (NTD). The compounds modulatory activity may be used in either an *in vivo* or an *in vitro* model for the study of at least one of the following indications: prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, hair loss, acne, hirsutism, ovarian cysts, polycystic ovary disease, precocious puberty, and age-related macular degeneration. Furthermore, the compounds modulatory activity may be used for the treatment of at least one of the following indications: prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, hair loss, acne, hirsutism, ovarian cysts, polycystic ovary disease, precocious puberty (testotoxicosis) and age-related macular degeneration. The indication for treatment may be prostate cancer. The prostate cancer may be androgen-independent prostate cancer. The prostate cancer may be androgen-dependent prostate cancer.

In accordance with one embodiment, there is provided a use of a compound having a structure of Formula I



wherein, J may be H or a moiety may be selected from TABLE 1; L may be O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG; X may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ^{'''}, G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂; Q may be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; each Z may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G; R¹ and R² may each independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic

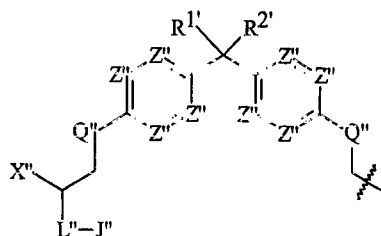
C₃-C₁₀ alkyl; each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₁₀ alkyl; R³ may be H, a branched, unbranched, substituted or



unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl, or

;

J' may be H or a moiety selected from TABLE 1; L' may be O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG; each Z' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G; Q' may be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; X' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, or



;

R^{1'} and R^{2'} may each independently be H, or a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl; each J'' and J''' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; L'' may be O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG; each Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G; Q'' may be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; and X'' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂; wherein an optional substituent if present may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂ wherein R may be an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl; for modulating androgen receptor (AR) activity. Alternatively, the use may be for the preparation of a medicament for modulating androgen receptor (AR).

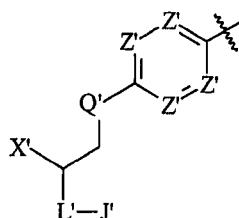
In accordance with another embodiment, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound having a structure of Formula I set out above and a pharmaceutically acceptable excipient.

In accordance with another embodiment, there is provided a method for modulating AR activity, the method comprising administering to a mammalian cell a compound having a structure of Formula I set out above.

The modulating of the androgen receptor (AR) activity may be in a mammalian cell. The modulating of the androgen receptor (AR) activity may be in a mammal. The mammal may be a human.

Alternatively, the administering may be to a mammal. The administering may be to a mammal in need thereof and in an effective amount for the treatment of at least one indication selected from the group consisting of: prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, hair loss, acne, hirsutism, ovarian cysts, polycystic ovary disease, precocious puberty, and age-related macular degeneration.

Each X, X' and X'' may independently be H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OT^{'''}, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂. Each Z, Z', and Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl or COH. R³ may be



Each Z, Z' and Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CNH₂, COSO₃H, or COPO₃H₂. Each Z, Z' and Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, or COH. Each Z, Z' and Z'' may independently be CH, CF, CCl, CBr, or Cl. Each Z, Z' and Z'' may independently be CH, CCl, or CBr. Each Z, Z', and Z'' may be CH.

Each of Q, Q' and Q'' may be G, O, CH₂, CHG, S, or NH. Each of Q, Q' and Q'' may be O, CH₂, S, or NH. Each of Q, Q' and Q'' may be O, CH₂, or NH. Each of Q, Q' and Q'' may be O, or CH₂. Each of Q, Q' and Q'' may be O. Each of Q, Q' and Q'' may be G, O, CHG, or NH. Each of Q, Q' and Q'' may be G, O, or CHG. Each of Q, Q' and Q'' may be G, or O.

Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_{10} alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_9 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_8 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_7 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_6 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_5 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_4 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_3 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_2 alkyl. Each R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may be H or CH_3 . Each R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may be CH_3 . Each R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may be H.

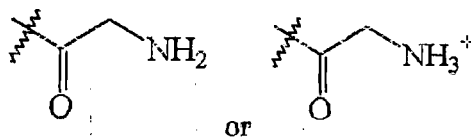
X may be H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBR_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2OJ''' , CH_3OCH_3 , $CH_3OCH_2CH_3$, G, CH_2OG , CH_2OGOG' , GOG' , $GOG'OG''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , or CH_2NG_2 . X may be H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBR_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2OJ''' , G, CH_2OG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , or CH_2NG_2 . X may be H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , CH_2OJ''' , CH_2OG , or CH_2OGOG' . X may be H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , CH_2OJ''' , or CH_2OG . X may be H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , or CH_2OJ''' . X may be H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , or CH_2I . X may be CH_3 , $CH_3OCH_2CH_3$, CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , CH_2OCH_3 , or $CH_2O(isopropyl)$. X may be CH_3 , CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , $CH_3OCH_2CH_3$, or CH_2OCH_3 . X may be CH_3 , CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , or CH_2OCH_3 . X may be CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , or $CH_2OCH_2CH_3$. X may be CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , or CH_2Br .

X' may be H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , CH_2OJ''' , CH_2OG , CH_2OGOG' , GOG' , $GOG'OG''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , or CH_2NG_2 . X' may be H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , CH_2OJ''' , CH_2OG , or CH_2OGOG' . X' may be CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2O(isopropyl)$, or $CH_2OC_2H_4OC_4H_9$. X' may be H, CH_3 ,

CH₃OCH₃, CH₃OCH₂CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, or CH₂I. X' may be CH₃, CH₃OCH₂CH₃, CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₂OCH₃, or CH₂O(isopropyl). X' may be CH₃, CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₃OCH₂CH₃, or CH₂OCH₃. X' may be CH₃, CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, or CH₂OCH₃. X' may be CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, or CH₂OCH₂CH₃. X' may be CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, or CH₂Br.

X'' may be H, CH₃, CH₃I, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂F, CH₂OJ''', CH₂OG or CH₂OGOG'. X''' may be CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropyl), or CH₂OC₂H₄OC₄H₉. X'' may be H, CH₃, CH₃OCH₃, CH₃OCH₂CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, or CH₂I. X'' may be CH₃, CH₃OCH₂CH₃, CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₂OCH₃, or CH₂O(isopropyl). X'' may be CH₃, CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₃OCH₂CH₃, or CH₂OCH₃. X'' may be CH₃, CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, or CH₂OCH₃. X'' may be CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, or CH₂OCH₂CH₃. X'' may be CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, or CH₂Br. X'' may be CH₂OCH₃ and X may be CH₂OCH₃.

Each J, J', J'', and J''', when present, may independently be H or an amino acid based moiety or a polyethylene glycol based moiety selected from TABLE 1. Alternatively, each J, J', J'', and J''', when present, may independently be H or an amino acid based moiety selected from TABLE 1. Each J, J', J'', and J''', when present, may independently be an amino acid based moiety or a polyethylene glycol based moiety selected from TABLE 1. Alternatively, each J, J', J'', and J''', when present, may independently be an amino acid based moiety selected from TABLE 1. Each J, J', J'', J''', when present, may be H. Each J, J', J'', and J''', when present may be



L, L' and L'', when present, may independently be O, S, NH or N⁺H₂. L, L' and L'', when present, may independently be O, S, or NH. L, L' and L'', when present, may independently be O, or S. Alternatively, L, L' and L'', when present, may be O.

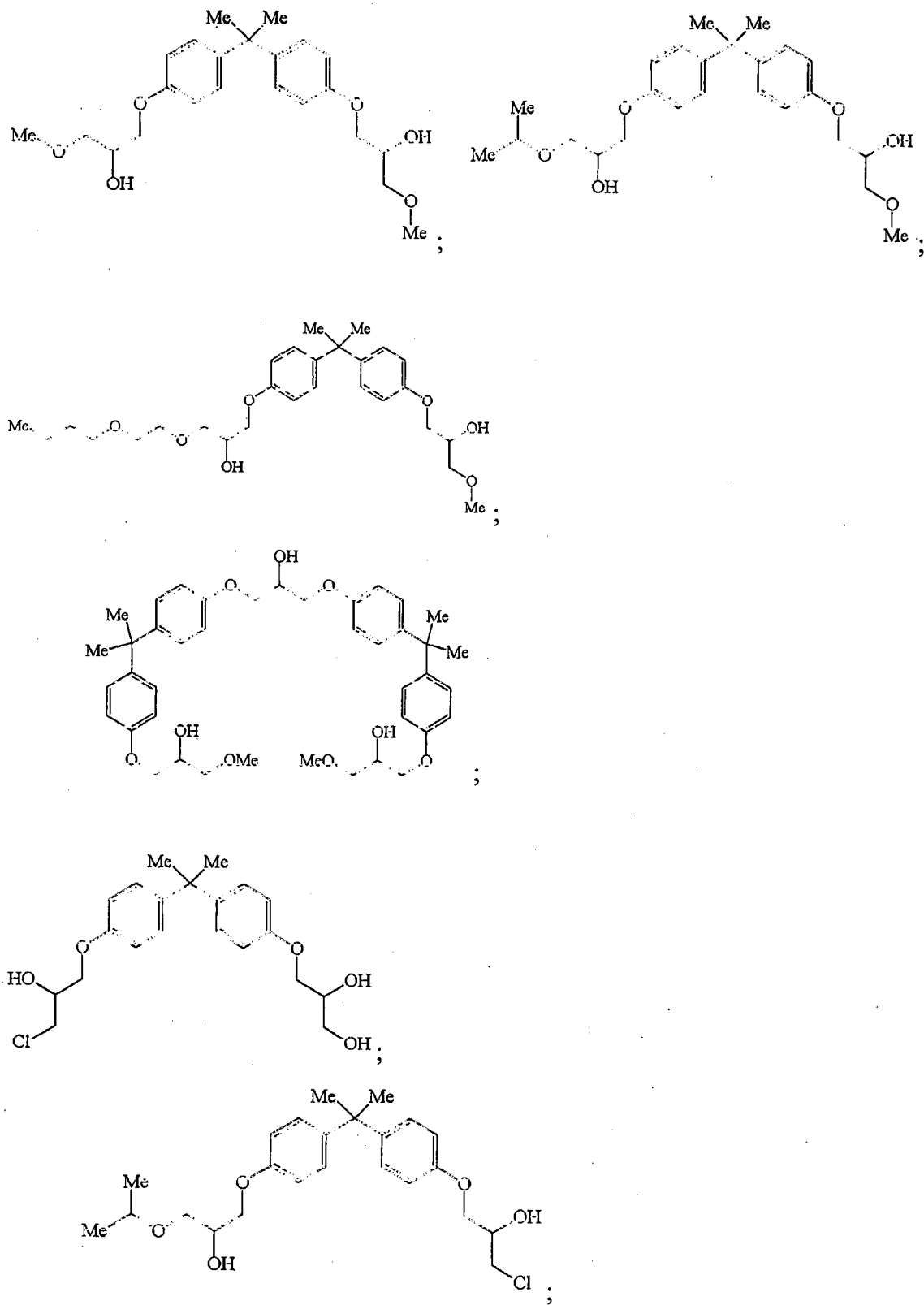
Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₁₀ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₁₀ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or saturated or unsaturated C₁-C₁₀ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a

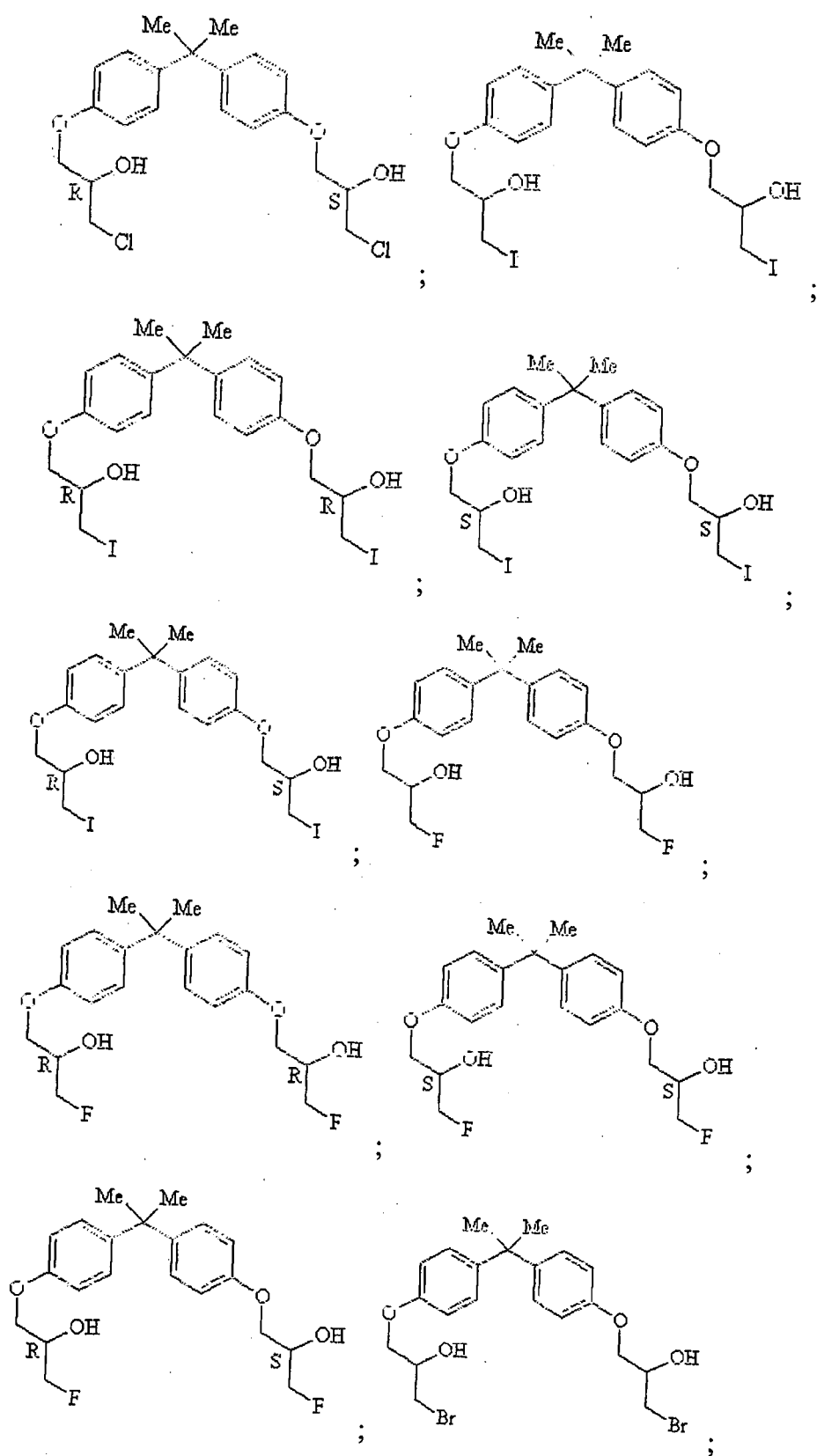
branched, unbranched, or aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₉ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₈ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₇ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₆ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₅ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₄ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₃ alkyl.

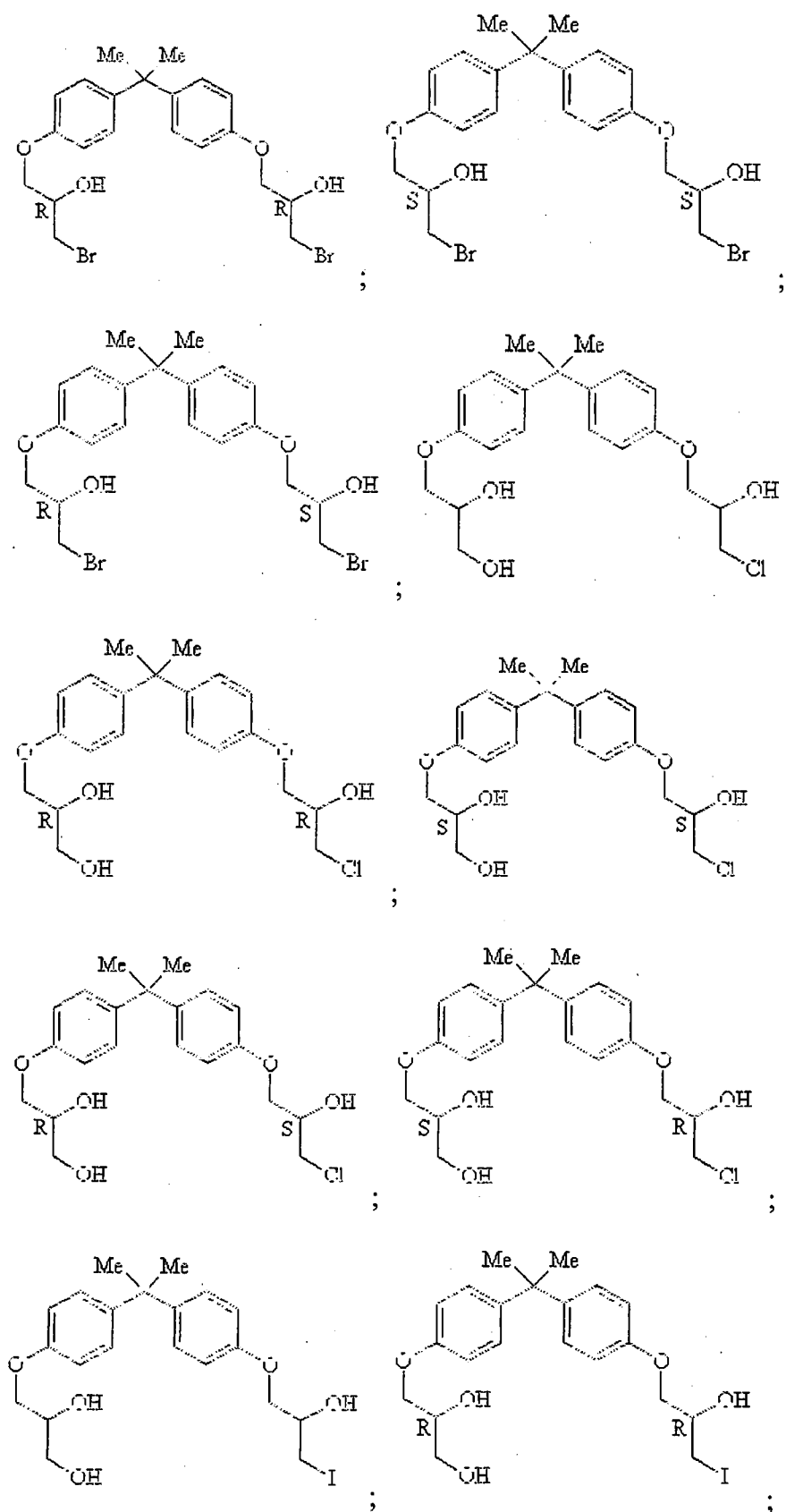
An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂. An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, SO₃H, SO₃R, SO₂R, and NO₂. An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, and NO₂. An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, and I. An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, OH, F, Cl, Br, and I. An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, OH, F, and Cl. R may be an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₉ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₈ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₇ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₆ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₅ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₄ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₃ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₂ alkyl. R may be an unsubstituted C₁ alkyl.

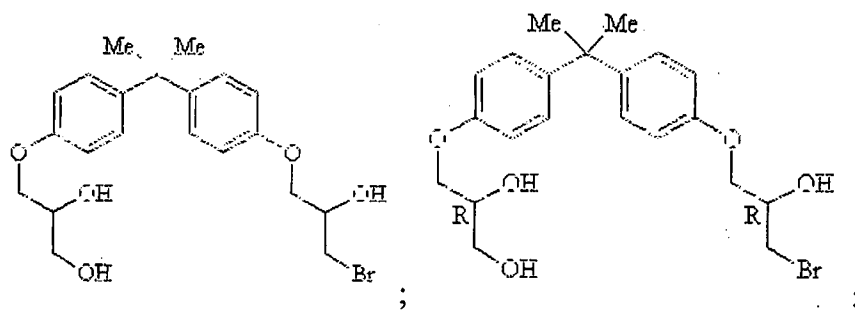
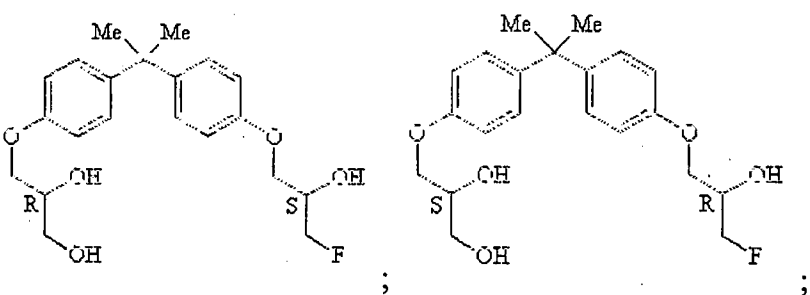
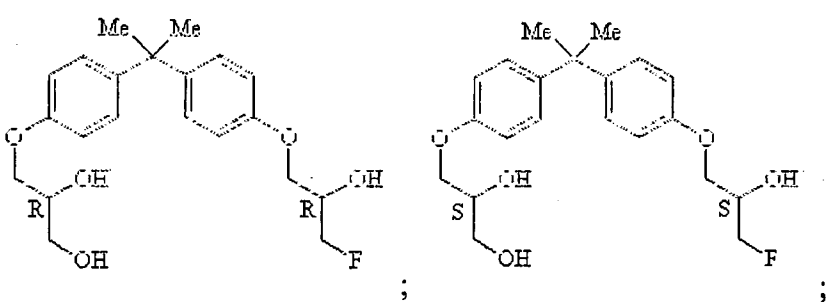
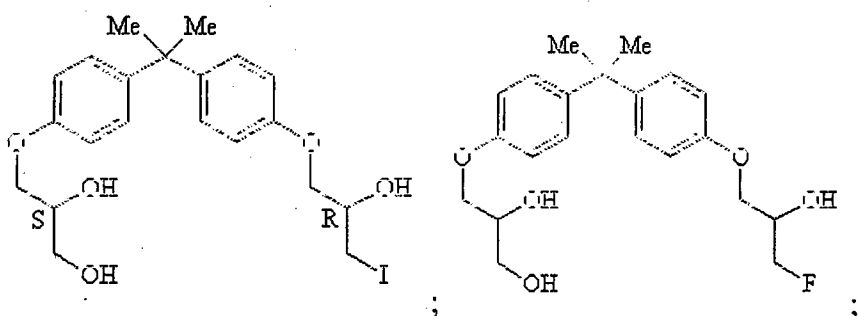
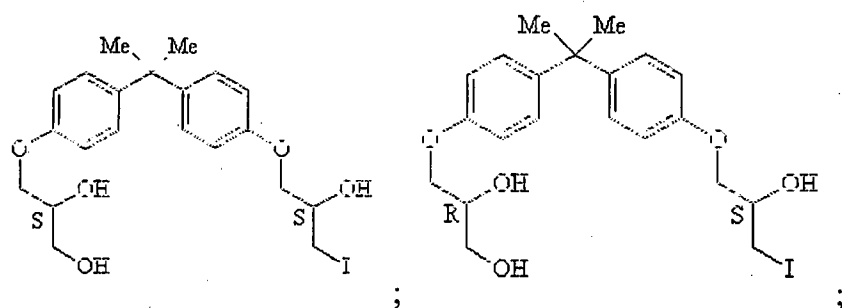
16

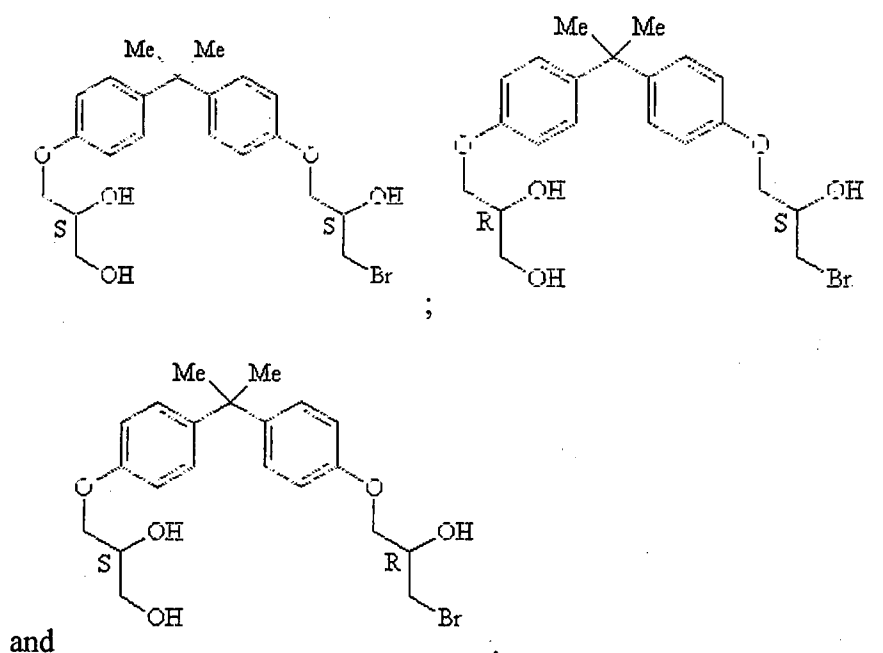
The compound may be selected from one or more of the following:







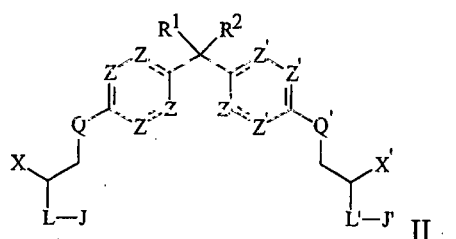




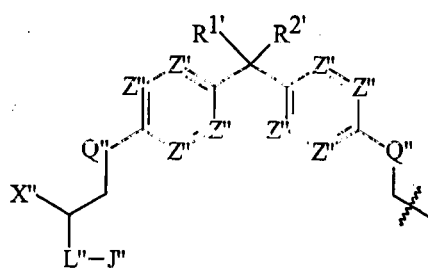
The compounds described herein are meant to include all racemic mixtures and all individual enantiomers or combinations thereof, whether or not they are represented herein. Alternatively, one or more of the OH groups on the above compounds may be substituted to replace the H with a moiety selected from TABLE 1.

The mammalian cell may be a human cell. The modulating AR activity may be for inhibiting AR N-terminal domain activity. The modulating AR activity may be for inhibiting AR N-terminal domain (NTD) activity. The modulating may be *in vivo*. The modulating AR activity may be for treatment of at least one indication selected from the group consisting of: prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, hair loss, acne, hirsutism, ovarian cysts, polycystic ovary disease, precocious puberty, and age-related macular degeneration. The indication may be prostate cancer. The prostate cancer may be androgen-independent prostate cancer. The prostate cancer may be androgen-dependent prostate cancer.

In accordance with another embodiment, there are provided compounds having structures represented by Formula II



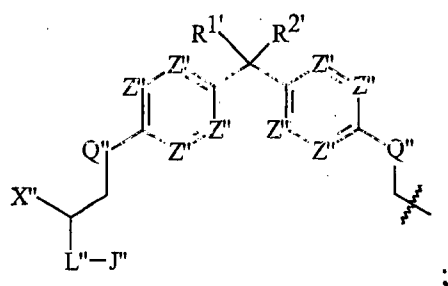
wherein each J and J' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; each L and L' may independently be O, S, NH, NG, N⁺H₂ or N⁺HG; each Q and Q' may independently be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; each Z and Z' may independently be N, CH, CF, CCl, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G; R¹ and R² may each independently be H; or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl; X may be CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂I, CH₂Br, CH₂F, or CH₂NG₂; X' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, or



R¹' and R²' may each independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl, or R¹' and R²' together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl; each J'' and J''' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; L'' may be O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG; each Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G; Q'' may be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; X'' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂; and each G, G', and G'' may independently be a branched or unbranched, non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₁₀ alkyl; wherein an optional substituent if present may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN,

SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂ wherein R may be an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl.

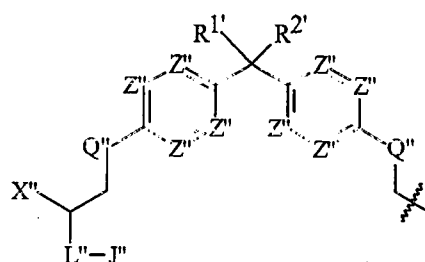
Alternatively, each J and J' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; each L and L' may independently be O, S, NH, NG, N⁺H₂ or N⁺HG; each Q and Q' may independently be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; each Z and Z' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂, CSG, CSOG, or CSO₂G; R¹ and R² may each independently be H; or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl; X may be CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂I, CH₂Br, or CH₂F; X' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, or



R¹ and R² may each independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl, or R¹ and R² together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl; each J'' and J''' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; L'' may be O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG; each Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂, CSG, CSOG, or CSO₂G; Q'' may be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; X'' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂; and each G, G', and G'' may independently be a branched or unbranched, non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₁₀ alkyl; wherein an optional substituent if present may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂ wherein R may be an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl.

Alternatively, wherein each J and J' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; each L and L' may independently be O, S, or NH; each Q and Q' may independently be O, CH₂, S, or NH; each Z and Z' may independently be N, CH, CF, CCl, Cl, COH, or CNH₂; R¹ and R² may each independently be H; or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl; X may be CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂I, CH₂Br, CH₂F, or CH₂NG₂; X' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂; R¹ and R² may each independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₅ alkyl, or R¹ and R² together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl; each J'' and J''' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; L'' may be O, S, or NH; each Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, Cl, COH, or CNH₂; Q'' may be O, CH₂, S, or NH; X'' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂OH, G, CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂I, CH₂Br, CH₂F, or CH₂NG₂ and each G, G', and G'' may independently be a branched or unbranched, non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₅ alkyl; wherein an optional substituent if present may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, CN, SH, SO₃H, and NO₂ wherein R may be an unsubstituted C₁-C₅ alkyl.

X' may be H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, or



X' may be H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂. X' may be H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', or GOG'OG''. X' may be H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, or CH₂OGOG'. X' may be H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂O(isopropyl),

CH_2OCH_3 , or $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. X' may be H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , $\text{CH}_2\text{O}(\text{isopropyl})$, CH_2OCH_3 , or $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. X' may be H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , or CH_2OCH_3 .

X'' may be H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, GOG' , $\text{GOG}'\text{OG}''$, $\text{CH}_2\text{O}(\text{isopropyl})$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , or CH_2NG_2 . X'' may be H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , $\text{CH}_2\text{O}(\text{isopropyl})$, CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, GOG' , or $\text{GOG}'\text{OG}''$. X'' may be H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , $\text{CH}_2\text{O}(\text{isopropyl})$, CH_2OCH_3 , or $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. X'' may be H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , or CH_2OCH_3 . X'' may be H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , or CH_2I .

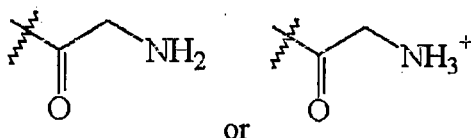
X may be CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, CH_2SG , CH_2I , CH_2Br , or CH_2F . X may be CH_2I , CH_2Br , CH_2F , CH_2OG , or $\text{CH}_2\text{OGOG}'$. X may be CH_2I , CH_2Br , CH_2F , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{O}(\text{isopropyl})$, or $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$. X may be CH_2I , CH_2Br , CH_2F , CH_2OCH_3 , or $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. X may be CH_2I , CH_2Br , CH_2F , or CH_2OCH_3 . X may be CH_2I , CH_2Br , or CH_2F .

Each Z , Z' and Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl or COH. Each Z , Z' and Z'' may independently be CH, CF, CCl, CBr, Cl or COH. Alternatively, each Z , Z' and Z'' may independently be CH, CF, CCl, CBr, or Cl. Each Z , Z' , and Z'' may be CH.

Each of Q, Q' and Q'' may be O.

Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_{10} alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_9 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_8 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_7 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_6 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_5 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_4 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_3 alkyl. Each of R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C_1 - C_2 alkyl. Each R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may be H or CH_3 . Each R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may be CH_3 . Each R^1 , $R^{1'}$, R^2 and $R^{2'}$ may be H.

Each J, J', J'', and J''', when present, may independently be H or an amino acid based moiety or a polyethylene glycol based moiety selected from TABLE 1. Alternatively, each J, J', J'', and J''', when present, may independently be H or an amino acid based moiety selected from TABLE 1. Each J, J', J'', and J''', when present, may independently be an amino acid based moiety or a polyethylene glycol based moiety selected from TABLE 1. Alternatively, each J, J', J'', and J''', when present, may independently be an amino acid based moiety selected from TABLE 1. Each J, J', J'', J''', when present, may be H. Each J, J', J'', and J''', when present may be



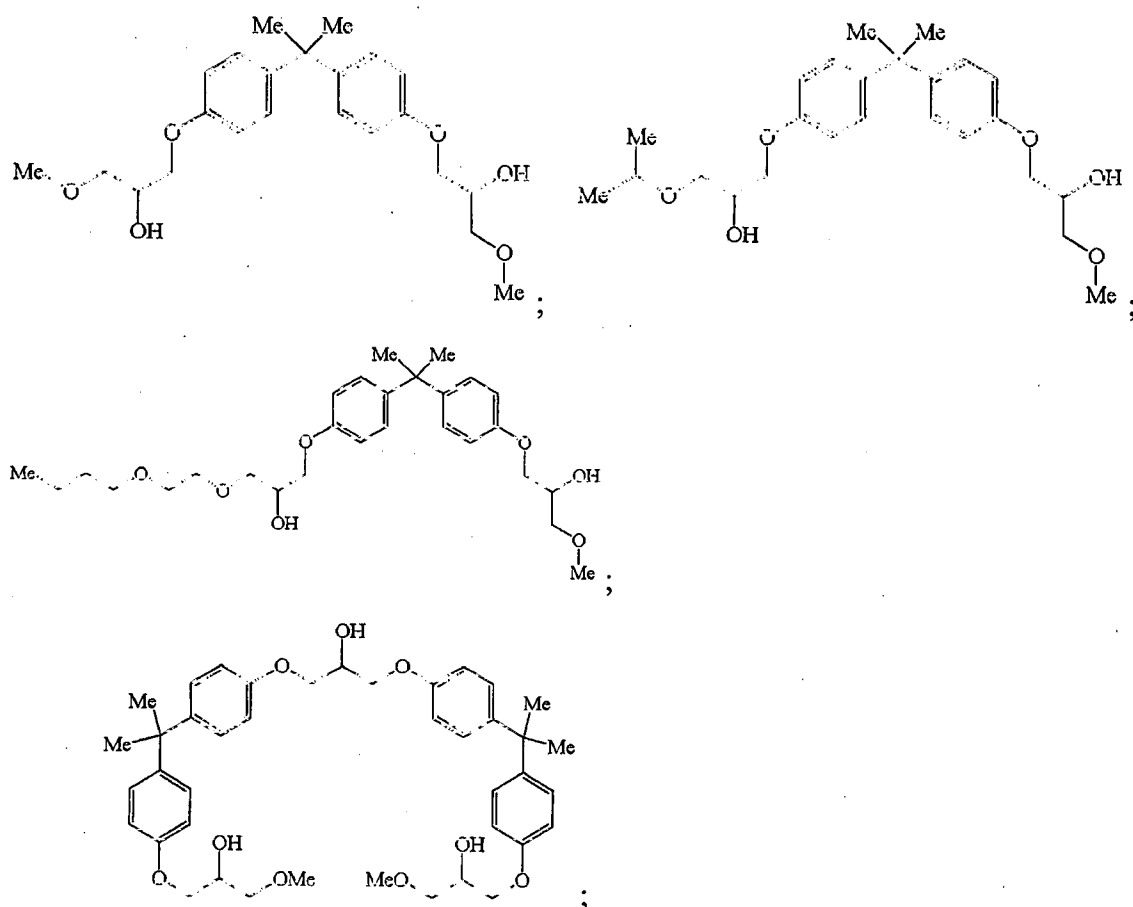
Each L, L', and L'', when present, may independently be O, NH or N⁺H₂. Each L, L', and L'', when present, may be O or S. Alternatively, each L, L', and L'', when present, may be O.

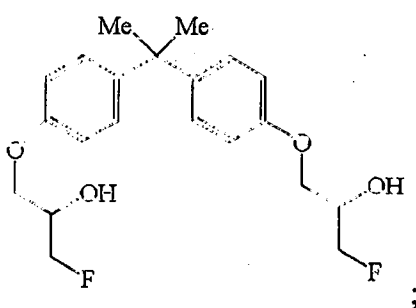
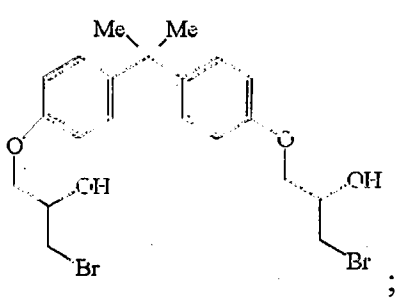
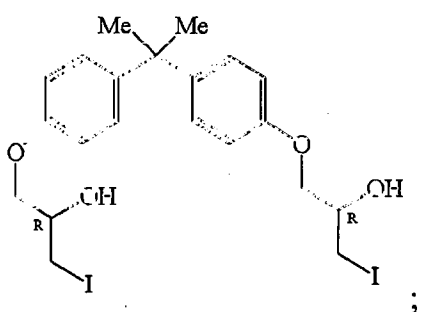
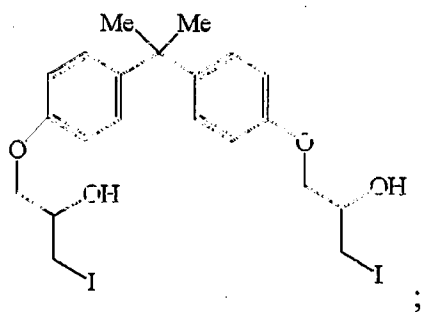
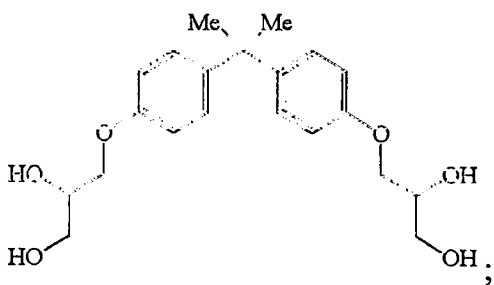
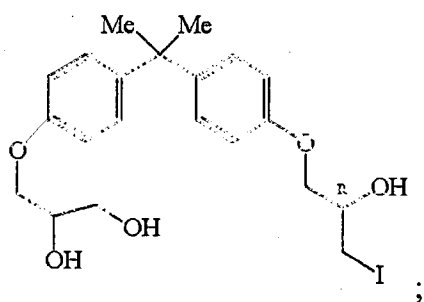
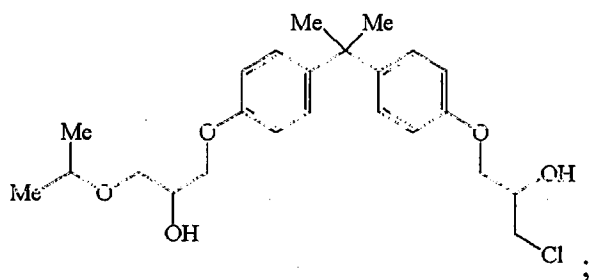
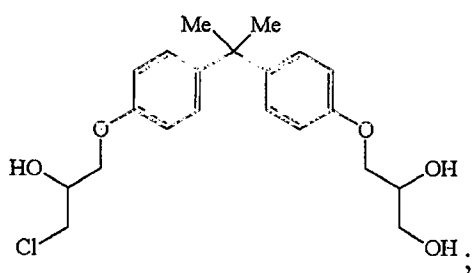
Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₁₀ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₁₀ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or saturated C₁-C₁₀ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₉ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₈ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₇ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₆ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₅ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₄ alkyl. Each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₃ alkyl.

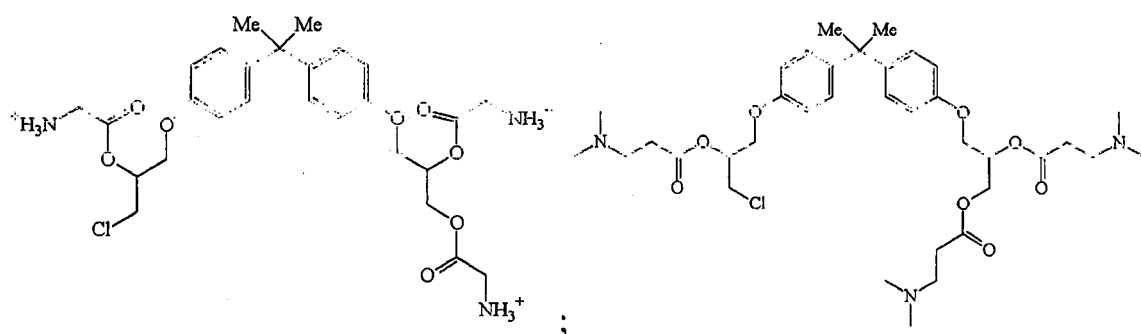
An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H,

SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂. An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, SO₃H, SO₃R, SO₂R, and NO₂. An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, and NO₂. An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, and I. An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, OH, F, Cl, Br, and I. An optional substituent, if present, may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, OH, F, and Cl. R may be an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₉ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₈ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₇ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₆ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₅ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₄ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₃ alkyl. R may be an unsubstituted C₁-C₂ alkyl. R may be an unsubstituted C₁ alkyl.

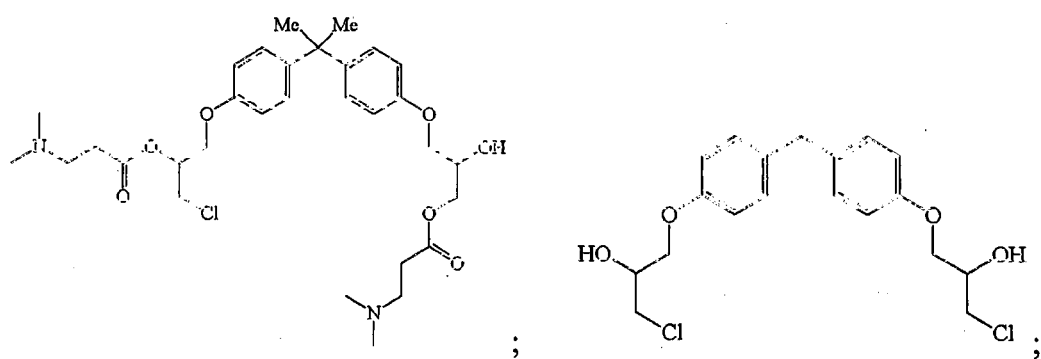
The compound may be selected from one or more of the following:





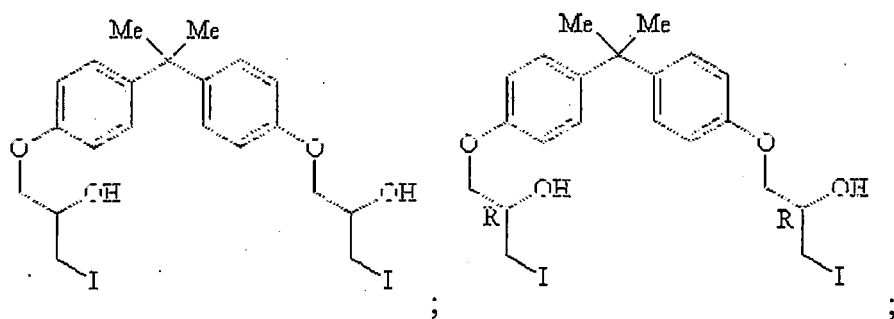


;



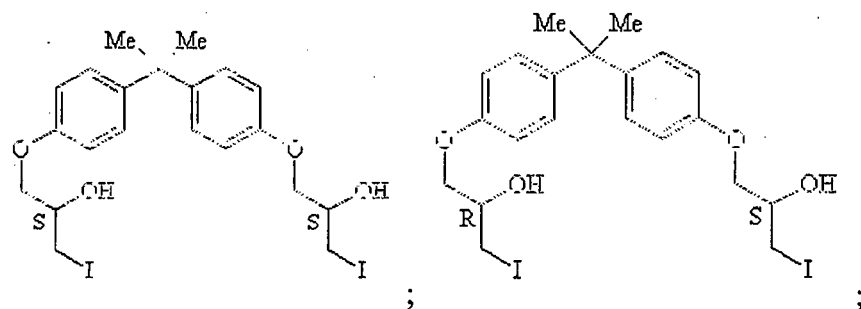
;

;



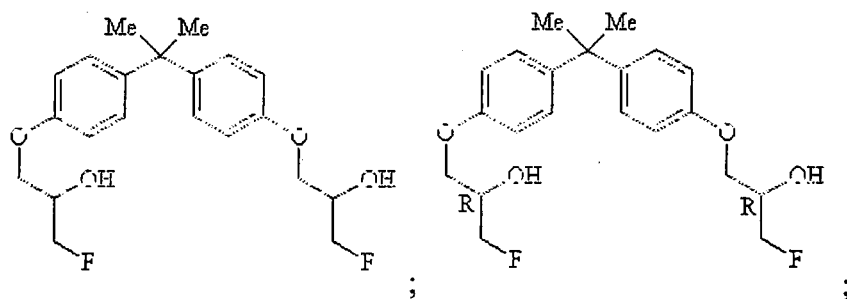
;

;



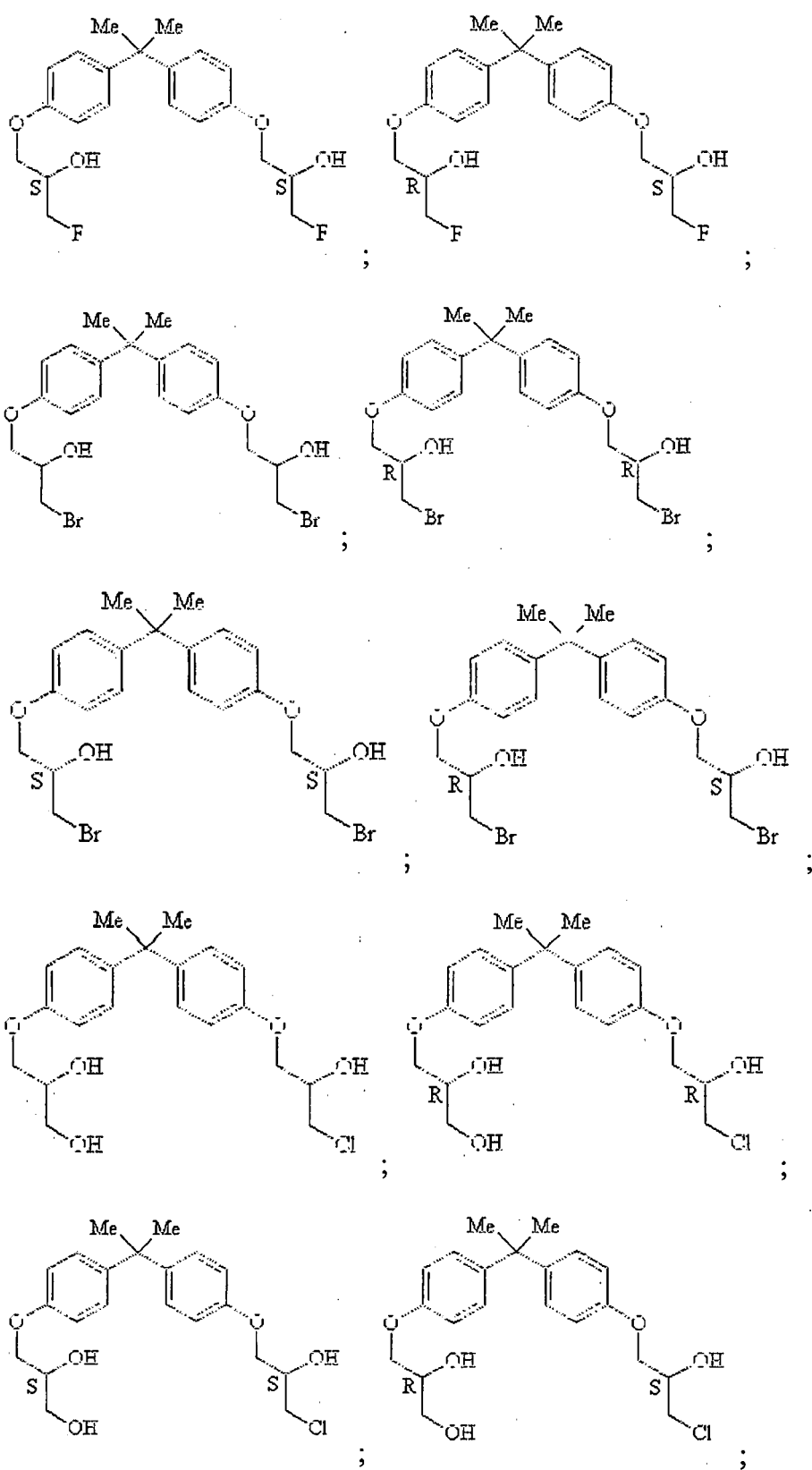
;

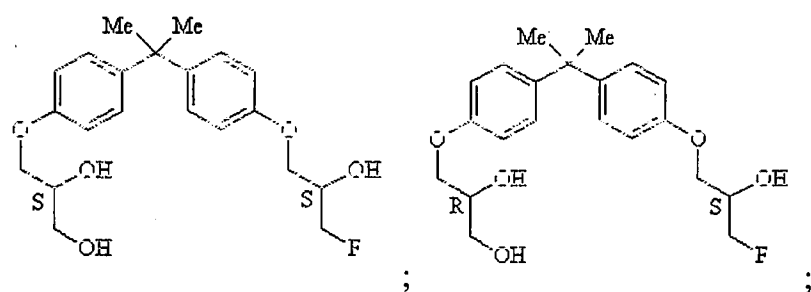
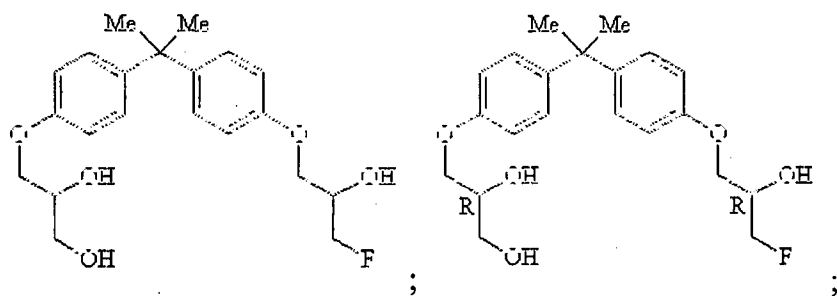
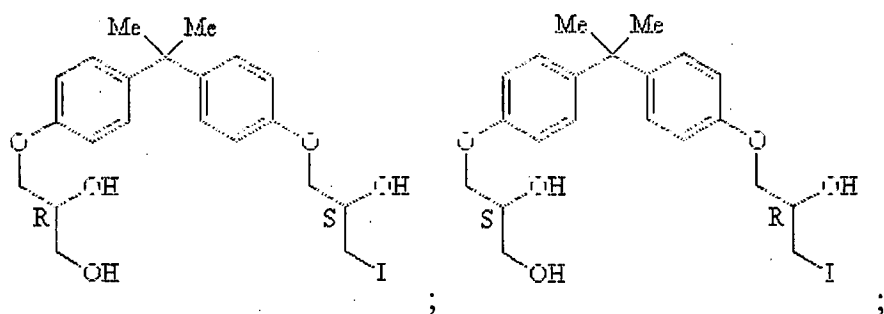
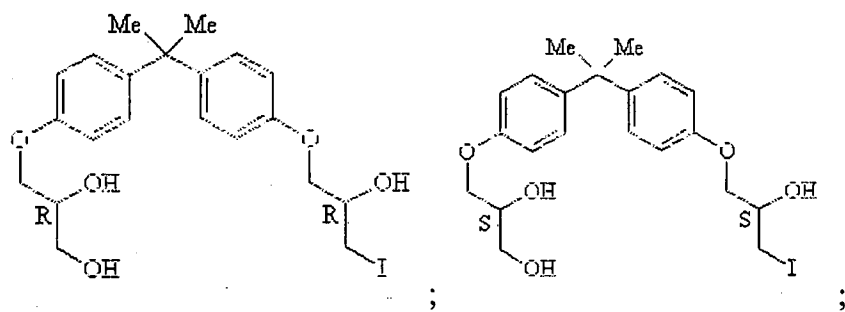
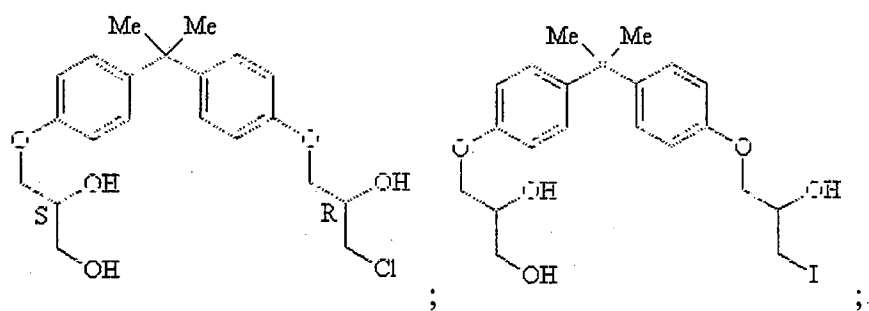
;

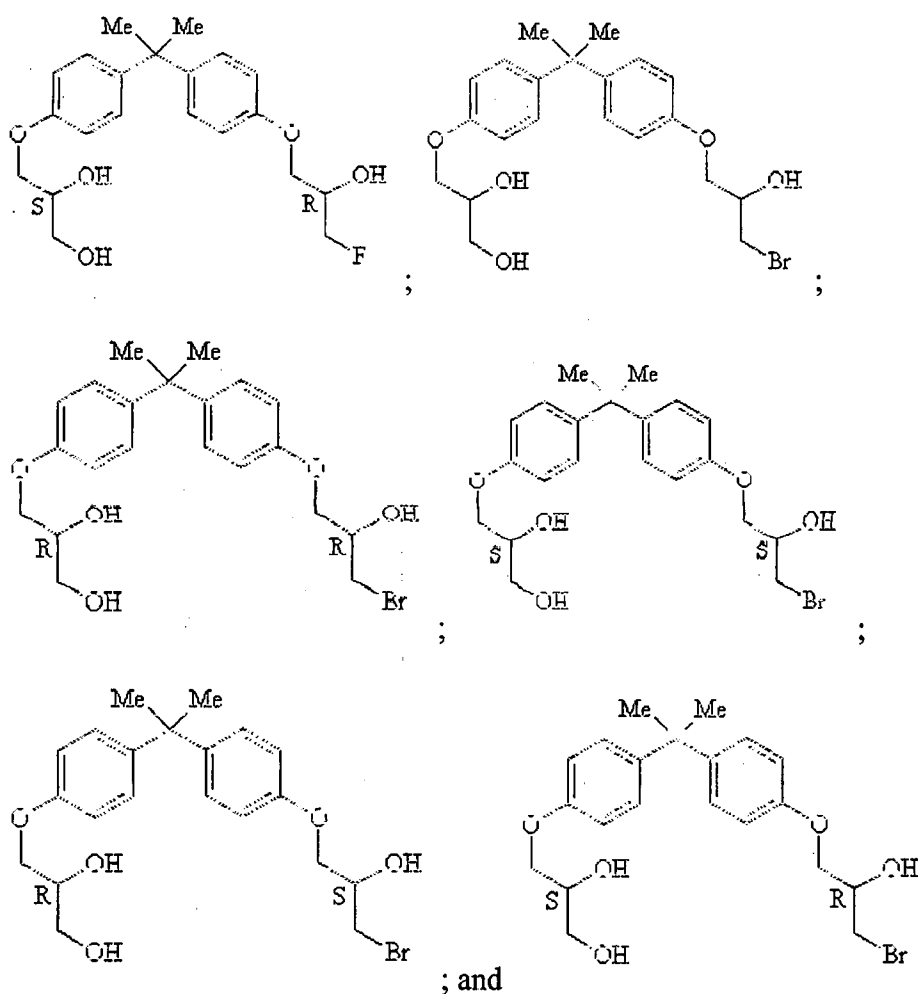


;

;

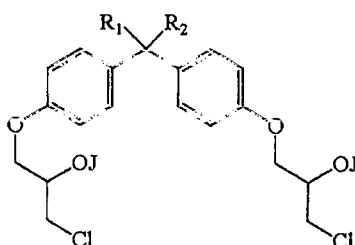






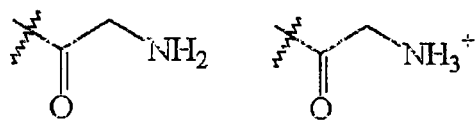
The compounds described herein are meant to include all racemic mixtures and all individual enantiomers or combinations thereof, whether or not they are represented herein. Alternatively, one or more of the OH groups may be substituted to replace the H with a moiety selected from TABLE 1.

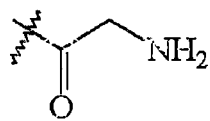
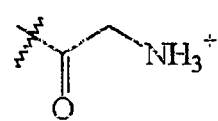
In accordance with another embodiment, there is provided a compound having the formula:



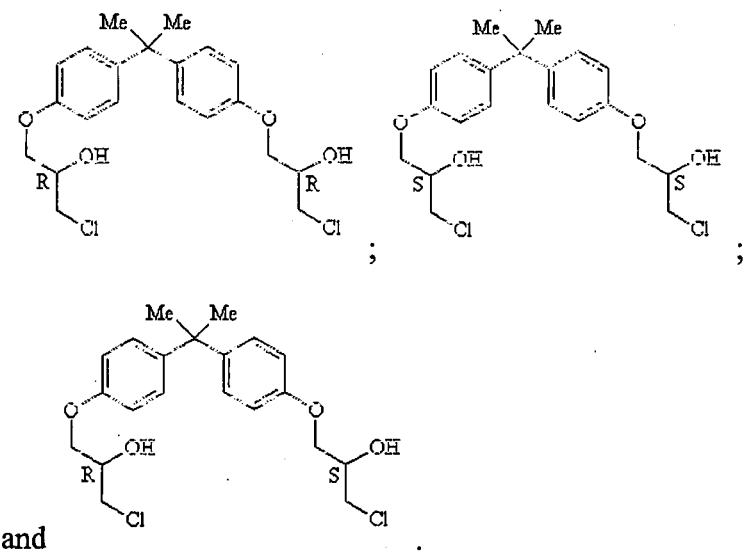
wherein, J may be a moiety selected from TABLE 1; R^1 and R^2 may each independently be H, or a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C_3 - C_{10} alkyl; and wherein an optional substituent if present may be selected from the group

consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₂H, SO₂R, SO₂R, OSO₂R, and NO₂ wherein R may be an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl.



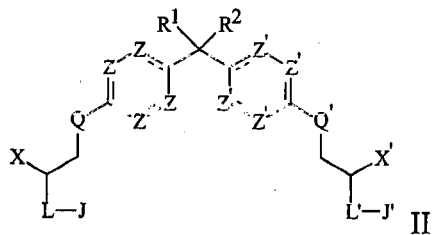
Alternatively, J may be  or ; and R¹ and R² may each be selected from H and CH₃.

In accordance with another embodiment, there is provided a compound having one or more of the structures:



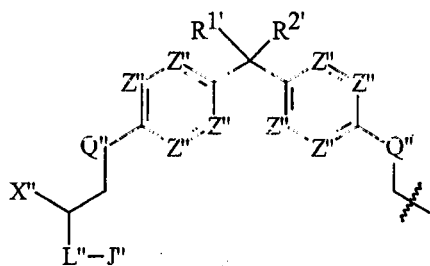
Alternatively, one or more of the OH groups of the above compounds may be substituted to replace the H with a moiety selected from TABLE 1.

In accordance with another embodiment, there are provided compounds having structures represented by Formula II



wherein each J and J' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; each L and L' may independently be O, S, NH, NG, N⁺H₂ or N⁺HG; each Q and Q' may independently be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; each Z and Z' may independently be N, CH, CF, CCl, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₂H, COPO₂H₂;

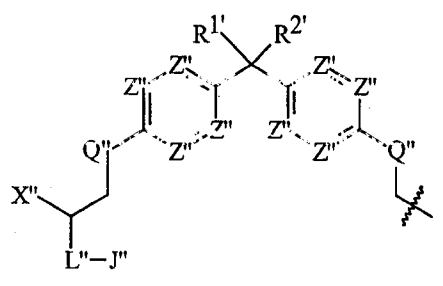
CSG, CSOG, or CSO₂G; R¹ and R² may each independently be H; or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₂-C₁₀ alkyl or a substituted C₁ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl; X may be CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂Cl, CH₂I, CH₂Br, CH₂F, or CH₂NG₂; X' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, or



R¹ and R² may each independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl, or R¹ and R² together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl; each J'' and J''' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; L'' may be O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG; each Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G; Q'' may be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; X'' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂; and each G, G', and G'' may independently be a branched or unbranched, non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₁₀ alkyl; wherein an optional substituent if present may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂ wherein R may be an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl.

Alternatively, each J and J' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; each L and L' may independently be O, S, NH, NG, N⁺H₂ or N⁺HG; each Q and Q' may independently be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; each Z and Z' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G; R¹ and R² may each independently be H; or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀

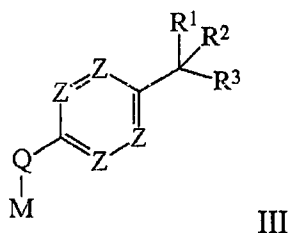
alkyl; X may be CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , CH_2I , CH_2Br , or CH_2F ; X' may be H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, GOG' , $\text{GOG}'\text{OG}''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , CH_2NG_2 , or



$\text{R}^{1'}$ and $\text{R}^{2'}$ may each independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, or $\text{R}^{1'}$ and $\text{R}^{2'}$ together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ alkyl; each J'' and J''' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; L'' may be O, S, NH, NG, N^+H_2 , or N^+HG ; each Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , CNHG , CNG_2 , COSO_3H , COPO_3H_2 ; CSG, CSOG, or CSO_2G ; Q'' may be G, O, CH_2 , CHG, CG_2 , S, NH or NG; X'' may be H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, G, CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, GOG' , $\text{GOG}'\text{OG}''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , or CH_2NG_2 ; and each G, G', and G'' may independently be a branched or unbranched, non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl; wherein an optional substituent if present may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''' , COOH , R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2 , NHR, NR_2 , CN, SH, SR, SO_3H , SO_3R , SO_2R , OSO_3R , and NO_2 wherein R may be an unsubstituted $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl.

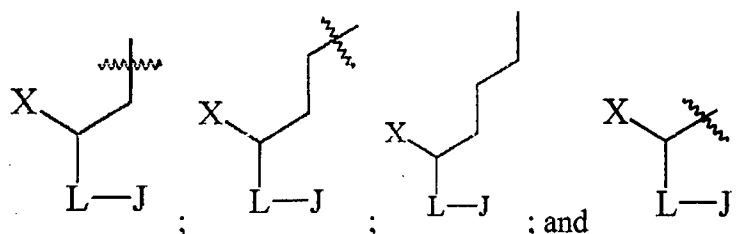
In accordance with another embodiment, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of the above compounds and a pharmaceutically acceptable excipient.

In accordance with a further embodiment, there is provided a method of screening for androgen receptor modulating compounds, wherein the compounds screened are selected from compounds having the Formula III:



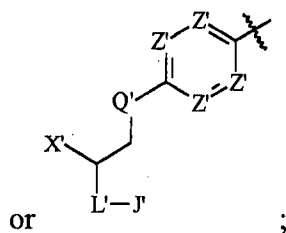
wherein, Q may be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; each Z may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G; R¹ and R² may each independently be H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₂-C₁₀ alkyl; each G, G' and G'' may independently be a branched, unbranched, or aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₁₀ alkyl;

M may be selected from the following:

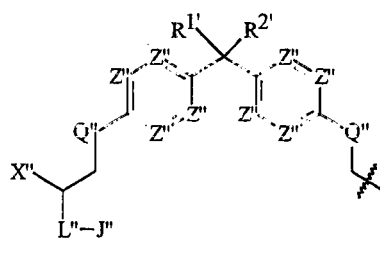


wherein J may be H or a moiety may be selected from TABLE 1; L may be O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG; X may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂;

R³ may be H, a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl,



J' may be H or a moiety selected from TABLE 1; L' may be O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG; each Z' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G; Q' may be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; X' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, or



$R^{1'}$ and $R^{2'}$ may each independently be H, or a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C_3 - C_{10} alkyl; each J'' and J''' may independently be H or a moiety selected from TABLE 1; L'' may be O, S, NH, NG, N^+H_2 , or N^+HG ; each Z'' may independently be N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G; Q'' may be G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; and X'' may be H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂; wherein an optional substituent if present may be selected from the group consisting of: oxo (i.e. =O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂ wherein R may be an unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- Figure 1** shows that extract PNG 01-185 blocked induction of PSA-luciferase (PSA-luc) activity by forskolin (FSK, 50 μ M) and R1881 (1 nM).
- Figure 2** is a flowchart showing the fractionation of PNG 01-185 compounds to identify PNG 01-185-17-9.
- Figure 3** shows the effects of fractions of PNG 01-185-17 on ARR3-luciferase (ARR3-luc) activity. Fractions 17-3 and 17-8 caused a 50% inhibition of ARR3-luc activity.
- Figure 4** shows that the PNG01-185-17-8 fraction inhibited AR-NTDGal4-luc activity.
- Figure 5** Structural derivative, PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) of PNG01-185-17-8 blocked FSK (50 μ M) (left) and interleukin-6 (IL-6, 50 ng/ml) (right) induced transactivation of the AR NTD while the antiandrogen bicalutamide (BIC 10 μ M) had no effect.

- Figure 6** 185-9-2 (5 μ g/ml) inhibited AR transcriptional activity in response to ligand as measured using the PSA(6.1kb)-luciferase reporter gene construct that contains numerous well-characterized and functional androgen response elements (AREs). Bicalutamide (BIC, 10 μ M) was included as a positive control. 185-9-2 does NOT inhibit the activity of progesterone response element (PRE)-luciferase reporter or glucocorticoid response element (GRE)-luciferase reporter in LNCaP cells that were transfected with expression vectors for progesterone receptor (PR) and glucocorticoid receptor (GR) and their relevant reporter gene constructs (PRE-luc or GRE-luc) and exposed to their respective steroid (10nM, black bars). White bars represent no steroid (ethanol control).
- Figure 7** PNG01-185-17-9-2 (185-9-2, 5 μ g/ml) inhibited endogenous PSA gene expression (PSA mRNA) induced by R1881 (1 nM) as measured by QRT-PCR. Levels of PSA mRNA were normalized to levels of GADPH mRNA. MNE is the mean normalized expression.
- Figure 8** **A.** ChIP analysis measuring recruitment of AR to the PSA-ARE in the enhancer region in LNCaP cells treated for 0, 3 hr, 16 hr with DHT with or without 185-9-2 (B2, 10 μ g/ml). **B.** Levels of AR protein were not decreased in whole cell extracts from cells treated for 3 or 16 hours with 185-9-2 (B2). Western blot analysis of levels of AR using an antibody to the androgen receptor. Levels of b-actin protein are included as a loading control.
- Figure 9** AR in whole cell lysates from LNCaP cells maintained *in vitro* for 48 hrs with 185-9-2 (B2) in the presence or absence of DHT. Results are from 3 separate experiments.
- Figure 10** **A.** Western blot analyses of levels of AR protein in cytosol or nucleus in LNCaP cells pretreated for 1 hr with 185-9-2 (B2) or DMSO (control) prior to 15, 30, 60, or 120 minutes of treatment with 10 nM DHT. **B.** Fluorescence microscopy of LNCaP cells transfected with AR-GFP pretreated for 1 hr with 185-9-2 (B2) or DMSO (control) prior to addition of 10 nM DHT and incubated an additional 2 hrs.

- Figure 11** N/C interaction. CV1 cells were transfected with VP16-ARTAD, Gal4-ARLBD, and the Gal4-luciferase reporter and treated with R1881 plus or minus 185-9-2 (10 µg/ml) or bicalutamide (BIC, 10 µM) for 24 hr.
- Figure 12** PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) blocked androgen-dependent proliferation of LNCaP cells. LNCaP cells treated with bicalutamide (BIC, 10 µM) or 185-9-2 (5 µg/ml) for 1 hr before the addition of R1881 (0.1 nM). Cells were harvested and measured for BrdU incorporation after 4 days of treatment with androgen. $p=0.0001$ between 185-9-2 plus R1881 and only R1881-treated.
- Figure 13** PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) does NOT block proliferation of PC3 cells ($p<0.05$, t-test). Cells were treated with vehicle (DMSO) or 185-9-2 (5 µg/ml) for 3 days before harvesting and measurement of BrdU incorporation. Bars represent the mean $\pm$ SEM ($n=3$ separate experiments with 5 replicates per experiment).
- Figure 14** A. Photographs of a representative harvested LNCaP xenografts from day 25 after the 1st intratumorial (I.T.) injection of either DMSO (vehicle) or 185-9-2 in castrated animals. The black bar represents 10 mm. B. Time course showing LNCaP xenograft volume over for the duration of the experiment. 185-9-2 reduced the size of the tumors ($n=10$) while DMSO-treated tumors continued to grow ($n=9$). Tumor volume at the first injection was set to 100%. Solid line represents DMSO-treated and dashed line represents 185-9-2-treated animals. C. 185-9-2 did not reduce body weight. Body weight measured at day 0 and at the end of the experiment at day 25 in mice bearing LNCaP xenografts receiving vehicle or small molecule.
- Figure 15** A. Time course comparing intravenous (I.V.) injection of 185-9-2 (B2) versus intratumorial (I.T.) injection of 185-9-2 and BADGE.2HCl (B3, I.T. injection of 20 mg/kg body weight every 5 days, $n=3$ for each group) on LNCaP xenograft volume over for the duration of the experiments. 185-9-2 (B2) and BADGE.2HCl (B3) reduced the size of the tumors while DMSO-treated tumors continued to grow. Tumor volume at the first injection was set to 100%. B. Photographs of a representative harvested LNCaP xenografts from animals injected intravenously with control (DMSO vehicle) or 185-9-2 (50 mg/kg body weight every other day) in castrated

animals 2 days after the last injection. The black bar represents 10 mm. Staining of sections of the shown tumor with TUNEL as an indication of apoptosis, or Ki67 as a marker of proliferation. C. Intravenous injection (I.V.) of 185-9-2 did not reduce body weight.

Figure 16 Histology of major organs harvested from animals injected I.V. (see Figure 15) with 185-9-2 (50 mg/kg body weight) every other day for a total of 5 injections. Xenografts were harvested 2 days after the last I.V. injection and stained with H&E. DMSO is the vehicle control that was also administered by I.V.

Figure 17 *In vivo*, 185-9-2 does not reduce levels of AR protein. A. Xenografts were harvested from animals injected I.V. with 185-9-2 or DMSO (see Figure 15) and sections were stained for AR using a monoclonal antibody to the NTD. B. Western blot analyses of levels of AR protein in whole cell lysates prepared from xenografts harvested at day 25 from animals injected I.T. with 185-9-2 (see Figure 14). Lane 1 and 2 are xenografts from 2 different animals treated with DMSO (Control 1 and 2). Lane 3 and 4 are xenografts from 2 different animals treated with 185-9-2 (B2-1 and B2-2). Blots were also stained for cytokeratin 18, a marker of epithelial cells.

Figure 18 illustrates that 185-9-2 decreased levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in LNCaP xenografts harvested at day 25 from castrated hosts. VEGF is an important growth factor involved in angiogenesis. The left column shows staining of a xenograft treated with vehicle control.

Figure 19 A. Photographs of a representative harvested PC3 xenografts from day 25 after the 1st intratumorial (I.T.) injection of either DMSO (vehicle) or 185-9-2 (20 mg/kg body weight) in non-castrated animals. The black bar represents 10 mm. B. PNG01-185-017-9-2 had a small effect on PC3 tumor growth but did not reduce tumor burden. Time course showing PC3 xenograft volume over for the duration of the experiment. Tumor volume at the first injection was set to 100%. Solid line represents DMSO-treated and dashed line represents 185-9-2-treated animals. C. 185-9-2 did not reduce body weight. Body weight measured at day 0 and at the end of the

experiment at day 25 in mice bearing PC3 xenografts receiving vehicle or small molecule.

Figure 20 Glycine ester of the BADGE.HCL.H₂O (A) was tested in LNCaP cells transfected with an expression vector for the Gal4DBD-AR₁₋₅₅₈ chimera protein with a reporter gene containing the Gal4-binding site as cis-acting elements (p5xGal4UAS-TATA-luciferase) (B). The glycine ester, Gly-B2-HCl of 185-9-2 (25µM) blocked IL-6 (50ng/ml) induced transactivation of the AR NTD.

DETAILED DESCRIPTION

As used herein, the phrase “C_x-C_y alkyl” is used as it is normally understood to a person of skill in the art and often refers to a chemical entity that has a carbon skeleton or main carbon chain comprising a number from x to y (with all individual integers within the range included, including integers x and y) of carbon atoms. For example a “C₁-C₁₀ alkyl” is a chemical entity that has 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbon atom(s) in its carbon skeleton or main chain.

As used herein, the term “cyclic C_x-C_y alkyl” is used as it is normally understood to a person of skill in the art and often refers to a compound or a chemical entity in which at least a portion of the carbon skeleton or main chain of the chemical entity is bonded in such a way so as to form a ‘loop’, circle or ring of atoms that are bonded together. The atoms do not have to all be directly bonded to each other, but rather may be directly bonded to as few as two other atoms in the ‘loop’. Non-limiting examples of cyclic alkyls include benzene, toluene, cyclopentane, bisphenol and 1-chloro-3-ethylcyclohexane.

As used herein, the term “branched” is used as it is normally understood to a person of skill in the art and often refers to a chemical entity that comprises a skeleton or main chain that splits off into more than one contiguous chain. The portions of the skeleton or main chain that split off in more than one direction may be linear, cyclic or any combination thereof. Non-limiting examples of a branched alkyl are tert-butyl and isopropyl.

As used herein, the term “unbranched” is used as it is normally understood to a person of skill in the art and often refers to a chemical entity that comprises a skeleton or main chain that does not split off into more than one contiguous chain. Non-limiting examples of unbranched alkyls are methyl, ethyl, n-propyl, and n-butyl.

As used herein, the term "substituted" is used as it is normally understood to a person of skill in the art and often refers to a chemical entity that has one chemical group replaced with a different chemical group that contains one or more heteroatoms. Unless otherwise specified, a substituted alkyl is an alkyl in which one or more hydrogen atom(s) is/are replaced with one or more atom(s) that is/are not hydrogen(s). For example, chloromethyl is a non-limiting example of a substituted alkyl, more particularly an example of a substituted methyl. Aminoethyl is another non-limiting example of a substituted alkyl, more particularly it is a substituted ethyl.

As used herein, the term "unsubstituted" is used as it is normally understood to a person of skill in the art and often refers to a chemical entity that is a hydrocarbon and/or does not contain a heteroatom. Non-limiting examples of unsubstituted alkyls include methyl, ethyl, tert-butyl, and pentyl.

As used herein, the term "saturated" when referring to a chemical entity is used as it is normally understood to a person of skill in the art and often refers to a chemical entity that comprises only single bonds. Non-limiting examples of saturated chemical entities include ethane, tert-butyl, and N^+H_3 .

As used herein, C_1 - C_{10} alkyl may include, for example, and without limitation, saturated C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl and C_2 - C_{10} alkynyl. Non-limiting examples of saturated C_1 - C_{10} alkyl may include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, sec-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, i-pentyl, sec-pentyl, t-pentyl, n-hexyl, i-hexyl, 1,2-dimethylpropyl, 2-ethylpropyl, 1-methyl-2-ethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,1,2-triethylpropyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, sec-hexyl, t-hexyl, n-heptyl, i-heptyl, sec-heptyl, t-heptyl, n-octyl, i-octyl, sec-octyl, t-octyl, n-nonyl, i-nonyl, sec-nonyl, t-nonyl, n-decyl, i-decyl, sec-decyl and t-decyl. Non-limiting examples of C_2 - C_{10} alkenyl may include vinyl, allyl, isopropenyl, 1-propene-2-yl, 1-butene-1-yl, 1-butene-2-yl, 1-butene-3-yl, 2-butene-1-yl, 2-butene-2-yl, octenyl and decenyl. Non-limiting examples of C_2 - C_{10} alkynyl may include ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl and decynyl. Saturated C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl or C_2 - C_{10} alkynyl may be, for example, and without limitation, interrupted by one or more heteroatoms which are independently nitrogen, sulfur or oxygen.

As used herein, cyclic C_3 - C_{10} alkyl may include, for example, and without limitation, saturated C_3 - C_{10} cycloalkyl, C_3 - C_{10} cycloalkenyl, C_3 - C_{10} cycloalkynyl, C_6 - C_{10}

aryl, C₆₋₉ aryl-C₁₋₄ alkyl, C₆₋₈ aryl-C₂₋₄ alkenyl, C₆₋₈ aryl-C₂₋₄ alkynyl, a 4- to 10-membered non-aromatic heterocyclic group containing one or more heteroatoms which are independently nitrogen, sulfur or oxygen, and a 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group containing one or more heteroatoms which are independently nitrogen, sulfur or oxygen. Non-limiting examples of the saturated C₃-C₁₀ cycloalkyl group may include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl and cyclodecyl. Non-limiting examples of the C₃-C₁₀ cycloalkenyl group may include cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclononanenyl and cyclodecanenyl. Non-limiting examples of the C₆-C₁₀ aryl group may include phenyl (Ph), pentalenyl, indenyl, naphthyl, and azulenyl. The C₆₋₉ aryl-C₁₋₄ alkyl group may be, for example, and without limitation, a C₁₋₄ alkyl group as defined anywhere above having a C₆₋₉ aryl group as defined anywhere above as a substituent. The C₆₋₈ aryl-C₂₋₄ alkenyl group may be, for example, and without limitation, a C₂₋₄ alkenyl as defined anywhere above having a C₆₋₈ aryl group as defined anywhere above as a substituent. The C₆₋₈ aryl-C₂₋₄ alkynyl group may be, for example, and without limitation, a C₂₋₄ alkynyl group as defined anywhere above having a C₆₋₈ aryl group as defined anywhere above as a substituent. Non-limiting examples of the 4- to 10-membered non-aromatic heterocyclic group containing one or more heteroatoms which are independently nitrogen, sulfur or oxygen may include pyrrolidiny, pyrrolinyl, piperidiny, piperazinyl, imidazoliny, pyrazolidiny, imidazolidy, morpholiny, tetrahydropyrany, azetidiny, oxetany, oxathiolany, phthalimide and succinimide. Non-limiting examples of the 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group containing one or more heteroatoms which are independently nitrogen, sulfur or oxygen may include pyrroly, pyridiny, pyridazinyl, pyrimidinyl, pirazinyl, imidazolyl, thiazolyl and oxazolyl.

Each of C₁-C₁₀ alkyl and cyclic C₃-C₁₀ alkyl may be unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: oxo (=O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₂H, SO₂R, SO₂R, OSO₂R, and NO₂ wherein R is an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl. Furthermore, the one or more substituents may be independently selected from the group consisting of: oxo (=O), OJ''', COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH₂, SH, SO₂H, and NO₂. Furthermore, the one or more substituents may be independently selected from the group consisting of: oxo (=O), OJ''', COOH, OH, F, Cl, Br, and I. Furthermore, the one or more substituents may be independently selected from the group consisting of: oxo (=O), OH, F, Cl, Br, and I.

Furthermore, the one or more substituents may be independently selected from the group consisting of: oxo (=O), and OH. Furthermore, R may be an unsubstituted C₁-C₅ alkyl. Each of C₁-C₁₀ alkyl and cyclic C₃-C₁₀ alkyl may be substituted with, for example, and without limitation, 1, 2, 3, 4, 5, or 6 substituents.

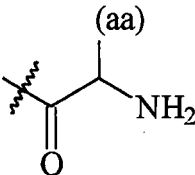
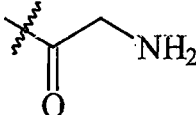
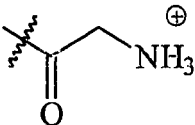
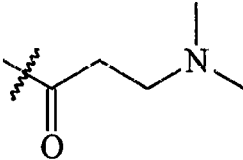
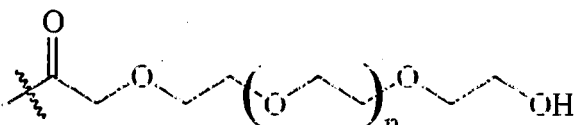
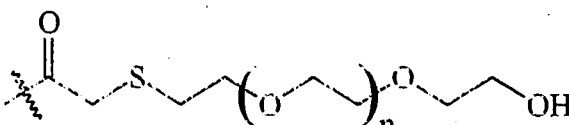
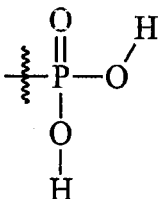
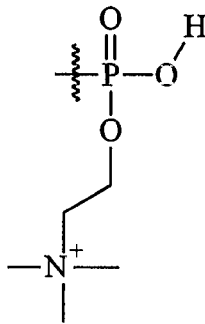
As used herein, the symbol “” (hereinafter may be referred to as “a point of attachment bond”) denotes a bond that is a point of attachment between two chemical entities, one of which is depicted as being attached to the point of attachment bond and the other of which is not depicted as being attached to the point of attachment bond. For

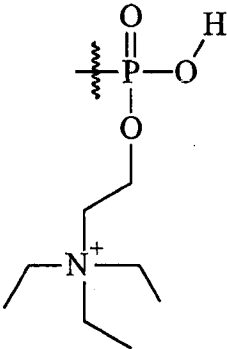
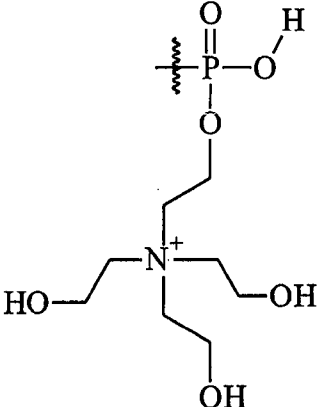
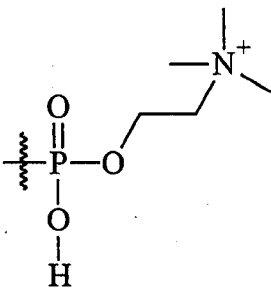
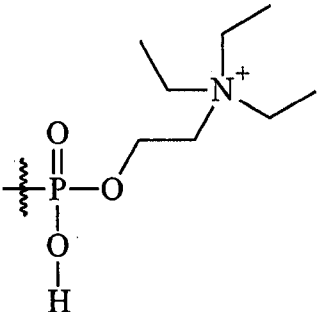
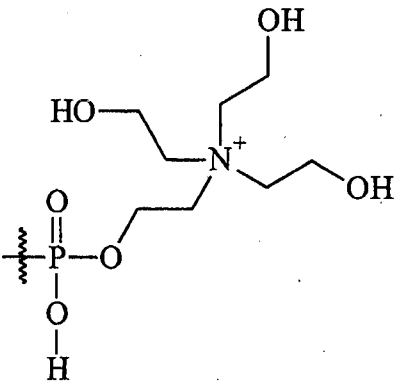
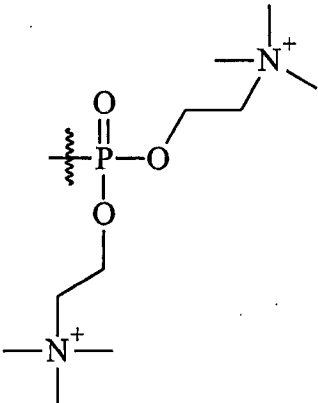
example, “” indicates that the chemical entity “XY” is bonded to another chemical entity via the point of attachment bond. Furthermore, the specific point of attachment to the non-depicted chemical entity may be specified by inference. For example The

compound CH₃-R³, wherein R³ is H or “” infers that when R³ is “XY”, the point of attachment bond is the same bond as the bond by which R³ is depicted as being bonded to CH₃.

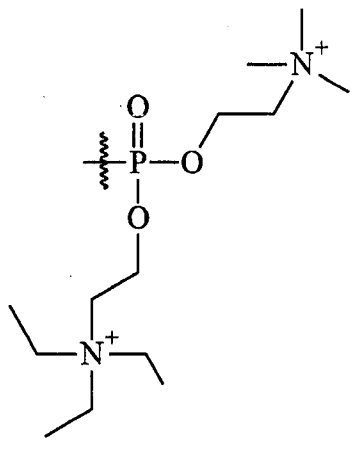
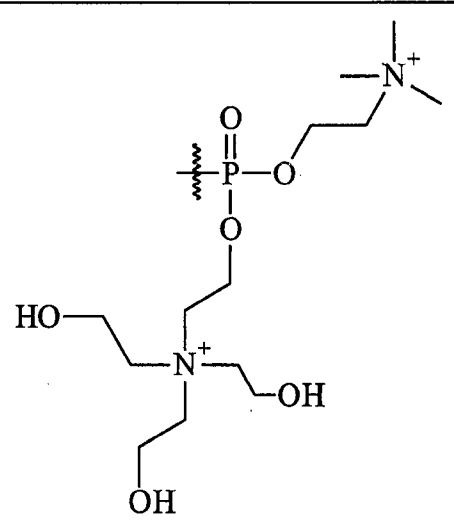
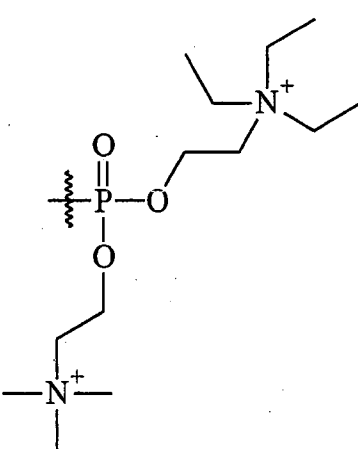
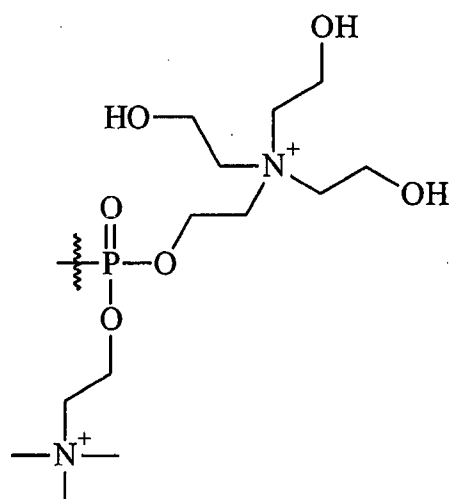
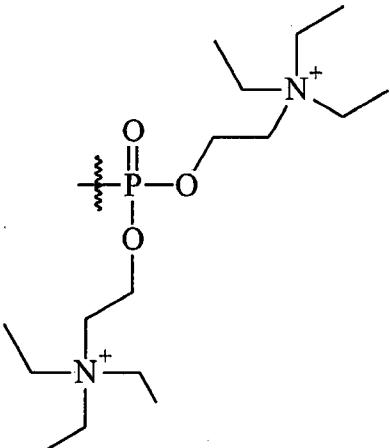
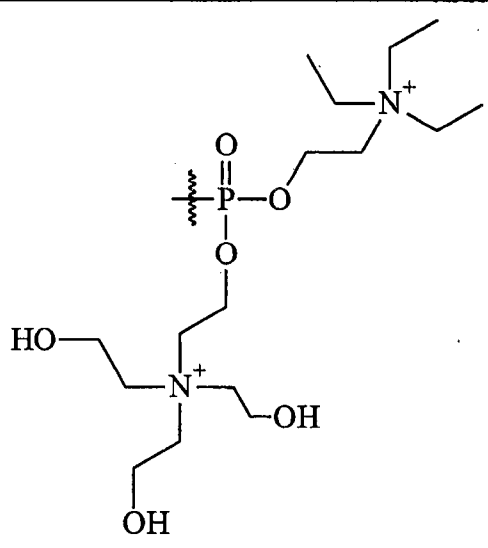
As used herein, the term “moiety” refers to a moiety set out in the following Table 1.

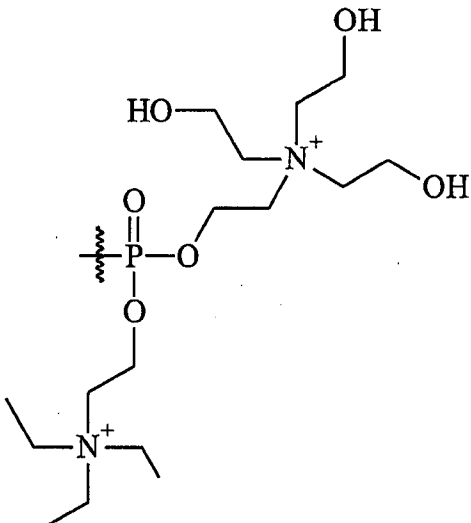
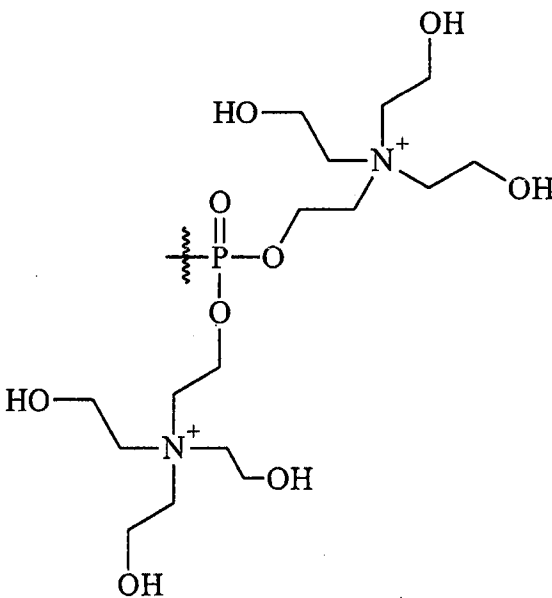
TABLE 1

MOIETIES	
Amino Acid Based Moieties	
 (aa) = any naturally occurring amino acid side chain	
	
Polyethylene Glycol Based Moieties	
 n = 1-200	 n = 1-200
Phosphate Based Moieties	
	

MOIETIES	
	
	
	

46

MOIETIES	
 Chemical structure showing a diethylammonium cation (N^+) linked via a phosphate group ($P=O$) to a dimethylammonium cation (N^+).	 Chemical structure showing a trimethylammonium cation (N^+) linked via a phosphate group ($P=O$) to a 2,2,2-tris(hydroxymethyl)ethylammonium cation (N^+).
 Chemical structure showing a dimethylammonium cation (N^+) linked via a phosphate group ($P=O$) to a diethylammonium cation (N^+).	 Chemical structure showing a 2,2,2-tris(hydroxymethyl)ethylammonium cation (N^+) linked via a phosphate group ($P=O$) to a dimethylammonium cation (N^+).
 Chemical structure showing a diethylammonium cation (N^+) linked via a phosphate group ($P=O$) to a diethylammonium cation (N^+).	 Chemical structure showing a trimethylammonium cation (N^+) linked via a phosphate group ($P=O$) to a 2,2,2-tris(hydroxymethyl)ethylammonium cation (N^+).

MOIETIES	
	

Moieties may be, for example, and without limitation, subdivided into three groups: 1) amino acid based moieties; 2) polyethylene glycol based moieties; and 3) phosphate based moieties. In the Moieties Table 1 above, the first four moieties are amino acid based moieties, the fifth and sixth are polyethylene glycol based moieties and the remaining moieties are phosphate based moieties.

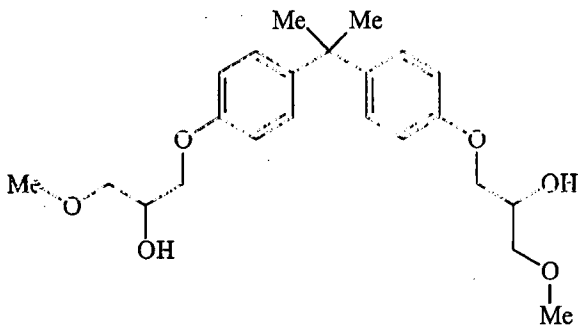
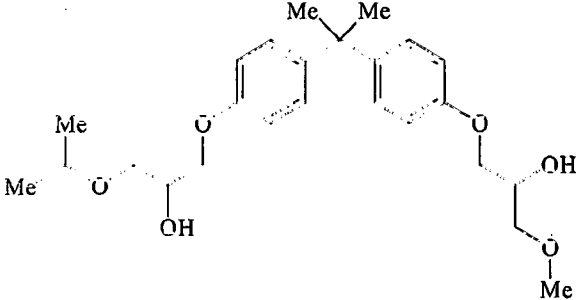
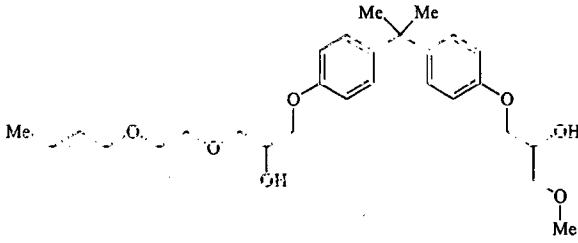
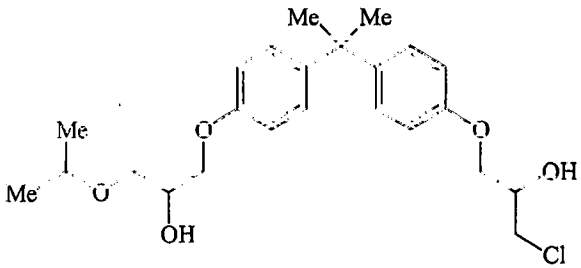
The amino acid side chains of naturally occurring amino acids (as often denoted herein using “(aa)”) are well known to a person of skill in the art and may be found in a variety of text books such as “Molecular Cell Biology” by James Darnell *et al.* Third Edition, published by Scientific American Books in 1995. Often the naturally occurring amino acids are represented by the formula $(\text{NH}_2)\text{C}(\text{COOH})(\text{H})(\text{R})$, where the chemical groups in brackets are each bonded to the carbon not in brackets. R represents the side chains in this particular formula.

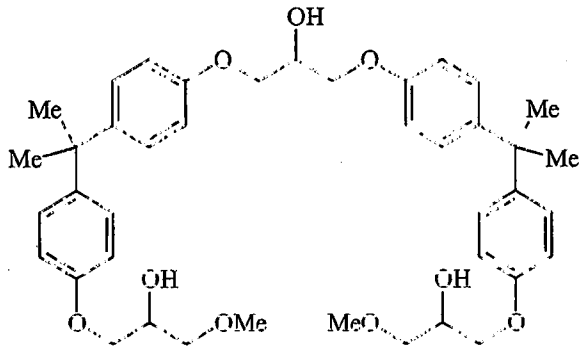
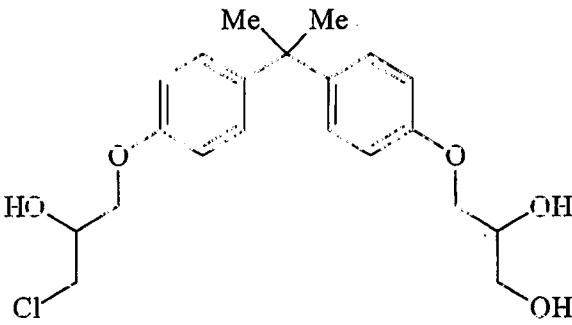
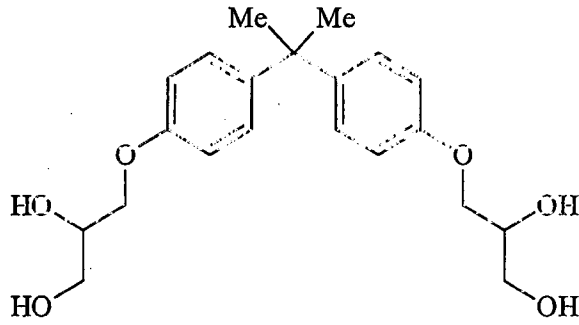
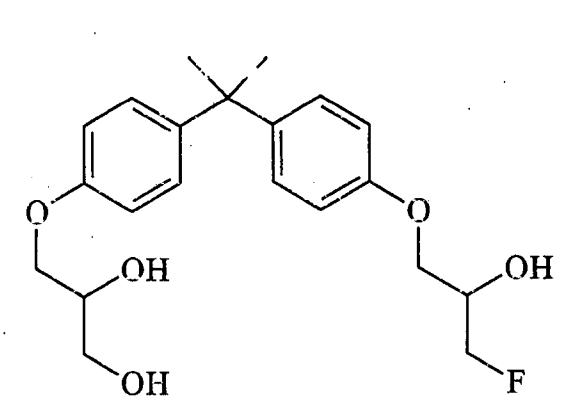
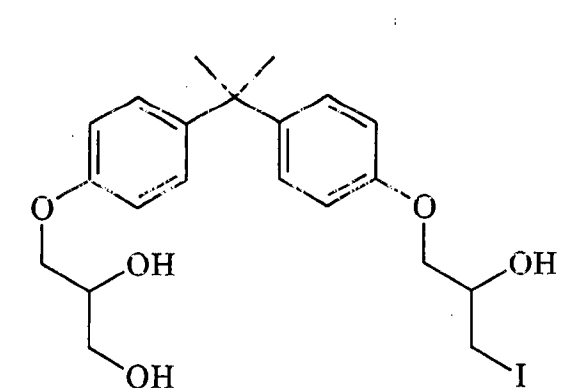
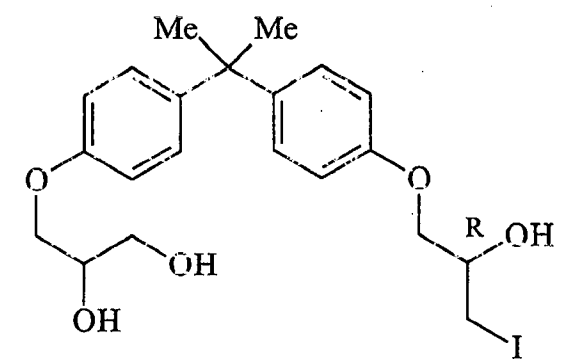
Those skilled in the art will appreciate that the point of covalent attachment of the moiety to the compounds as described herein may be, for example, and without limitation, cleaved under specified conditions. Specified conditions may include, for example, and without limitation, *in vivo* enzymatic or non-enzymatic means. Cleavage of the moiety may occur, for example, and without limitation, spontaneously, or it may be catalyzed, induced by another agent, or a change in a physical parameter or environmental parameter, for example, an enzyme, light, acid, temperature or pH. The moiety may be, for example,

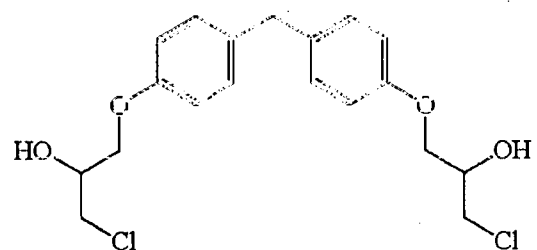
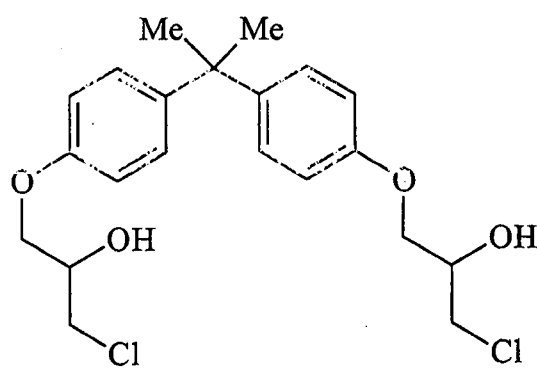
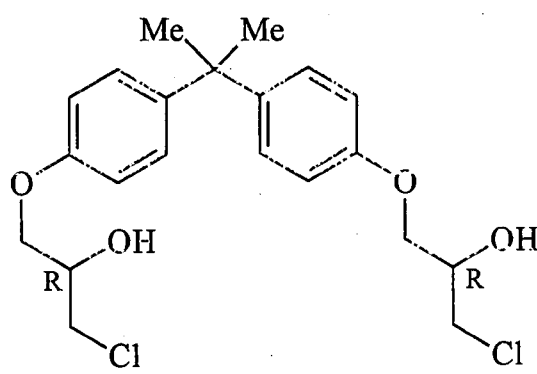
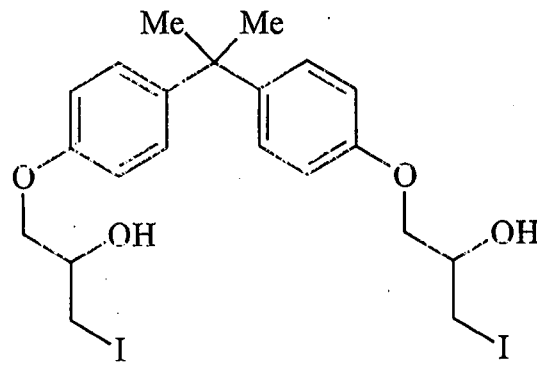
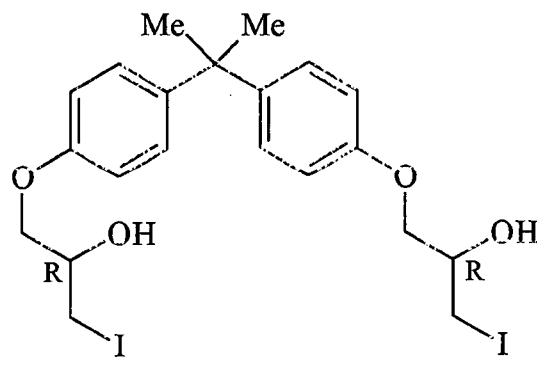
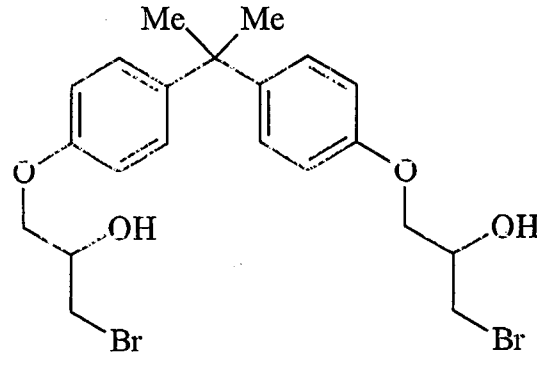
and without limitation, a protecting group that acts to mask a functional group, a group that acts as a substrate for one or more active or passive transport mechanisms, or a group that acts to impart or enhance a property of the compound, for example, solubility, bioavailability or localization.

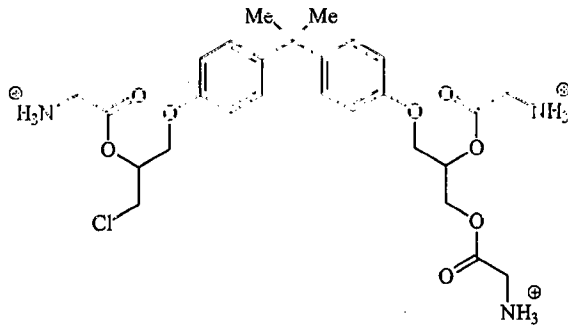
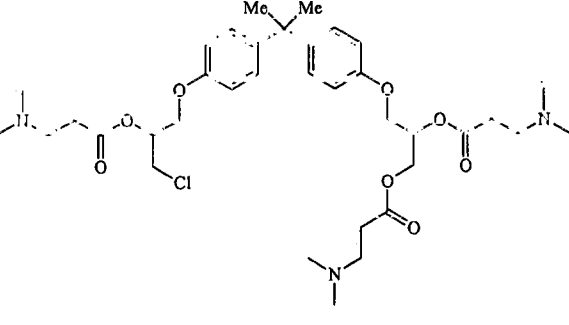
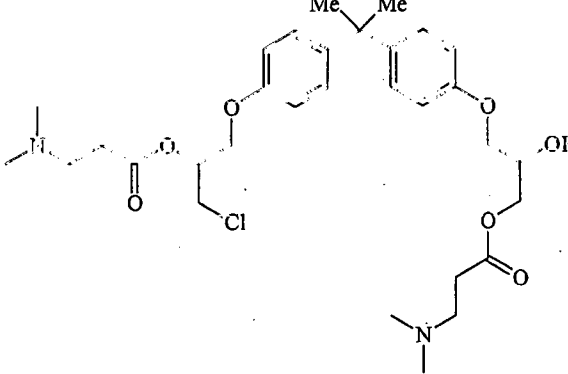
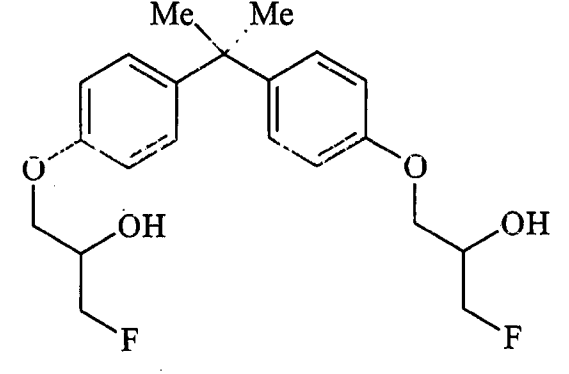
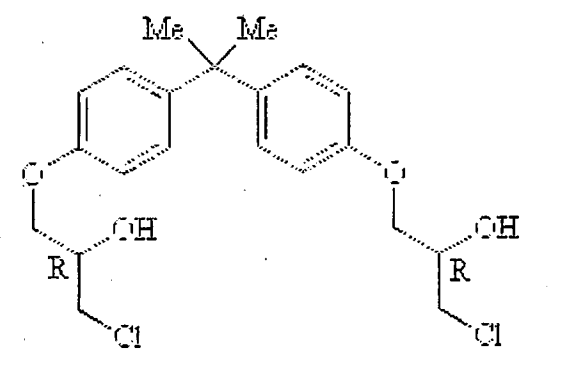
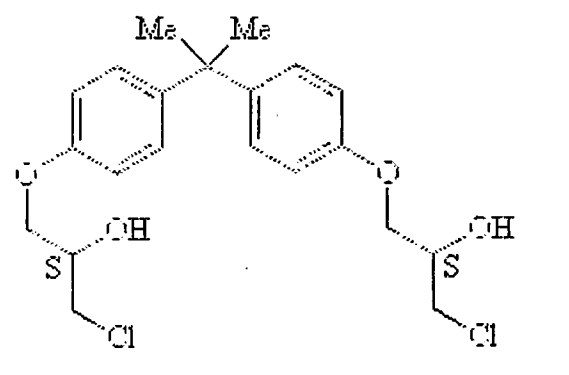
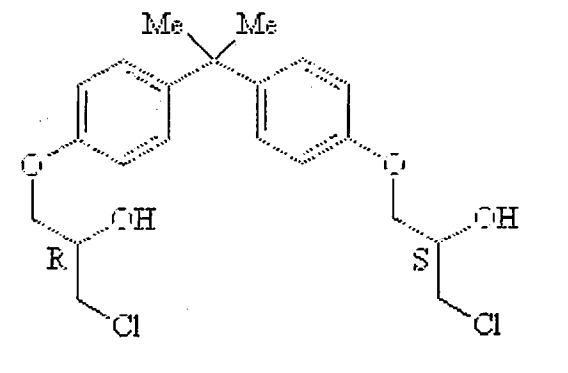
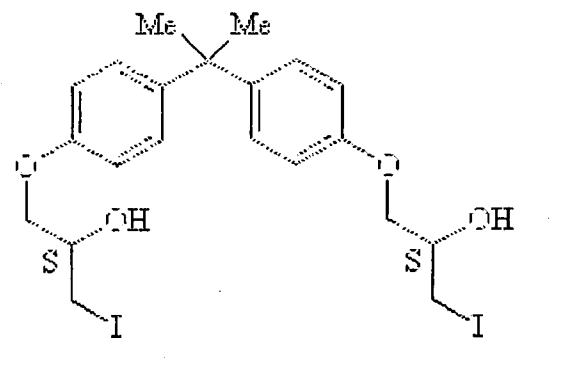
In other particular embodiments of Formula I and Formula II above, the following compounds in Table 2 are provided:

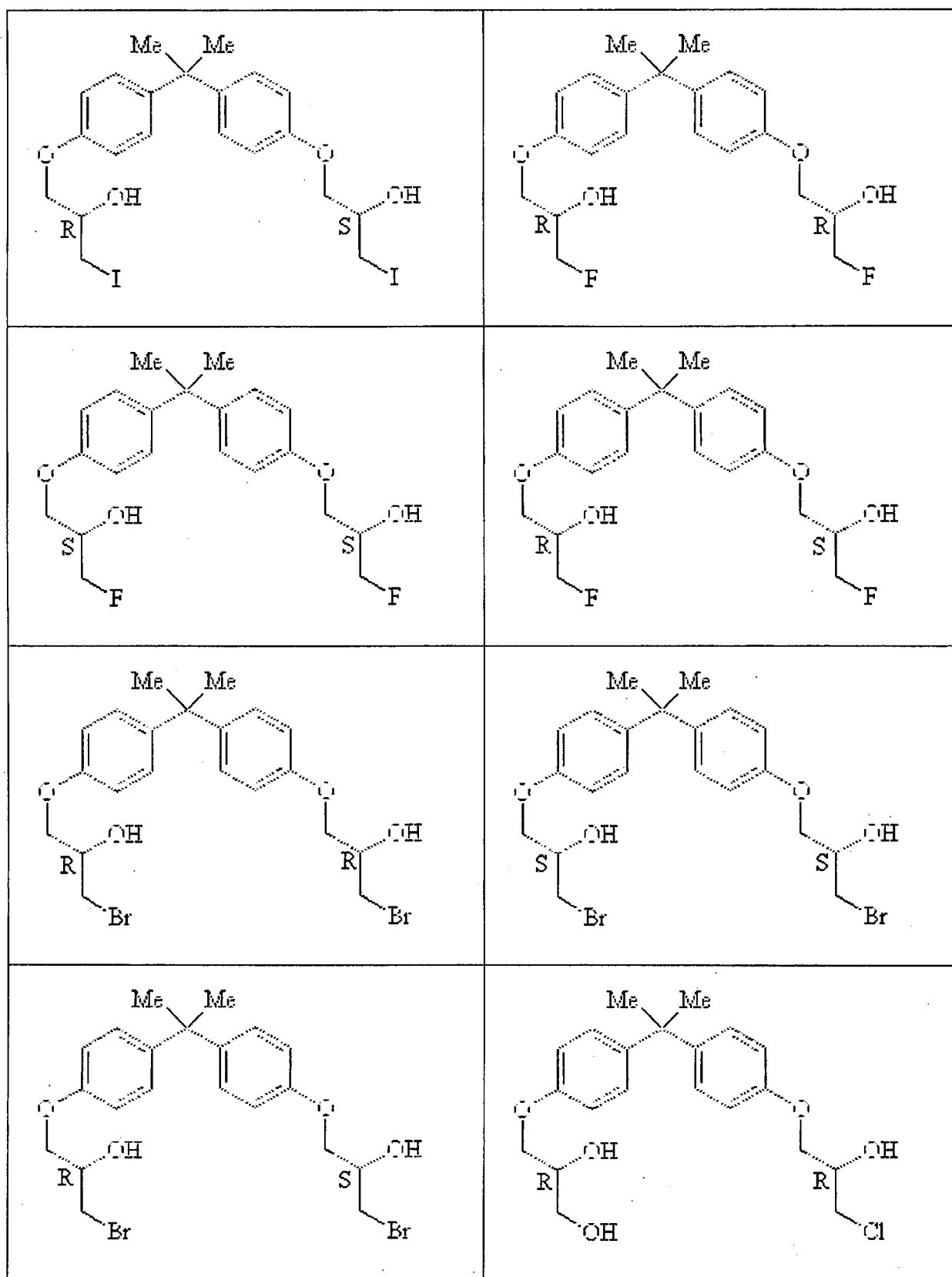
TABLE 2

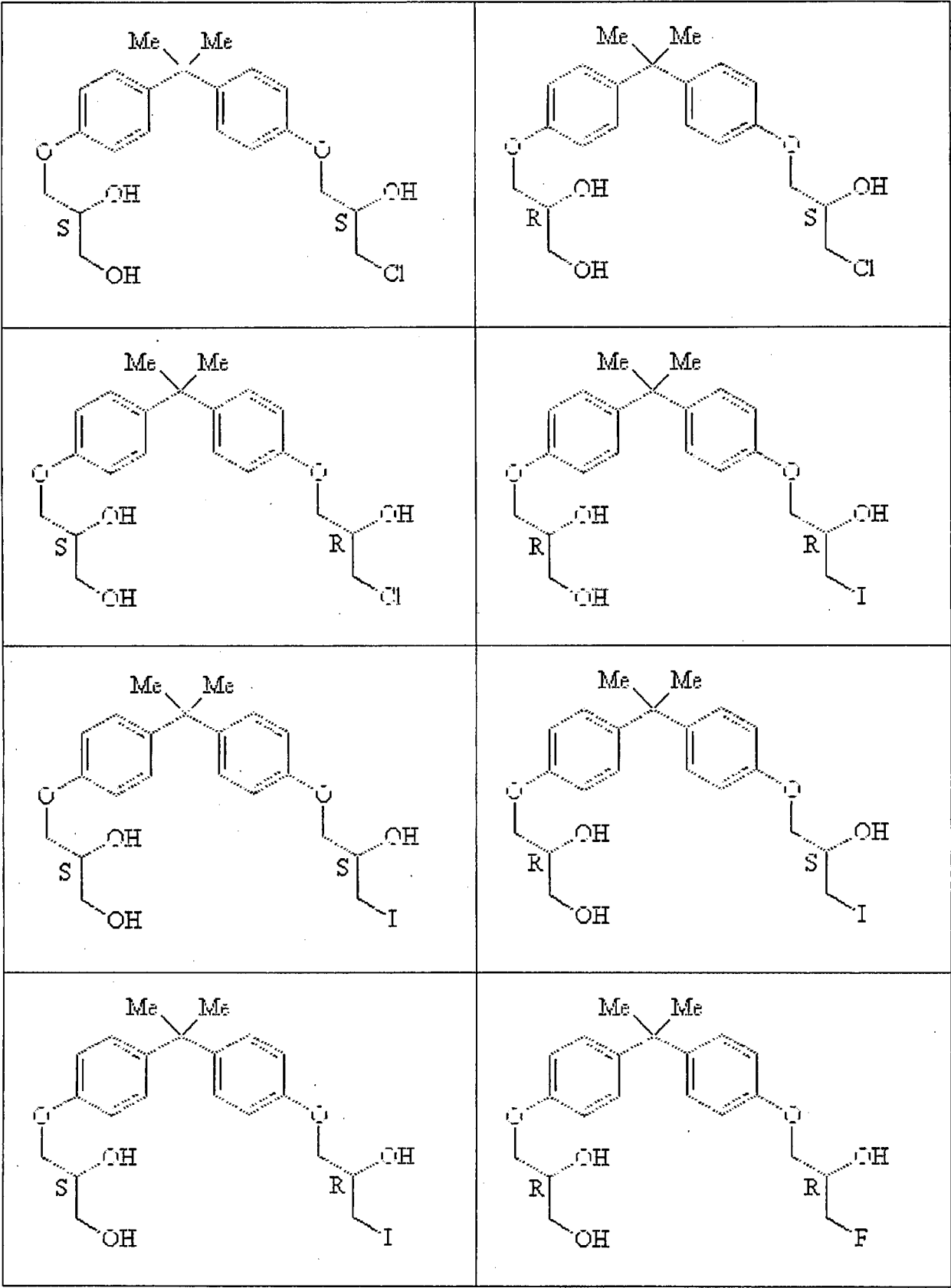
 Sponge Extract: PNG01-185-017-2	 Sponge Extract: PNG01-185-017-5
 Sponge Extract: PNG01-185-017-6	 Sponge Extract: PNG01-185-017-7

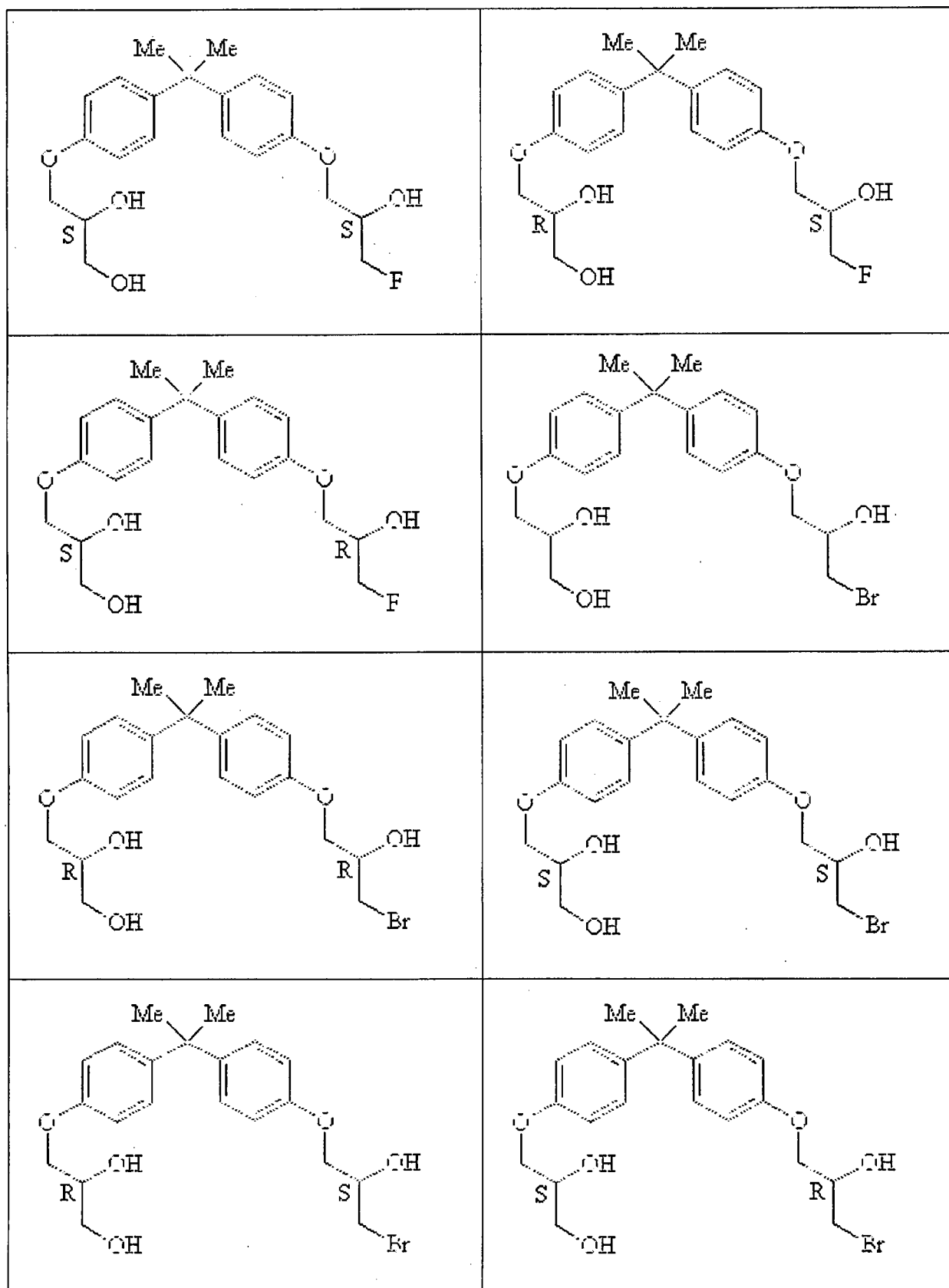
 Sponge Extract: PNG01-185-017-8	 Sponge Extract: PNG01-185-017-9-2 PNG01-185-17-9-2 185-9-2 B2
 PNG01-185-017-9-1 PNG01-185-17-9-1 185-9-1	
	 (R)-BADGE x HI x H₂O (2-R) Isomers BADGE x HI x H₂O

	 BADGE x 2HCl BADGE.2HCl B3
 (R)-BADGE x 2HCl (2-R) isomers BADGE x 2HCl	 BADGE x 2 HI
 (R)-BADGE x 2HI (2-R) Isomers BADGE x 2HI	 BADGE x 2HBr

 Tri-Gly-BADGE x HCL x H₂O	
	 BADGE x 2HF
	
	



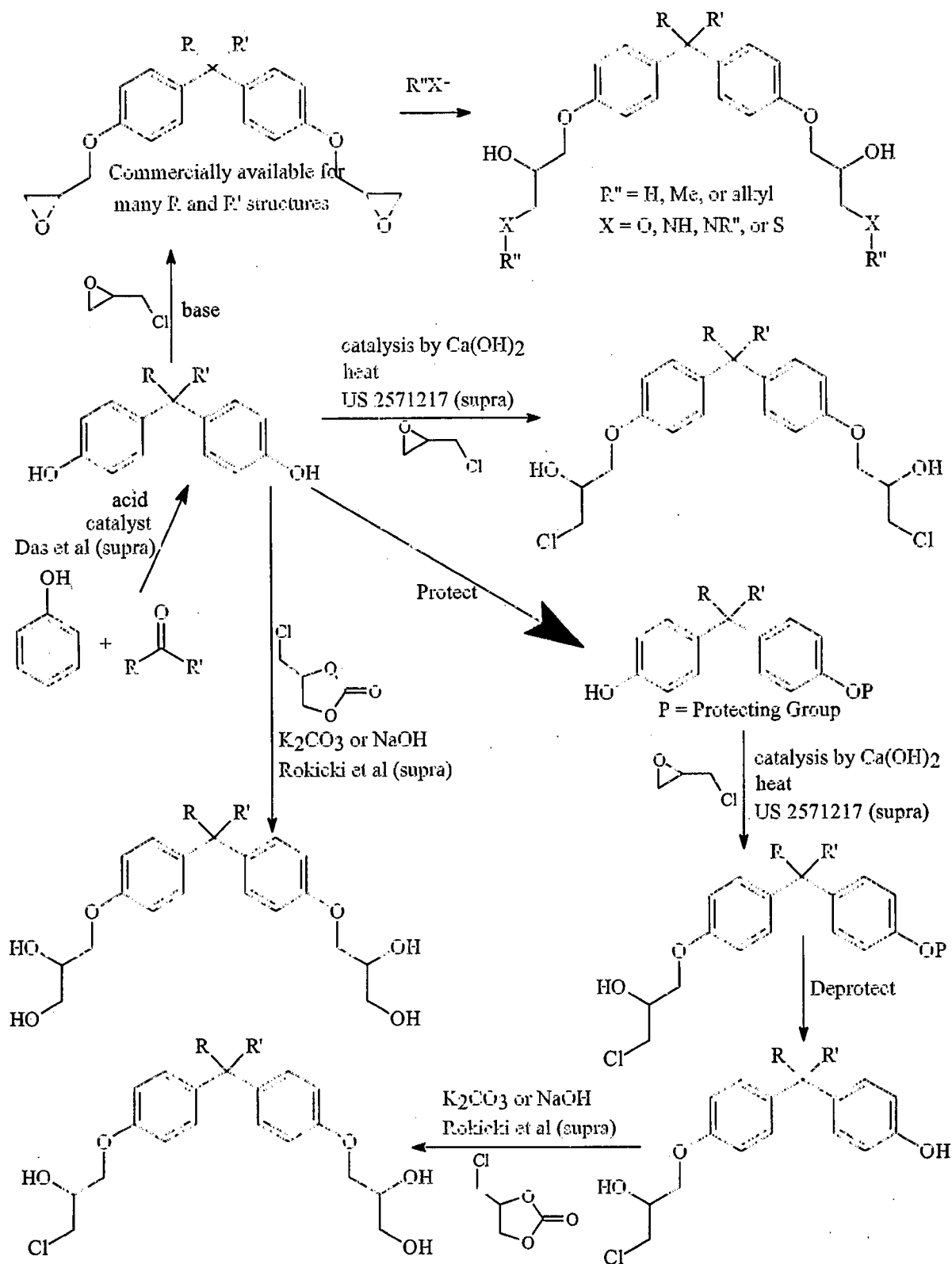




Methods of preparing or synthesizing compounds of the present invention may also be understood by a person of skill in the art having reference to known chemical synthesis

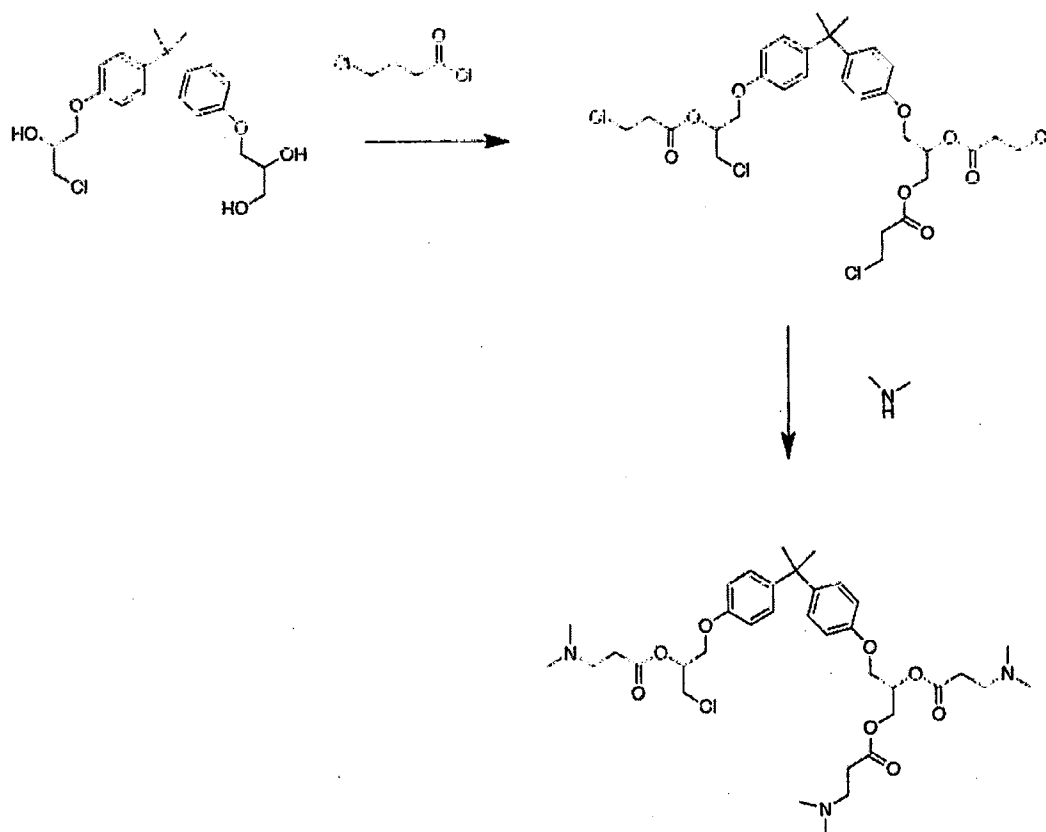
principles. For example, Auzou *et al* 1974 *European Journal of Medicinal Chemistry* 9(5), 548-554 describes suitable synthetic procedures that may be considered and suitably adapted for preparing compounds of Formula I or Formula II. Other references that may be helpful in the preparation of compounds of Formula I or Formula II include: Debasish Das, Jyh-Fu Lee and Soofin Cheng "Sulfonic acid functionalized mesoporous MCM-41 silica as a convenient catalyst for Bisphenol-A synthesis" *Chemical Communications*, (2001) 2178-2179; US Patent 2571217 Davis, Orris L.; Knight, Horace S.; Skinner, John R. (Shell Development Co.) "Halohydrin ethers of phenols." (1951); and Rokicki, G.; Pawlicki, J.; Kuran, W. "Reactions of 4-chloromethyl-1,3-dioxolan-2-one with phenols as a new route to polyols and cyclic carbonates." *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)* (1985) 327, 718-722.

The chemical preparation of compounds of Formula I and Formula II is described below in the Examples and by the following non-limiting exemplary synthetic scheme.



In the above scheme R and R' may be, for example, and without limitation, independently selected from the group consisting of H, Me or alkyl.

Compounds falling within the scope of the claims may be prepared by the following exemplary reaction.



A person of skill in the art will be able to modify the synthetic approaches described herein, in combination with or not in combination with the isolation techniques described herein to prepare the Compounds of Formula I and Formula II.

In some embodiments, compounds of Formula I or Formula II above may be used for systemic treatment of at least one indication selected from the group consisting of: prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, hair loss, acne, hirsutism, ovarian cysts, polycystic ovary disease, precocious puberty and age-related macular degeneration. In some embodiments compounds of Formula I or Formula II may be used in the preparation of a medicament or a composition for systemic treatment of an indication described herein. In some embodiments, methods of systemically treating any of the indications described herein are also provided.

Compounds as described herein may be in the free form or in the form of a salt thereof. In some embodiment, compounds as described herein may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, which are known in the art (Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1). Pharmaceutically acceptable salt as used herein includes, for example, salts that have the desired pharmacological activity of the parent compound (salts which retain the biological effectiveness and/or properties of the parent compound and which are not

biologically and/or otherwise undesirable). Compounds as described herein having one or more functional groups capable of forming a salt may be, for example, formed as a pharmaceutically acceptable salt. Compounds containing one or more basic functional groups may be capable of forming a pharmaceutically acceptable salt with, for example, a pharmaceutically acceptable organic or inorganic acid. Pharmaceutically acceptable salts may be derived from, for example, and without limitation, acetic acid, adipic acid, alginic acid, aspartic acid, ascorbic acid, benzoic acid, benzenesulfonic acid, butyric acid, cinnamic acid, citric acid, camphoric acid, camphorsulfonic acid, cyclopentanepropionic acid, diethylacetic acid, digluconic acid, dodecylsulfonic acid, ethanesulfonic acid, formic acid, fumaric acid, glucoheptanoic acid, gluconic acid, glycerophosphoric acid, glycolic acid, hemisulfonic acid, heptanoic acid, hexanoic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydriodic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, isonicotinic acid, lactic acid, malic acid, maleic acid, malonic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, naphthalenedisulphonic acid, p-toluenesulfonic acid, nicotinic acid, nitric acid, oxalic acid, pantoic acid, pectinic acid, 3-phenylpropionic acid, phosphoric acid, picric acid, pimelic acid, pivalic acid, propionic acid, pyruvic acid, salicylic acid, succinic acid, sulfuric acid, sulfamic acid, tartaric acid, thiocyanic acid or undecanoic acid. Compounds containing one or more acidic functional groups may be capable of forming pharmaceutically acceptable salts with a pharmaceutically acceptable base, for example, and without limitation, inorganic bases based on alkaline metals or alkaline earth metals or organic bases such as primary amine compounds, secondary amine compounds, tertiary amine compounds, quaternary amine compounds, substituted amines, naturally occurring substituted amines, cyclic amines or basic ion-exchange resins. Pharmaceutically acceptable salts may be derived from, for example, and without limitation, a hydroxide, carbonate, or bicarbonate of a pharmaceutically acceptable metal cation such as ammonium, sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese or aluminum, ammonia, benzathine, meglumine, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine, isopropylamine, tripropylamine, tributylamine, ethanolamine, diethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine, glucamine, methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, procaine, N-ethylpiperidine, theobromine, tetramethylammonium compounds, tetraethylammonium

compounds, pyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, morpholine, N-methylmorpholine, N-ethylmorpholine, dicyclohexylamine, dibenzylamine, N,N-dibenzylphenethylamine, 1-phenamine, N,N'-dibenzylethylenediamine or polyamine resins. In some embodiments, compounds as described herein may contain both acidic and basic groups and may be in the form of inner salts or zwitterions, for example, and without limitation, betaines. Salts as described herein may be prepared by conventional processes known to a person skilled in the art, for example, and without limitation, by reacting the free form with an organic acid or inorganic acid or base, or by anion exchange or cation exchange from other salts. Those skilled in the art will appreciate that preparation of salts may occur *in situ* during isolation and purification of the compounds or preparation of salts may occur by separately reacting an isolated and purified compound.

In some embodiments, compounds and all different forms thereof (e.g. free forms, salts, polymorphs, isomeric forms) as described herein may be in the solvent addition form, for example, solvates. Solvates contain either stoichiometric or non-stoichiometric amounts of a solvent in physical association the compound or salt thereof. The solvent may be, for example, and without limitation, a pharmaceutically acceptable solvent. For example, hydrates are formed when the solvent is water or alcoholates are formed when the solvent is an alcohol.

In some embodiments, compounds and all different forms thereof (e.g. free forms, salts, solvates, isomeric forms) as described herein may include crystalline and amorphous forms, for example, polymorphs, pseudopolymorphs, conformational polymorphs, amorphous forms, or a combination thereof. Polymorphs include different crystal packing arrangements of the same elemental composition of a compound. Polymorphs usually have different X-ray diffraction patterns, infrared spectra, melting points, density, hardness, crystal shape, optical and electrical properties, stability and/or solubility. Those skilled in the art will appreciate that various factors including recrystallization solvent, rate of crystallization and storage temperature may cause a single crystal form to dominate.

In some embodiments, compounds and all different forms thereof (e.g. free forms, salts, solvates, polymorphs) as described herein include isomers such as geometrical isomers, optical isomers based on asymmetric carbon, stereoisomers, tautomers, individual enantiomers, individual diastereomers, racemates, diastereomeric mixtures and combinations thereof, and are not limited by the description of the formula illustrated for the sake of convenience.

In some embodiments, pharmaceutical compositions in accordance with this invention may comprise a salt of such a compound, preferably a pharmaceutically or physiologically acceptable salt. Pharmaceutical preparations will typically comprise one or more carriers, excipients or diluents acceptable for the mode of administration of the preparation, be it by injection, inhalation, topical administration, lavage, or other modes suitable for the selected treatment. Suitable carriers, excipients or diluents are those known in the art for use in such modes of administration.

Suitable pharmaceutical compositions may be formulated by means known in the art and their mode of administration and dose determined by the skilled practitioner. For parenteral administration, a compound may be dissolved in sterile water or saline or a pharmaceutically acceptable vehicle used for administration of non-water soluble compounds such as those used for vitamin K. For enteral administration, the compound may be administered in a tablet, capsule or dissolved in liquid form. The tablet or capsule may be enteric coated, or in a formulation for sustained release. Many suitable formulations are known, including, polymeric or protein microparticles encapsulating a compound to be released, ointments, pastes, gels, hydrogels, or solutions which can be used topically or locally to administer a compound. A sustained release patch or implant may be employed to provide release over a prolonged period of time. Many techniques known to one of skill in the art are described in *Remington: the Science & Practice of Pharmacy* by Alfonso Gennaro, 20th ed., Lippencott Williams & Wilkins, (2000). Formulations for parenteral administration may, for example, contain excipients, polyalkylene glycols such as polyethylene glycol, oils of vegetable origin, or hydrogenated naphthalenes. Biocompatible, biodegradable lactide polymer, lactide/glycolide copolymer, or polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers may be used to control the release of the compounds. Other potentially useful parenteral delivery systems for modulatory compounds include ethylene-vinyl acetate copolymer particles, osmotic pumps, implantable infusion systems, and liposomes. Formulations for inhalation may contain excipients, for example, lactose, or may be aqueous solutions containing, for example, polyoxyethylene-9-lauryl ether, glycocholate and deoxycholate, or may be oily solutions for administration in the form of nasal drops, or as a gel.

Compounds or pharmaceutical compositions in accordance with this invention or for use in this invention may be administered by means of a medical device or appliance such as an implant, graft, prosthesis, stent, etc. Also, implants may be devised which are

intended to contain and release such compounds or compositions. An example would be an implant made of a polymeric material adapted to release the compound over a period of time.

An “effective amount” of a pharmaceutical composition according to the invention includes a therapeutically effective amount or a prophylactically effective amount. A “therapeutically effective amount” refers to an amount effective, at dosages and for periods of time necessary, to achieve the desired therapeutic result, such as reduced tumor size, increased life span or increased life expectancy. A therapeutically effective amount of a compound may vary according to factors such as the disease state, age, sex, and weight of the subject, and the ability of the compound to elicit a desired response in the subject. Dosage regimens may be adjusted to provide the optimum therapeutic response. A therapeutically effective amount is also one in which any toxic or detrimental effects of the compound are outweighed by the therapeutically beneficial effects. A

“prophylactically effective amount” refers to an amount effective, at dosages and for periods of time necessary, to achieve the desired prophylactic result, such as smaller tumors, increased life span, increased life expectancy or prevention of the progression of prostate cancer to an androgen-independent form. Typically, a prophylactic dose is used in subjects prior to or at an earlier stage of disease, so that a prophylactically effective amount may be less than a therapeutically effective amount.

It is to be noted that dosage values may vary with the severity of the condition to be alleviated. For any particular subject, specific dosage regimens may be adjusted over time according to the individual need and the professional judgement of the person administering or supervising the administration of the compositions. Dosage ranges set forth herein are exemplary only and do not limit the dosage ranges that may be selected by medical practitioners. The amount of active compound(s) in the composition may vary according to factors such as the disease state, age, sex, and weight of the subject. Dosage regimens may be adjusted to provide the optimum therapeutic response. For example, a single bolus may be administered, several divided doses may be administered over time or the dose may be proportionally reduced or increased as indicated by the exigencies of the therapeutic situation. It may be advantageous to formulate parenteral compositions in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage.

In some embodiments, compounds and all different forms thereof as described herein may be used, for example, and without limitation, in combination with other

treatment methods for at least one indication selected from the group consisting of: prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, hair loss, acne, hirsutism, ovarian cysts, polycystic ovary disease, precocious puberty and age-related macular degeneration. For example, compounds and all their different forms as described herein may be used as neoadjuvant (prior), adjunctive (during), and/or adjuvant (after) therapy with surgery, radiation (brachytherapy or external beam), or other therapies (eg. HIFU).

In general, compounds of the invention should be used without causing substantial toxicity. Toxicity of the compounds of the invention can be determined using standard techniques, for example, by testing in cell cultures or experimental animals and determining the therapeutic index, i.e., the ratio between the LD50 (the dose lethal to 50% of the population) and the LD100 (the dose lethal to 100% of the population). In some circumstances however, such as in severe disease conditions, it may be necessary to administer substantial excesses of the compositions. Some compounds of this invention may be toxic at some concentrations. Titration studies may be used to determine toxic and non-toxic concentrations. Toxicity may be evaluated by examining a particular compound's or composition's specificity across cell lines using PC3 cells as a negative control that do not express AR. Animal studies may be used to provide an indication if the compound has any effects on other tissues. Systemic therapy that targets the AR will not likely cause major problems to other tissues since antiandrogens and androgen insensitivity syndrome are not fatal.

Compounds as described herein may be administered to a subject. As used herein, a "subject" may be a human, non-human primate, rat, mouse, cow, horse, pig, sheep, goat, dog, cat, etc. The subject may be suspected of having or at risk for having a cancer, such as prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer or endometrial cancer, or suspected of having or at risk for having acne, hirsutism, alopecia, benign prostatic hyperplasia, ovarian cysts, polycystic ovary disease, precocious puberty, or age-related macular degeneration. Diagnostic methods for various cancers, such as prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer or endometrial cancer, and diagnostic methods for acne, hirsutism, alopecia, benign prostatic hyperplasia, ovarian cysts, polycystic ovary disease, precocious puberty, or age-related macular degeneration and the clinical delineation of cancer, such as prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer or endometrial cancer, diagnoses and the clinical delineation of acne, hirsutism, alopecia, benign prostatic hyperplasia, ovarian cysts,

polycystic ovary disease, precocious puberty, or age-related macular degeneration are known to those of ordinary skill in the art

Definitions used include ligand-dependent activation of the androgen receptor (AR) by androgens such as dihydrotestosterone (DHT) or the synthetic androgen (R1881) used for research purposes. Ligand-independent activation of the AR refers to transactivation of the AR in the absence of androgen (ligand) by, for example, stimulation of the cAMP-dependent protein kinase (PKA) pathway with forskolin (FSK). Some compounds and compositions of this invention may inhibit both FSK and R1881 induction of ARE-luciferase (ARE-luc) (See Example 1). Such compounds may block a mechanism that is common to both ligand-dependent and ligand-independent activation of the AR. This could involve any step in activation of the AR including dissociation of heatshock proteins, essential posttranslational modifications (e.g., acetylation, phosphorylation), nuclear translocation, protein-protein interactions, formation of the transcriptional complex, release of co-repressors, and/or increased degradation.

Some compounds and compositions of this invention may inhibit R1881 only and may interfere with a mechanism specific to ligand-dependent activation (e.g., accessibility of the ligand binding domain (LBD) to androgen). Numerous disorders in addition to prostate cancer involve the androgen axis (e.g., acne, hirsutism, alopecia, benign prostatic hyperplasia) and compounds interfering with this mechanism may be used to treat such conditions.

Some compounds and compositions of this invention may only inhibit FSK induction and may be specific inhibitors to ligand-independent activation of the AR. These compounds and compositions may interfere with the cascade of events that normally occur with FSK and/or PKA activity or any downstream effects that may play a role on the AR (e.g. FSK increases MAPK activity which has a potent effect on AR activity). Examples may include an inhibitor of cAMP and or PKA or other kinases.

Some compounds and compositions of this invention may induce basal levels of activity of the AR (no androgen or stimulation of the PKA pathway).

Some compounds and compositions of this invention may increase induction by R1881 or FSK. Such compounds and compositions may stimulate transcription or transactivation of the AR.

Some compounds and compositions of this invention may inhibit activity of the androgen receptor N-terminal domain (AR-NTD). Interleukin-6 (IL-6) also causes

64

ligand-independent activation of the AR in LNCaP cells and can be used in addition to FSK.

Compounds and compositions of this invention may interact with the AR-NTD or with another protein required for transactivation of the AR-NTD.

Various alternative embodiments and examples of the invention are described herein. These embodiments and examples are illustrative and should not be construed as limiting the scope of the invention.

EXAMPLES

GENERAL METHODOLOGIES

Cell lines, androgen and reporters

LNCaP cells were employed initially for all experiments because they are well-differentiated human prostate cancer cells in which ligand-independent activation of the AR by FSK has been characterized (Nazareth *et al* 1996 *J. Biol. Chem.* 271, 19900-19907; and Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783). LNCaP cells express endogenous AR and secrete prostate-specific antigen (PSA) (Horoszewicz *et al* 1983 *Cancer Res.* 43, 1809-1818). LNCaP cells can be grown either as monolayers in cell culture or as tumors in the well-characterized xenograft model that progresses to androgen independence in castrated hosts (Sato *et al* 1996 *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58, 139-146; Gleave *et al* 1991 *Cancer Res.* 51, 3753-3761; Sato *et al* 1997 *Cancer Res.* 57, 1584-1589; and Sadar *et al* 2002 *Mol. Cancer Ther.* 1(8), 629-637). PC3 human prostate cancer cells do not express functional AR (Kaighn *et al* 1978 *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 49, 17-21) and were used to test specificity of compound for the AR. Small molecules that specifically target the AR-NTD should have no effect on PC3 cells. This means that they should not alter the proliferation of PC3 cells if they specifically block the AR to mediate their inhibitory effects. R1881 was employed since it is stable and avoids problems associated with the labile physiological ligand dihydrotestosterone (DHT). Reporter specificity may be determined using several alternative reporter gene constructs. Some well characterized ARE-driven reporter gene constructs that have been used extensively are the PSA (6.1 kb) enhance/promoter which contains several AREs and is highly inducible by androgens as well as by FSK (Ueda *et al* 2002 *A J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085) and the ARR3-thymidine kinase (tk)-luciferase, which is an artificial reporter construct that contains three tandem repeats of the rat probasin ARE1 and ARE2 regions upstream of a luciferase reporter (Snoek *et al* 1996 *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 59,

243-250). CMV-luc (no AREs and is constitutively active) was employed to determine that a compound does not have a general inhibitory effect on transcription.

Animal models

Some experiments involved the use of SCID mice. SCID mice were chosen because the human cell lines and transplantable tumors survive in immunocompromised animals and SCID mice show the best take rates. All procedures have been approved by the University of British Columbia Committee for Animal Ethics and are annually reviewed. In the event of an emergency where proper animal care can not be provided, animals are euthanized at the discretion of the veterinarians or Animal Care Team. Veterinarians are responsible for inspections and consultation. The signed Animal Care Certificate specifically states, "The Animal Care Committee has examined and approved the use of animals for the above experimental project or teaching course, and have been given an assurance that the animals involved will be cared for in accordance with the principles contained in Care of Experimental Animals – A Guide for Canada, published by the Canadian Council on Animal Care."

Subcutaneous xenografts

Six to eight-week old male athymic SCID mice were inoculated subcutaneously in the flank region via a 27-gauge needle with a 150 µl suspension of LNCaP or PC3 human prostate cancer cells (1×10^6 cells). The inoculations took place while the animal was under isoflurane anaesthesia. The tumor take rate is approximately 75%. Mice bearing tumors of 100 mm³ were randomly assigned to treatment groups. Castration was performed as described below. Tumor volume (formula: $L \times W \times H \times 0.5236$) was measured in mice bearing LNCaP subcutaneous tumors that became palpable or visible and at least 40 mm³. The animals were monitored daily and tumors were measured every 5 days.

Duration of experiments

Assessment of tumor volume (not to exceed 1000 mm³) was the criteria to determine termination of subcutaneous xenograft experiments.

Histology and immunohistochemistry

For routine histology, major organs and xenografts were harvested upon completion of the experiment and were fixed in 10% neutral buffered formalin and then embedded in paraffin. Fixed sections were cut and stained with H&E. To determine possible effects of compounds on the proliferation rates and apoptosis in xenografts, Ki-67

immunostaining and the TUNEL assay was performed. Ki-67 immunostaining used the MIB-1 monoclonal antibody at an IgG concentration of 0.5 µg/ml (1:50) on processed tissue sections. Levels of AR were determined by immunohistochemistry or Western blot analysis.

Androgen Withdrawal to Induce Progression

Androgen withdrawal was completed by castration. Under isoflurane anaesthesia, a 5mm vertical incision was used to gently withdraw the epididymal fat pad, to which the testis were attached, and to remove the testis from body. The cord connecting the testis to the blood supply was ligated with a suture, then cut. The cord was then returned to the abdominal cavity. Surgical suture was used to close the incision. To relieve pain, buprenorphine (0.05mg/kg) was injected prior to surgery.

Xenograft and Organ Retrieval

All xenografts and major organs were retrieved for analyses. Retrieval was performed after sacrifice by cardiac arrest by CO₂ gas and the xenografts or organs were removed for immunohistochemistry analysis.

Euthanasia

Animals were sacrificed by cardiac arrest by CO₂ gas. This method is the policy set by the Animal Care Committee and is environmentally sensitive, effective, economic, and ethically approved.

Chemical Synthesis

All reactions were performed in flame-dried round bottomed flasks. The flasks were fitted with rubber septa and reactions were conducted under a positive pressure of argon unless otherwise specified. Stainless steel syringes were used to transfer air- and moisture-sensitive liquids. Flash column chromatography was performed as described by Still *et al.* (Still, W. C., Kahn, M., Mitra, A., *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923) using 230-400 mesh silica gel. Thin-layer chromatography was performed using aluminium plates pre-coated with 0.25 mm 230-400 mesh silica gel impregnated with a fluorescent indicator (254 nm). Thin-layer chromatography plates were visualized by exposure to ultraviolet light and a solution of *p*-anisaldehyde (1% *p*-anisaldehyde, 2% H₂SO₄, 20% acetic acid and 77% ethanol) followed by heating (~1 min) with a heating gun (~250 °C). Organic solutions were concentrated on Büchi B-114 rotatory evaporators at ~25 torr at 25-30 °C.

Commercial reagents and solvents were used as received. All solvents used for extraction and chromatography were HPLC grade. Normal-phase Si gel Sep paksTM were

purchased from Waters, Inc. Thin-layer chromatography plates were Kieselgel 60F₂₅₄. All synthetic reagents were purchased from Sigma Aldrich Canada.

Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded at 25 °C using a Bruker 400 with inverse probe and Bruker 400 spectrometers, are reported in parts per million on the δ scale, and are referenced from the residual protium in the NMR solvent (CDCl₃: δ 7.24 (CHCl₃), DMSO-*d*₆: δ 2.50 (DMSO-*d*₆)). Data is reported as follows: chemical shift [multiplicity (s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, ddd = double doublet of doublets, dm = double multiplet, t = triplet, m = multiplet), coupling constant(s) in Hertz, integration]. Carbon-13 nuclear magnetic resonance (¹³C NMR) spectra were recorded with a Bruker 400 spectrometer, are reported in parts per million on the δ scale, and are referenced from the carbon resonances of the solvent (CDCl₃: δ 77.23, DMSO-*d*₆: δ 39.51). Data is reported as follows: chemical shift. Fluorine nuclear magnetic resonance (¹⁹F NMR) spectra were recorded at 25 °C using a Bruker 300 spectrometer, are reported in parts per million on the δ scale. Data is reported as follows: chemical shift [multiplicity (td = triplet of doublets), coupling constant(s) in Hertz].

EXAMPLE 1

Application of a number of screens was used to identify active compounds that inhibited the activity of the AR NTD. The initial screen was a cell-based assay comprising of LNCaP cells maintained in culture. The assay consists of activating the AR using both androgen (ligand-dependent) and forskolin (ligand-independent) and measuring the levels of secreted PSA by LNCaP cells in the presence and absence of crude extracts. PSA is an androgen-regulated gene that contains several well-characterized AREs. Androgen-independent increases in PSA gene expression occur in prostate cancer cells by a mechanism dependent upon the AR. PNG 01-185 extract was observed to block PSA secretion induced by both androgen and forskolin.

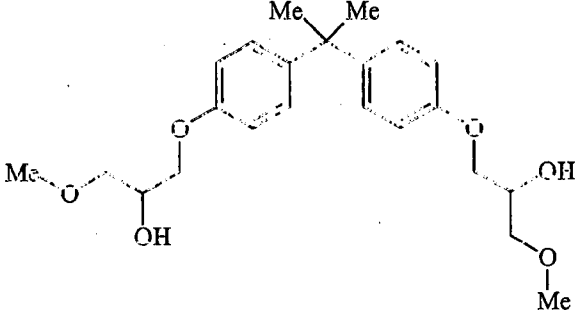
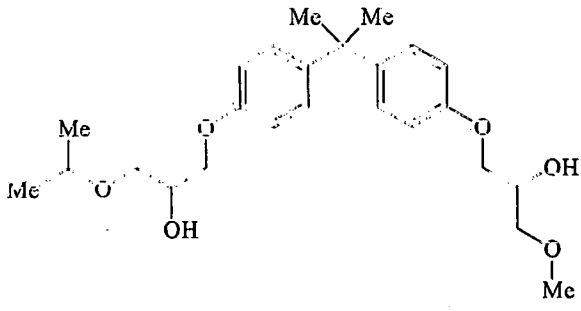
To ensure that the inhibitory effects of PNG 01-185 extract on endogenous PSA protein was at the transcriptional level, reporter gene constructs were also examined. Activation of the endogenous AR was measured in LNCaP human prostate cancer cells by measuring androgen-responsive reporters that contain androgen response elements (AREs) such as the PSA-luciferase reporter gene construct or the ARR3-luciferase reporter. LNCaP cells maintained as monolayers were transfected with PSA-luciferase and were used to screen the crude extracts prepared from marine sponges as well as some selected commercial compounds. Measurement of both PSA-luc and ARR3-luc was carried out

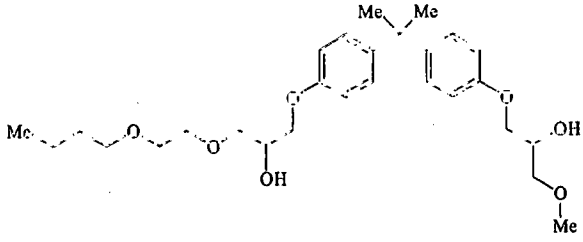
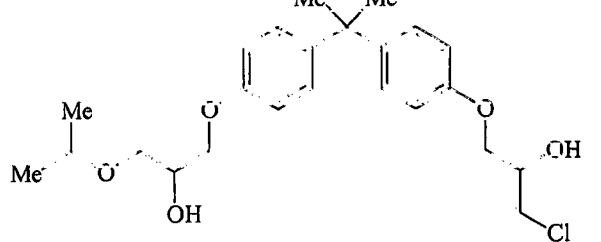
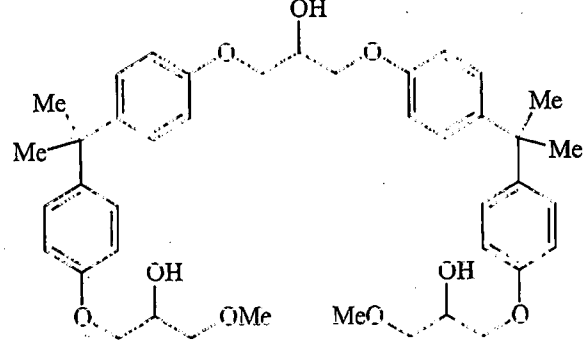
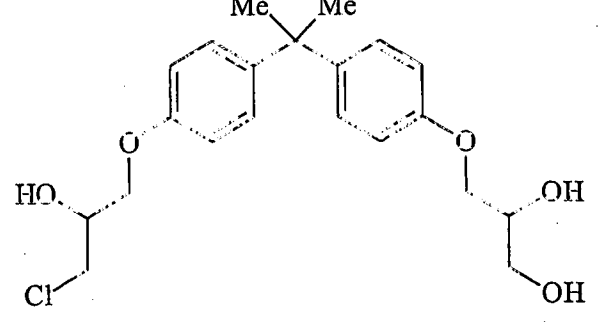
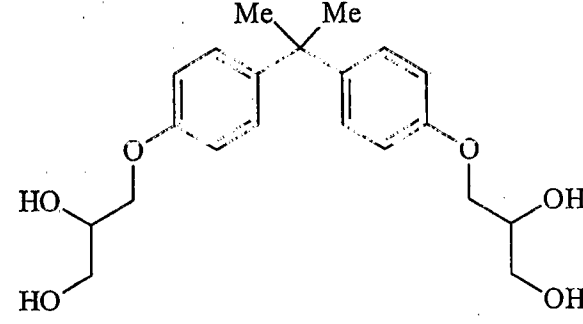
because PSA-luc is highly induced by androgen and in the absence of androgens induced by FSK. R1881 (1nM) was used to mediate ligand-dependent activation of the AR and concentrations of FSK (50µM) were used to mediate ligand-independent activation of the AR. PNG 01-185 was observed to block PSA-luciferase activity induced by both R1881 and FSK (Figure 1). Controls included parallel experiments with cell lines that do not express AR and other reporters that do not contain AREs.

PNG 01-185 extract was fractionated according to the scheme shown in Figure 2 to produce PNG 01-185-17. Each fraction of PNG 01-185-17 was re-tested on ARR3-luc activity and fractions 3 and 8 showed at least 50% inhibition (Figure 3). These fractions were next tested for their ability to inhibit the AR NTD. LNCaP cells were co-transfected with the expression vector for Gal4DBD-AR₁₋₅₅₈ and the complimentary 5XGal4UAS-luciferase reporter as shown in Figure 4. Induction of this reporter by FSK is a measure of transactivation of the Gal4DBD-AR₁₋₅₅₈ fusion protein (Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783). Extracts identified above were screened by such assays as well as some compounds purchased from commercial suppliers. R1881 does not induce such assays (binds to the ligand-binding domain (LBD) of the AR which is not present in the Gal4DBD-AR₁₋₅₅₈ chimera) and therefore was not used except as a negative control. These studies showed that PNG 01-185-17-S inhibited activation of the AR NTD.

The following in Table 3 are chemical structures for compounds from sponge extracts or commercially available compounds that showed activity using the above-described assays:

TABLE 3

 Sponge Extract: PNG01-185-017-2	 Sponge Extract: PNG01-185-017-5
--	---

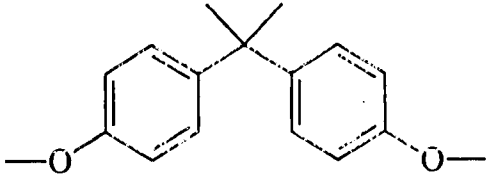
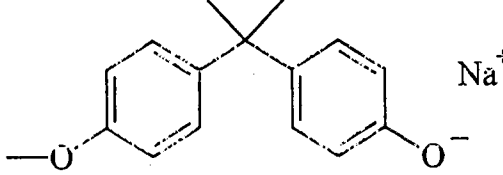
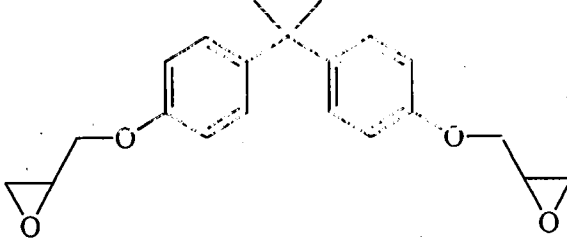
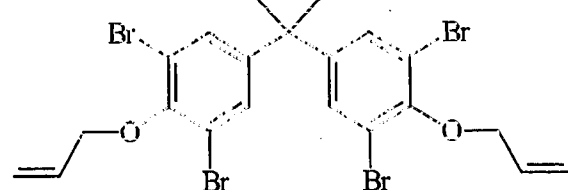
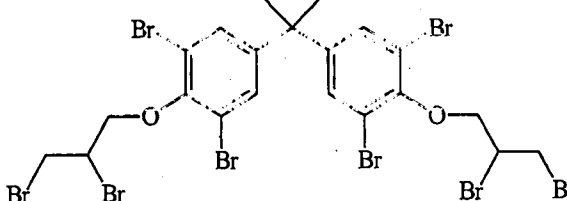
 Sponge Extract: PNG01-185-017-6	 Sponge Extract: PNG01-185-017-7
 Sponge Extract: PNG01-185-017-8	 Sponge Extract: PNG01-185-017-9-2 PNG01-185-17-9-2 185-9-2 B2
 Commercially Purchased Compound, (Aldrich) PNG01-185-017-9-1 PNG01-185-17-9-1 185-9-1	

IC50s were determined for each hit that showed a dose response. Identified extracts were used to isolate a purified form of the compound from natural compounds

library that mediated the inhibitory effect on transactivation of the AR as described in Example 2, followed by secondary screens described in Example 3.

The following compounds in Table 4 showed no activity in the above-described assays.

TABLE 4

The structural resemblance of some of the active compounds to BADGE (Bisphenol A Diglycidic Ether) indicates that they are most likely of industrial origin. The collected sponge presumably bioaccumulated the compounds from the contaminated seawater. This was a fortuitous event because it is unlikely that these compounds would have been screened in the bioassays under any other circumstances.

EXAMPLE 2

Purified active compound from the extracts described in Example 1 were isolated. Specimens of *Geodia lindgreni* (Lendenfeld, 1903) were collected by hand using SCUBA at a depth of 5 M from under rocks on a protected reef near Loloata Island, Papua New Guinea. The frozen sponge (890 g) was subsequently extracted exhaustively with MeOH and the crude extracts were observed to be active in the assays described above in Example 1. Bioassay guided fractionation of the extract by sequential application of Sephadex LH20, reversed-phase flash column chromatography and reversed-phase gradient HPLC gave purified samples of PNG01-185-017-2, -5, -6, -7 and -8 (Figure 2).

The structures have been elucidated by analysis of NMR and MS data and they are shown above in Example 1.

Bioassay guided fractionation of active extracts followed a standard protocol. Initially, the crude extract was suspended in water and sequentially extracted with hexanes, CH₂Cl₂, and EtOAc to generate four sub-fractions of differing polarity. The first chromatography carried out on the active fraction from this initial partition was a Sephadex LH20 chromatography using either pure methanol or a mixed solvent system as the eluent. Subsequent fractionations were carried out by open column flash silica-gel or flash reversed-phase chromatography, HPLC (normal-phase and/or reversed-phase), or centrifugal counter current chromatography (on an Ito Coil apparatus), etc. as the situation warranted. Structure elucidation of novel metabolites was achieved by spectroscopic analysis, using 1D and 2D NMR techniques and mass spectrometry, including a Bruker AV600 NMR spectrometer equipped with a cryoprobe and the NANTUC Varian 300 MHz NMR spectrometer in Edmonton, Alberta, Canada. Purified compounds were tested for activity using the screens described above in Example 1 (ARE-luciferase activities and NTD transactivation) and then used for secondary screens described in Example 3.

EXAMPLE 3

The compounds were validated by application of secondary screens. Purified compounds were tested for their ability to inhibit: transactivation of the androgen receptor N-terminal domain (AR NTD); other steroid receptors (specificity); endogenous expression of PSA mRNA; AR interaction on AREs; N/C interaction; and proliferation of prostate cancer cells in response to androgen.

Transactivation of the AR NTD

In the absence of serum and androgen, both forskolin (FSK), which stimulates PKA activity, and IL-6 increase PSA gene expression in prostate cancer cells by a mechanism involving transactivation of the AR NTD (Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783 (1999); Ueda, T., Bruchovsky, N., Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085 (2002); Ueda, T., Mawji, N.R., Bruchovsky, N., Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094 (2002 B); Quayle SN, Mawji NR, Wang J, Sadar M.D., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jan 23;104(4):1331-6.) The ability of 185-9-2 to inhibit transactivation of the AR NTD was tested by cloning amino acids 1-558 of the human AR NTD into the C-terminus of Gal4DBD. Expression vectors for these chimeric proteins were cotransfected into LNCaP cells with a reporter gene containing the Gal4-binding site as *cis*-acting elements

(p5xGal4UAS-TATA-luciferase). Cells were pretreated with bicalutamide (BIC, 10 μ M) or 185-9-2 (5 μ g/ml = 12 μ M)) before the addition of FSK or IL-6. Controls included bicalutamide which does not affect such assays because it binds to the LBD of the AR which is not present in the Gal4DBD-AR₁₋₅₅₈ chimera. 185-9-2 was observed to reduce both FSK-induced and IL-6-induced transactivation of the AR NTD to baseline levels (Figure 5). 185-9-2 was observed to have an IC₅₀ of ~6.6 μ M for inhibition of transactivation of the AR NTD.

Steroid receptor specificity

Sequence similarities of amino acids in the AR with related human steroid receptors PR and glucocorticoid receptor (GR) are significant in some domains such as the DBD. The AR NTD shares less than 15% homology with the PR and GR, but these receptors interact with some of the same proteins (eg., SRC-1 and CBP). Therefore, reporter gene assays were used to determine if candidate compounds that block AR activity have any effect on GR and PR transcriptional activity. Cells were co-transfected with expression plasmids for full-length hGR, PR β and the relative reporter (i.e., pGR-Luc or PRE-E1b-Luc reporters). Cells were then treated with ethanol vehicle, dexamethasone (GR), 4-pregnene-3,20 dione (progesterone) (PR) followed by measurement of luciferase activity. 185-9-2 inhibited AR transcriptional activity, but did NOT inhibit PRE-luciferase or GRE-luciferase activities in response to ligand (Figure 6). In contrast, bicalutamide (10 μ M) inhibited the transcriptional activity of PR. Some antiandrogens currently used in the clinic have progestational and glucocorticoidal activities. In adult males, the role of the PR activity is unclear. 185-9-2 does not inhibit the transactivation of other steroid receptors. These studies also provide evidence that 185-9-2 does not have non-specific and general effects on transcription or translation since it did not inhibit induction of these luciferase reporters in response to their cognant ligands. Since 185-9-2 blocks PSA-luciferase reporter gene activity that contains several AREs and is inducible by androgens and FSK supports that its inhibitory effects are at the level of transcription. These studies suggest that 185-9-2 is specific to the AR implying there should be fewer side effects from systemic delivery as opposed to if other steroid receptors are affected.

Endogenous gene expression

Induction of PSA mRNA by both R1881 (ligand-dependent) and FSK (ligand-independent) in LNCaP cells is dependent upon AR (Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783 (1999); Wang G, Jones SJ, Marra MA, Sadar MD, *Oncogene* 2006;25:7311-

23.). To test whether the compounds have an effect on endogenous gene expression, the levels of PSA mRNA in LNCaP cells exposed to R1881 were measured. LNCaP cells (in serum-free and phenol-red free media) were incubated with compounds for 1 hour before the addition of R1881 (1 nM) for an additional 16 hours before harvesting and isolating total RNA. Levels of mRNA were measured using QPCR. Levels of PSA mRNA were normalized to levels of GAPDH mRNA. 185-9-2 was observed to block endogenous PSA mRNA induction by R1881 to almost baseline levels (Figure 7).

AR interaction with AREs on the DNA

Chromatin immunoprecipitation (ChIP) was used to assess if 185-9-2 prevented AR binding to the endogenous AREs in the enhancer region of the PSA gene in the physiological context of chromatin structure. The AR shows constitutive occupancy on the PSA promoter ARE, while the enhancer ARE has inducible occupancy in response to androgen (Jia L, Coetzee GA., *Cancer Res.* 2005 Sep 1;65(17):8003-8). The occupancy of AR on these regulatory regions peaks at 16 hr of androgen treatment (Jia L, Choong CS, Ricciardelli C, Kim J, Tilley WD, Coetzee GA., *Cancer Res.* 2004 Apr 1;64(7):2619-26; Louie MC, Yang HQ, Ma AH, Xu W, Zou JX, Kung HJ, Chen HW., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Mar 4;100(5):2226-30; Wang Q, Carroll JS, Brown M., *Mol Cell.* 2005 Sep 2;19(5):631-42.). LNCaP cells were treated for a short (3 h) or optimal (16 h) period of time with DHT plus or minus 185-9-2, prior to cross-linking with 1% formaldehyde and harvesting cells. The cells were lysed, sonicated, and the extracts used for immunoprecipitation with anti-AR antibody. 185-9-2 inhibited AR interaction with the ARE on the PSA enhancer in LNCaP cells in response to androgen (Figure 8A). The decrease in AR interaction with ARE was not due to decreased levels of AR protein. Western blot analysis of AR protein from whole lysates prepared from LNCaP cells harvested at these same time points, revealed that 185-9-2 does NOT decrease levels of AR protein (Figure 8B). Long term incubation of LNCaP cells with 185-9-2 also did not reduce levels of AR protein (Figure 9). Thus, it is believed that 185-9-2 does not inhibit AR transcriptional activity by reducing levels of AR protein. This suggests that the mechanism of action of 185-9-2 is unique from other compounds such as AR mRNA hammerhead ribozyme, AR siRNA, pyranocoumarin, calpain, phenethyl isothiocyanate, fulvestrant, decursin, LAQ824, and baicalein that decrease levels of AR protein and are being explored in other laboratories.

185-9-2 does not prevent nuclear translocation of the AR

Another possible mechanism by which any of these inhibitors may decrease transactivation of the AR could involve prevention of nuclear translocation of AR protein. In the absence of both androgen or stimulation by alternative pathways, AR is primarily cytoplasmic. Cellular fractionation and fluorescent microscopy (Figure 10 A,B) revealed that 185-9-2 did not cause nuclear translocation of the AR on its own in the absence of androgen, nor did it prevent nuclear translocation of AR protein in response to androgen (dihydrotestosterone, DHT).

N/C Interaction

Ligand-dependent activity of the AR requires interaction between the amino (N) and carboxy (C) termini for antiparallel dimer formation (He B, Kemppainen JA, Voegel JJ, Gronemeyer H, Wilson EM., *J Biol Chem.* 1999, 274(52):37219-25.). Antiandrogens such as bicalutamide, flutamide and cyproterone acetate do not stimulate this interaction on their own, and each inhibits N/C interaction induced by androgen (Wong, C. I., Zhou, Z. X., Sar, M., and Wilson, E. M. (1993) *J. Biol. Chem.* 268, 19004-19012; Langley, E., Zhou, Z. X., and Wilson, E. M. (1995) *J. Biol. Chem.* 270, 29983-29990; Kemppainen, J. A., Langley, E., Wong, C. I., Bobseine, K., Kelce, W. R., and Wilson, E. M. (1999) *Mol. Endocrinol.* 13, 440-454; Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Balk SP. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 29, 26321-26326). The mammalian two-hybrid system was used to measure this interaction. CV1 cells were cotransfected with the expression vector for a fusion protein of amino acids 1-565 of the AR NTD fused to VP16 at the N-terminus (VP16-ARTAD, the N terminus), the expression vector for the DBD of Gal4 fused to the LBD of the AR (amino acids 628-919; Gal4-ARLBD; the C terminus), and the Gal4-luciferase reporter (Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Balk SP. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 29, 26321-26326). There was no detectable interaction between the VP16-ARTAD and Gal4-ARLBD in the absence of androgen (Figure 11). Androgen stimulated this interaction as measured by increased luciferase activity which was blocked by bicalutamide (see also, for example, Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Balk SP. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 29, 26321-26326). Importantly, 185-9-2 was observed to inhibit androgen-stimulated N/C interaction (compare columns 6 and 2). Thus, it is believed that 185-9-2 inhibits the transcriptional activity of the AR by preventing N/C interaction.

Proliferation assay

The prostate gland is an androgen-dependent organ where androgens are the predominant mitogenic stimulus (Isaacs JT, Scott WW, Coffey DS., *Prog Clin Biol Res.* 1979;33:133-44). This dependency on androgens provides the underlying rationale for treating prostate cancer with chemical or surgical castration. Androgen (0.1 nM) stimulates the proliferation of LNCaP cells. To test whether 185-9-2 interference with AR AF-1 function reduces androgen-dependent proliferation of LNCaP cells, similar to what is observed for antiandrogens used clinically, LNCaP cells were pretreated for 1h with bicalutamide (10 µM, positive control) or 185-9-2 (5 µg/ml) prior to addition of 0.1 nM R1881. BrdU incorporation was measured 4 days later to indicate changes in proliferation in response to androgen (Figure 12). R1881 (0.1nM) increased proliferation over control (vehicle for R1881 and small molecules). 185-9-2 was observed to be as effective as bicalutamide in blocking androgen-induced proliferation. 185-9-2 was observed not to block proliferation of PC3 human prostate cancer cells (Figure 13, $p>0.05$) that do not express functional AR and thus do not rely on the AR for growth and survival (Kaighn *et al* 1978 *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 49, 17-21).

EXAMPLE 4

The subcutaneous xenograft models were used to test whether the small molecules that inhibit activation of the androgen receptor *in vitro* have any effect on these tumors. PNG01-185-017-9-2 was tested *in vivo* using the LNCaP and PC3 subcutaneous xenograft models. *In vivo* experiments were done to provide information relevant to toxicity, the requirement for endogenous expression of AR, and whether PNG01-185-017-9-2 had an effect on tumor growth and progression to androgen independence. Tumor volume was monitored in both xenograft models.

PNG01-185-017-9-2 reduced the tumor volume of LNCaP xenografts

LNCaP human prostate cancer cells express endogenous androgen receptor (AR) and prostate-specific antigen (PSA), and progress to androgen independence in castrated hosts. LNCaP cells (10^6 /ml) were implanted subcutaneously into NOD-SCID male mice that were at least 8 weeks in age. The cells were suspended in 75 µl of RPMI medium 1640 (5% FBS) with 75 µl of Matrigel and injected into the flank region of the host under anesthesia. The animals were castrated when the tumors were approximately 100 mm³ (mean = 131.1 ± 24.9 mm³; n=19) and randomized into two groups. One week after castration the animals were treated every 5 days with an intratumoral (i.t.) dose of

20mg/kg body weight of 185-9-2 or matching volume of vehicle (control, DMSO). Animals were injected with 185-9-2 over a period of 25 days and harvested 5 days after the last injection. A total of five doses were given to the animal. Tumor volume and body weight were measured every 5 days. 185-9-2 was observed to significantly reduce the tumors, even after the first injection (Figure 14). At the duration of the experiment the 185-9-2-treated tumors were $35.4 \pm 15.7 \text{ mm}^3$, while vehicle-treated tumors continued to grow and were $435.6 \pm 334.9 \text{ mm}^3$. Thus 185-9-2 was observed to reduce the tumor volume and did not just slow the growth. This suggests 185-9-2 may be curative for androgen-independent prostate cancer. I.T. delivery of the related compound, racemic **BADGE.2HCl (B3)**, was also observed to reduce tumor volume from $109.6 \pm 17.4 \text{ mm}^3$ to $79.0 \pm 63.6 \text{ mm}^3$ compared to I.T. delivery of DMSO which continued to grow (starting at $105.2 \pm 15.1 \text{ mm}^3$ to $256.6 \pm 73.4 \text{ mm}^3$) following the same treatment regime as for 185-9-2 (Figure 15A). Serum PSA measurements correlated with tumor volume data (serum PSA data not shown).

Importantly, i.v. delivery by tail vein injections every other day (50 mg/kg body weight) showed a similar rate of cytorreduction of tumors (Figure 15A). Within just 2 weeks, i.v. injection of 185-9-2 was observed to reduce tumors from $105.6 \pm 12.0 \text{ mm}^3$ to $64.3 \pm 29.6 \text{ mm}^3$, while tumors were $187.9 \pm 42.8 \text{ mm}^3$ in animals receiving i.v. injection of DMSO. These promising data emphasize that systemic delivery is effective in reducing androgen-independent prostate cancer. Immunohistochemistry (IHC) using a marker for apoptosis (TUNEL) and proliferation (Ki67) shows that intravenous delivery of 185-9-2 increased apoptosis and reduced proliferation (Figure 15 B) consistent with cytorreduction of the tumors. IHC data was prepared by a commercial lab that was blinded to treatments. 185-9-2 was observed not to cause general toxicity to animals indicated by no change in animal behavior or body weight (Figure. 14C and 15 C). Pathology review of sections of lung, heart, liver, spleen, and kidney harvested from mice receiving 185-9-2 or DMSO by i.v. delivery showed no signs of toxicity (Figure 16).

Levels of AR protein in harvested xenografts

IHC (Figure 17A) and western blot analysis (Figure 17B) provide evidence that I.V. or I.T. delivery of 185-9-2 did not decrease levels of AR protein in xenografts compared to levels of AR protein in vehicle-treated xenografts. Levels of cytokeratin 18 were measured as an indication of amount of epithelial cells in the xenograft samples.

Effects on angiogenesis

Angiogenesis in prostate cancer is predominantly dependent upon vascular endothelial growth factor (VEGF). Testosterone is a potent inducer of VEGF in the prostate (Häggström *et al* 1999 *J Urol.* 161, 1620-1625) and re-expression of VEGF in androgen independent tumours is consistent with the re-expression of androgen-regulated genes (Gregory *et al* 1998 *Cancer Res.* 58, 5718-5724). Expression of VEGF is associated with androgen independence (Mitsiades *et al* 2001 *Expert Opin Investig Drugs.* 10, 1099-1115) and aggressive metastatic disease (Harper *et al* 1998 *J Pathol.* 186, 169-177; Balbay *et al* 1999 *Clin Cancer Res.* 5, 783-789; Melnyk *et al* 1999 *J Urol.* 161, 960-963). Staining of the harvested tumors for VEGF reveal that PNG01-185-017-9-2 inhibited the expression of VEGF (Figure 18).

Subcutaneous PC3 xenograft models in non-castrated hosts

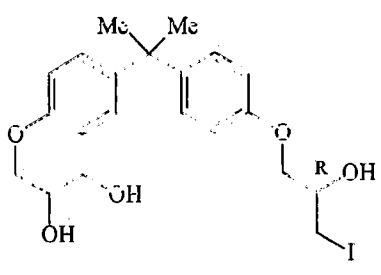
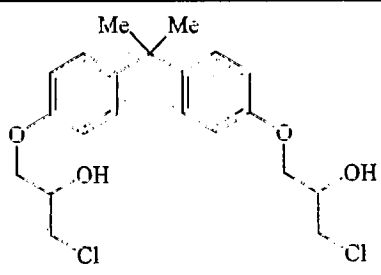
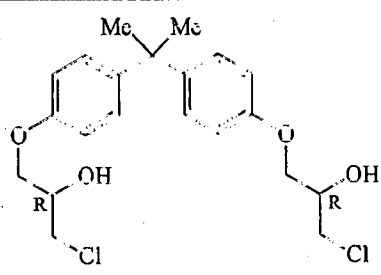
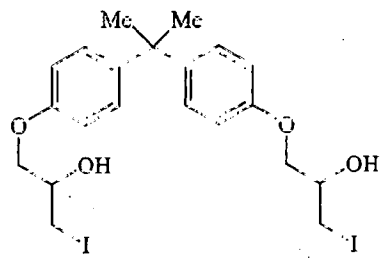
The PC3 xenograft model was employed to give an indication of whether endogenous AR must be expressed for the compounds to reduce tumor burden. PC3 are human prostate cancer cells that do not express functional AR and should therefore not respond to therapy with these small molecules that have been selected for their specificity in blocking transactivation of the AR-NTD. PC3 cells were implanted subcutaneously into NOD-SCID male mice. The animals were randomized into two groups when the tumors were approximately 100 mm³ (n=9 and 10; mean tumor volume = 112.1 ± 19.7 mm³). Animals were treated every 5 days with a subcutaneous dose of 20mg/kg body weight of PNG01-185-017-9-2 or matching volume of vehicle (control, DMSO). Tumor volume and body weight were measured every 5 days. In contrast to LNCaP xenografts, PNG01-185-017-9-2 did not reduce tumors but did slightly slow the growth of PC3 xenografts (Figure 19A, B). Consistent with previous experiments shown here, no toxicity was observed as indicated by animal behavior and measured by body weight over the course of the treatments (Figure 19C).

EXAMPLE 5

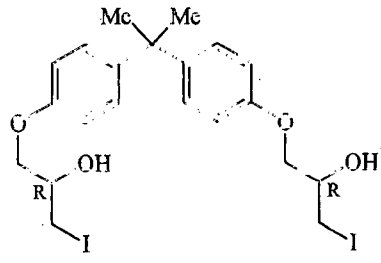
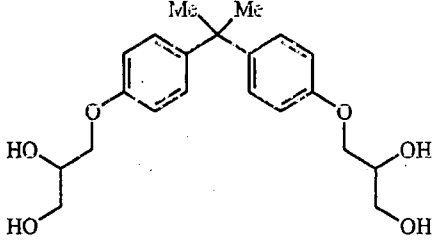
To improve the delivery of 185-9-2, a glycine ester derivative of the BADGE.HCL.H₂O (Figure 20A) was made. It is freely water soluble. This compound was submitted for cell-based testing and was observed to inhibit transactivation of the AR NTD induced by interleukin-6 (IL-6) (Figure 20B, compare lane 2 with lane 4).

The following Table 5 includes experimental data relating to the compounds shown.

TABLE 5

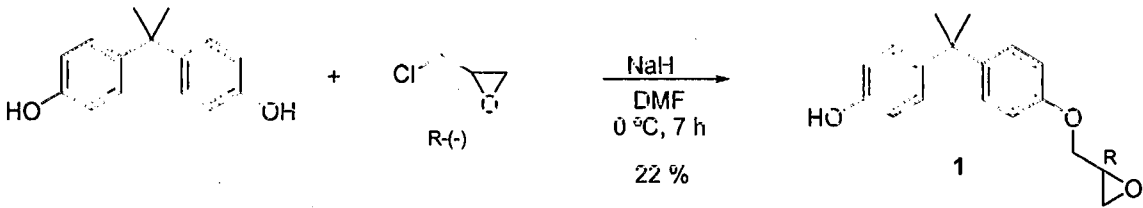
COMPOUND	EXPERIMENTAL DATA
 (R)-BADGE x HI x H₂O (2-R) BADGE x HI x H₂O	7% inhibition of Fsk activation of Gal4ARN at 20μM 33% inhibition of R1881 activation of p6.1luc at 20μM and 20% at 12.5μM
 Racemic BADGE x 2HCl	79% inhibition Fsk activation of gal4ARN at 12.5μM 69% inhibition of R1881 activation p6.1luc at 12.5μM 63% inhibition of R1881 activation of p6.1luc at 12.5μM
 (R)-BADGE x 2HCl (2-R) isomers BADGE x 2HCl	88% inhibition of Fsk activation of GalARN at 12.5μM 34.8% inhibition of R1881 activation of p6.1luc 55% inhibition of 12.5μM R1881 activation of p6.1luc at 12.5μM
 Racemic BADGE x 2 HI	33% inhibition of Fsk activation of Gal4ARN at 20μM 35% inhibition of R1881 activation of p6.1luc at 12.5μM 33% inhibition of R1881 activation of p6.1luc at 12.5μM

79

 (R)-BADGE x 2HI (2-R) Isomers BADGE x 2HI	42% inhibition of R1881 activation of p6.1luc at 12.5μM 29% inhibition of R1881 activation of p6.1luc at 12.5μM
 Commercially Purchased Compound (Aldrich) PNG01-185-017-9-1 PNG01-185-17-9-1 185-9-1	10% inhibition of R1881 activation of ARR3luc at 50μM

EXAMPLE 6

(R)-BAGE (1)



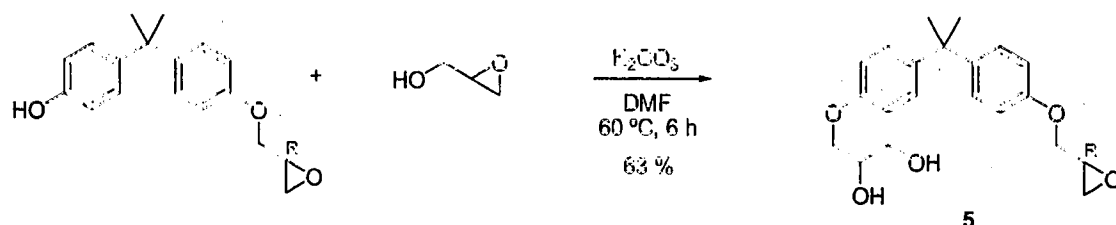
NaH as a 60% dispersion in mineral oil (96 mg, 2.40 mmol, 2.2 equiv) was suspended in anhydrous dimethyl formamide (5 mL) under argon atmosphere. The mixture was cooled to 0 °C and bisphenol A (250 mg, 1.09 mmol, 1 equiv) was added. After 15 min, (R)-epichlorohydrin (214 μL, 2.73 mmol, 2.5 equiv, 99% ee) was added via syringe and the mixture was allowed to react at room temperature for 7 h. Then, the solution was quenched with deionized water (~ 3 mL) and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 3 mL). The organic layer was washed with deionized water (2 mL), was dried over anhydrous magnesium sulfate, was filtered, and was concentrated under reduced pressure.

The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: dichloromethane and 2% methanol in dichloromethane) to provide (*R*)-BAGE (67 mg, 22%) as a white foamy residue.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.13 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.4, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.8, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.8, 2H), 4.25 (dd, *J* = 11.2, 2.8, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.2, 6.4, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 4.8, 1H), 2.68 (dd, *J* = 4.8, 2.4, 1H), 1.54 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 156.5, 155.6, 143.8, 141.3, 128.0, 127.9, 115.2, 114.4, 69.5, 50.4, 44.4, 41.7, 31.4. TLC (5% methanol in dichloromethane), *R*_f: 0.45 (UV, *p*-anisaldehyde).

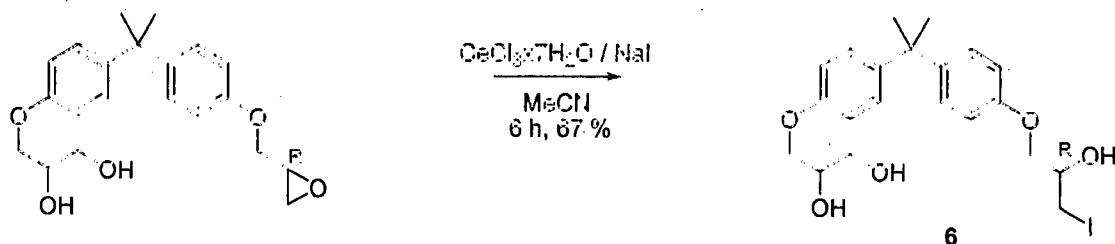
(*R*)-BADGE x H₂O (5)



To a stirred solution of (*R*)-BAGE (13 mg, 0.045 mmol, 1 equiv) in anhydrous dimethyl formamide (0.3 mL) at rt was added K₂CO₃ (6 mg, 0.045 mmol, 1 equiv) and racemic glycidol (9 μL, 0.135 mmol, 3 equiv). After stirring for 6h at 60 °C, deionized water (0.2 mL) was added to the resulting orange-brown solution. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 1 mL). The organic layer was washed with deionized water (2 mL), was dried over anhydrous magnesium sulfate, was filtered, and was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel Sep pak 2 g (eluent: dichloromethane and 5% methanol in dichloromethane) to provide (*R*)-BADGE x H₂O (10.3 mg, 63%) as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.08 (dd, *J* = 8.0, 5.2, 4H), 6.83 (dd, *J* = 10.8, 8, 4H), 4.89 (d, *J* = 5.2, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.6, 1H), 4.26 (dd, *J* = 11.6, 2.8, 1H), 3.93 (dd, *J* = 9.6, 4.0, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.42 (t, *J* = 5.6, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 4.8, 1H), 2.68 (dd, *J* = 4.8, 2.4, *J* = 11.6, 2.8, 1H), 1.57 (s, 6H). TLC (5% methanol in dichloromethane), *R*_f: 0.36 (UV, *p*-anisaldehyde).

(*R*)-BADGE x HI x H₂O (6)

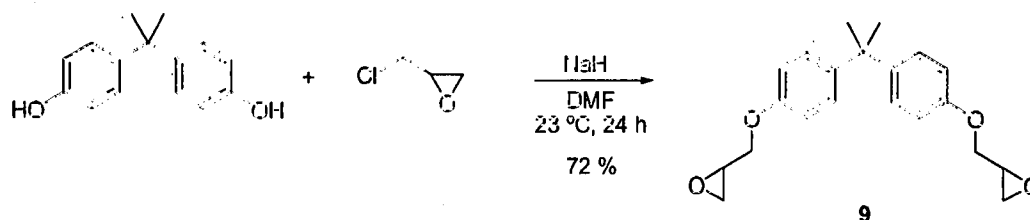


To a solution of (*R*)-BADGE x H₂O (10 mg, 0.029 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (0.5 mL) was added CeCl₃·7H₂O (21 mg, 0.057 mmol, 2 equiv) and NaI (9 mg, 0.057 mmol, 2 equiv). After stirring for 6 h at rt, the resulting yellow suspension was concentrated under reduced pressure. The reaction mixture was dissolved with dichloromethane (2 mL) and washed with H₂O (3 x 0.5 mL), the organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel Sep pak 2 g (eluent: dichloromethane and 10% methanol in dichloromethane) to provide (*R*)-BADGE x HI x H₂O (9 mg, 67%) as a colourless foam.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.09 (m, 4H), 6.81 (m, 4H), 5.52 (d, *J* = 4.8, 1H), 4.86 (d, *J* = 4.8, 1H), 4.59 (t, *J* = 5.6, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.75 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 1.57 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.1, 156.7, 143.4, 143.0, 128.0, 127.9, 114.5, 114.4, 71.4, 70.6, 70.1, 68.6, 63.4, 41.8, 31.3, 12.7. TLC (5% methanol in dichloromethane), *R*_f: 0.30 (UV, *p*-anisaldehyde).

EXAMPLE 7

racemic BADGE (9)

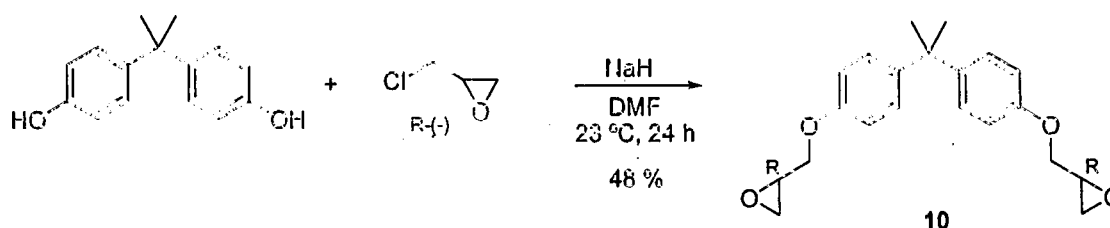


A round-bottomed flask was charged sequentially with NaH (200 mg, 4.80 mmol, 2.2 equiv) and bisphenol A (500 mg, 2.18 mmol, 1 equiv), and the contents were placed under an atmosphere of argon. Anhydrous dimethyl formamide (5 mL) was introduced via syringe and the resulting mixture was stirred at room temperature. After 15 min, racemic epichlorohydrin (700 μL, 8.96 mmol, 4.1 equiv) was added via syringe and the mixture was allowed to react at room temperature for 18 h. Then, the solution was quenched with deionized water (~ 1 mL) and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 4 mL). The organic layer was washed with deionized water (2 mL), was dried over anhydrous

magnesium sulfate, was filtered, and was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: dichloromethane) to provide racemic BADGE (536 mg, 72%) as a white foamy residue.

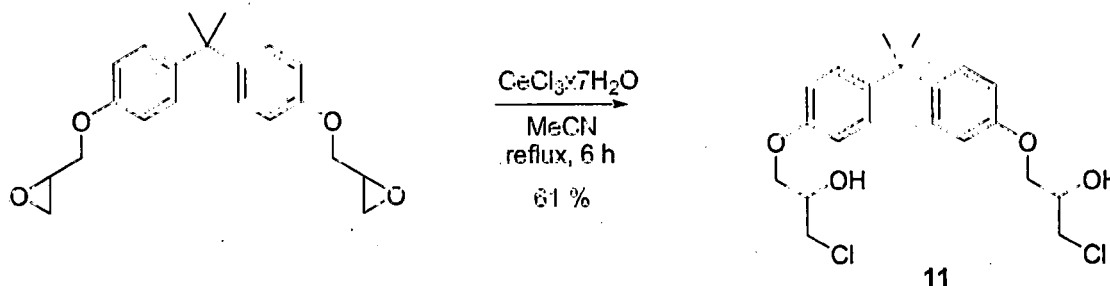
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.10 (d, $J = 8.8$, 4H), 6.84 (d, $J = 8.8$, 4H), 4.25 (dd, $J = 11.6$, 2.8, 2H), 3.78 (dd, $J = 11.2$, 6.4, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 4.8$, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.60 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 156.6, 143.5, 128.0, 114.5, 69.5, 50.3, 44.4, 41.8, 31.3. TLC (5% methanol in dichloromethane), R_f : 0.77 (UV, *p*-anisaldehyde).

(R)-BADGE (10)



Same procedure as previously described for *racemic* BADGE, but using (*R*)-epichlorohydrin.

racemic BADGE x 2HCl (11)



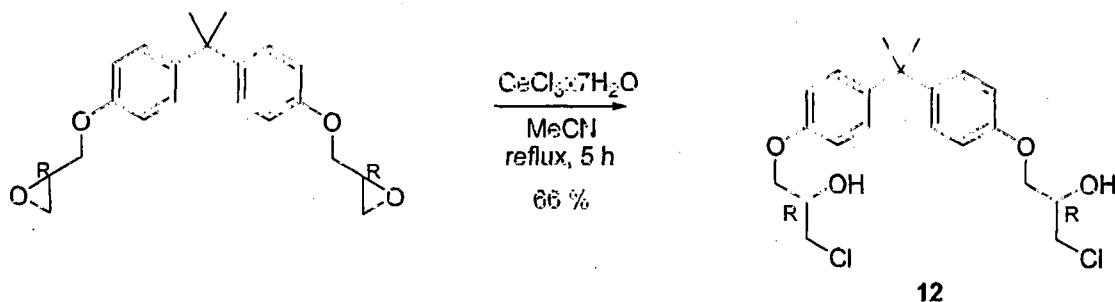
To a solution of *racemic* BADGE (95 mg, 0.279 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (1.0 mL) was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (208 mg, 0.558 mmol, 2 equiv) and the mixture was refluxed for 6 h. The resulting white paste was filtered with dichloromethane and the clear suspension was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel Sep pak 2 g (eluent: dichloromethane and 10% methanol in dichloromethane) to provide *racemic* BADGE x 2HCl (70 mg, 61%) as a colourless foam.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (d, $J = 8.8$, 4H), 6.83 (d, $J = 8.4$, 4H), 5.50 (d, $J = 5.2$, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 5.6$, 4H), 3.73 (dd, $J = 11.2$, 4.4, 2H), 3.65 (dd, $J = 11.2$, 5.6, 2H), 1.57 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 156.7, 143.4, 128.0,

114.5, 69.5, 69.3, 47.4, 41.8, 31.3. TLC (5% methanol in dichloromethane), R_f : 0.31 (UV, *p*-anisaldehyde).

EXAMPLE 8

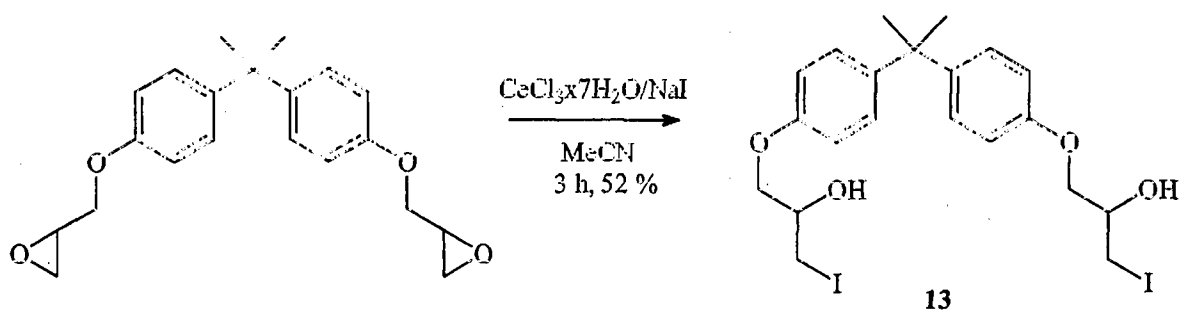
(R)-BADGE x 2HCl (12)



Same procedure as previously described for *racemic* BADGE x 2HCl, but using (R)-BADGE as starting material.

EXAMPLE 9

racemic BADGE x 2HI (13)



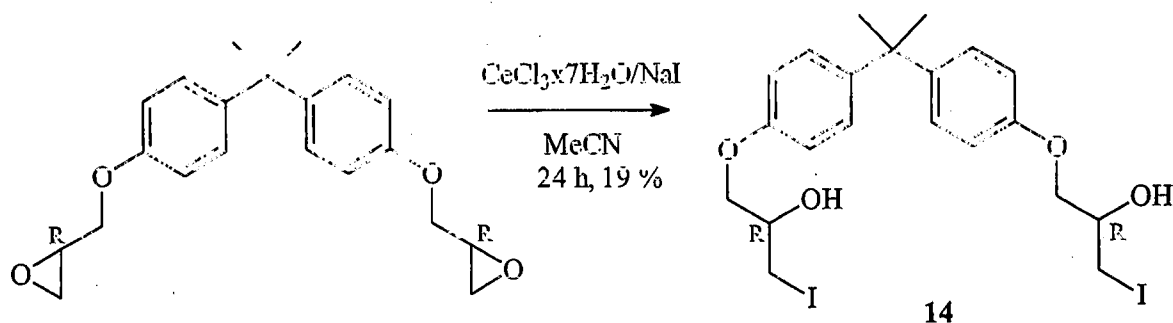
To a solution of *racemic* BADGE (60 mg, 0.176 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (1.0 mL) was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (131 mg, 0.352 mmol, 2 equiv) and NaI (53 mg, 0.352 mmol, 2 equiv). After stirring for 3 h at rt, the resulting yellow suspension was concentrated under reduced pressure. The reaction mixture was dissolved with dichloromethane (3 mL) and washed with H_2O (3 x 1 mL), the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel Sep pak 2 g (eluent: dichloromethane and 10% methanol in dichloromethane) to provide *racemic* BADGE x 2HI (55 mg, 52%) as a brown foam.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (d, $J = 8.8$, 4H), 6.82 (d, $J = 8.8$, 4H), 5.53 (d, $J = 5.2$, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.40 (dd, $J = 10.4$, 4.8, 2H), 3.31 (m, 2H), 1.57 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 156.7, 143.5, 128.1, 114.5, 71.4, 68.6, 41.8, 31.3, 12.7.

TLC (5% methanol in dichloromethane), R_f 0.43 (UV, *p*-anisaldehyde).

EXAMPLE 10

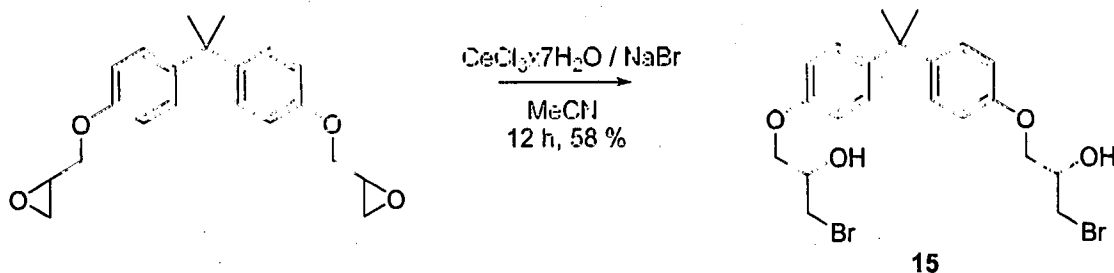
(R)-BADGE x 2HI (14)



Same procedure as previously described for *racemic* BADGE x 2HI, but using (*R*)-BADGE as starting material.

EXAMPLE 11

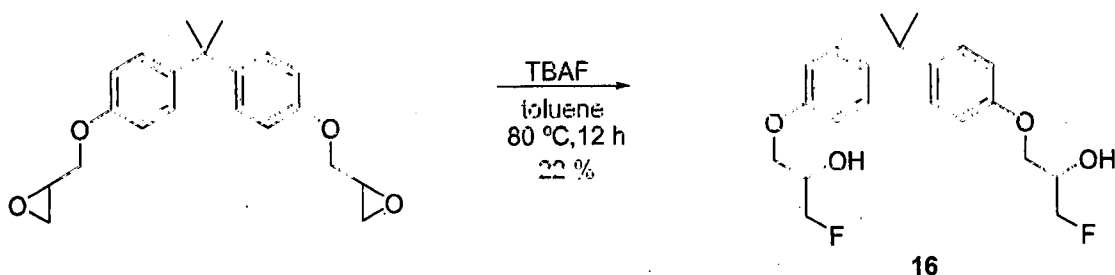
racemic BADGE x 2HBr (15)



To a solution of *racemic* BADGE (60 mg, 0.176 mmol, 1 equiv) in acetonitrile (1.0 mL) was added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (131 mg, 0.352 mmol, 2 equiv) and NaBr (36 mg, 0.352 mmol, 2 equiv). After stirring overnight at rt, the suspension was filtered with dichloromethane (6 mL) and washed with H_2O (3 x 2 mL), the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel Sep pak 2 g (eluent: dichloromethane and 5 to 10% methanol in dichloromethane) to provide *racemic* BADGE x 2HBr (33 mg, 58%) as a colourless foam.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.09 (d, $J = 8.4$, 4H), 6.83 (d, $J = 8.8$, 4H), 5.54 (d, $J = 5.2$, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 5.6$, 4H), 3.62 (dd, $J = 10.0$, 4.4, 2H), 3.53 (dd, $J = 10.4$, 5.2, 2H), 1.57 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 156.7, 143.5, 128.1, 114.5, 70.2, 68.8, 41.8, 37.2, 31.3. TLC (5% methanol in dichloromethane), R_f 0.53 (UV, *p*-anisaldehyde).

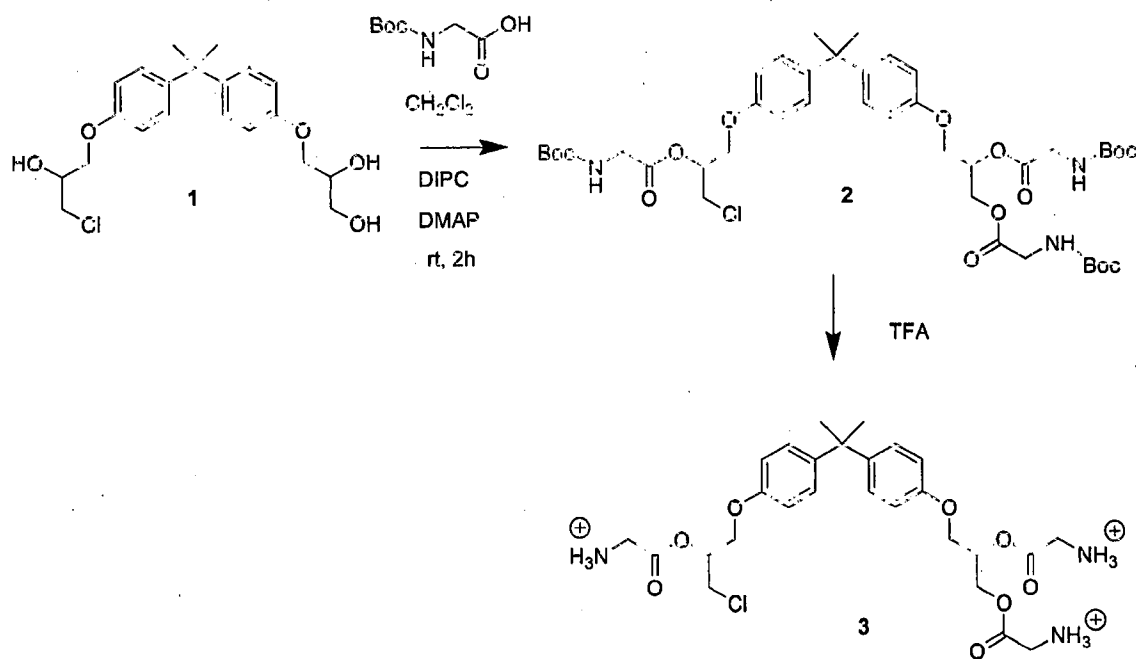
EXAMPLE 12

racemic BADGE x 2HF (16)

To a solution of *racemic* BADGE (60 mg, 0.176 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (1.0 mL) was added 1M solution of TBAF in THF (0.88 mL, 0.88 mmol, 5 equiv), and the mixture was allowed to stir at 80 °C for 12h. The mixture was subjected to a short path column chromatography (eluent: dichloromethane and 5% methanol in dichloromethane) to remove TBAF. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel Sep pak 2 g (eluent: 30% ethyl acetate in hexane) to provide *racemic* BADGE x 2HF (14 mg, 22%) as a colourless foam.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.09 (d, J = 8.4, 4H), 6.82 (d, J = 8.8, 4H), 5.40 (d, J = 5.2, 2H), 4.50 (ddd, J = 47.6, 9.6, 3.6, 2H), 4.39 (ddd, J = 47.6, 9.6, 3.6, 2H), 3.99 (dm, J = 20.8, 2H), 3.90 (m, 4H), 1.56 (s, 6H). ^{19}F NMR (282.4 MHz, DMSO- d_6): δ -230.4 (td, J = 50.4, 22.2). TLC (5% methanol in dichloromethane), R_f : 0.38 (UV, *p*-anisaldehyde).

EXAMPLE 13

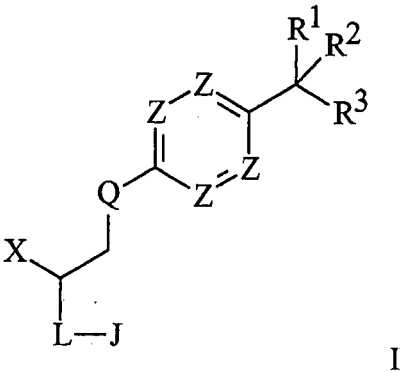
Synthesis of the triglycine ester 3 of BADGE.HCl.H₂O

Experimental for synthesis of the TFA salt 3 of Tri-Gly-Badge, HCL.H₂O (1): To a solution of BADGE.HCL.H₂O (1) (8.80 mg, 0.02 mmol) in 1mL of CH₂Cl₂ was added BOC-GLy-OH (30.8 mg, 0.18 mmol), DMAP (catalytic amount), and DIPC (0.03 mL, 0.18 mmol). The mixture was stirred at room temperature for two hours and then filtered. The filtrate was added to 2mL of TFA, stirred at room temperature for 2 hours, and then concentrated in vacuo. The residue was partitioned between EtOAc and water and the water layer was concentrated, dried, and then passed through a LH-20 column (eluted with 100% MeOH) to give pure product 3. After the TFA salt product was concentrated, it was dissolved in 2mL of MeOH, then 2mL of 2N HCL was added. The mixture was stirred at room temperature for 5 min, concentrated under an N₂ stream, and then dried on vacuum for overnight to give the HCl salts.

Although various embodiments of the invention are disclosed herein, many adaptations and modifications may be made within the scope of the invention in accordance with the common general knowledge of those skilled in this art. Such modifications include the substitution of known equivalents for any aspect of the invention in order to achieve the same result in substantially the same way. Numeric ranges are inclusive of the numbers defining the range. The word "comprising" is used herein as an open-ended term, substantially equivalent to the phrase "including, but not limited to", and the word "comprises" has a corresponding meaning. As used herein, the singular forms "a", "an" and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "a thing" includes more than one such thing. Citation of references herein is not an admission that such references are prior art to the present invention. Any priority document(s) and all publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are incorporated herein by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein and as though fully set forth herein. The invention includes all embodiments and variations substantially as hereinbefore described and with reference to the examples and drawings.

What is claimed is:

1. Use of a compound having a structure of Formula I



wherein

J is H or a moiety selected from TABLE 1;

L is O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG;

X is H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂;

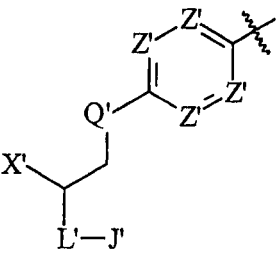
Q is G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG;

each Z is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G;

R¹ and R² are each independently H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl;

each G G' and G'' is independently a branched, unbranched, or aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₁₀ alkyl;

R³ is H, a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl,
or



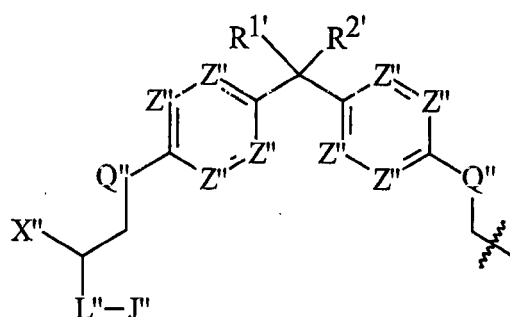
J' is H or a moiety selected from TABLE 1;

L' is O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG;

each Z' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G;

Q' is G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG;

X' is H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, or



R^{1'} and R^{2'} are each independently H, or a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl;

each J'' and J''' is independently H or a moiety selected from TABLE 1;

L'' is O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG;

each Z'' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G;

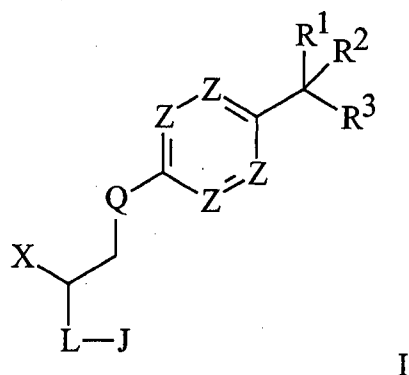
Q'' is G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; and

X'' is H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂;

wherein the optional substituent is selected from the group consisting of: oxo, OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂ wherein R is an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl;

for modulating for modulating androgen receptor (AR) activity.

2. Use of a compound having a structure of Formula I



wherein

J is H or a moiety selected from TABLE 1;

L is O, S, NH, NG, N^+H_2 , or N^+HG ;

X is H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2OJ''' , G, CH_2OG , CH_2OGOG' , GOG' , $GOG'OG''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , or CH_2NG_2 ;

Q is G, O, CH_2 , CHG , CG_2 , S, NH or NG;

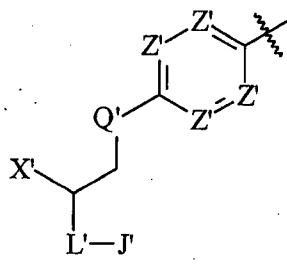
each Z is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , $CNHG$, CNG_2 , $COSO_3H$, $COPO_3H_2$, CSG, CSOG, or CSO_2G ;

R^1 and R^2 are each independently H, or a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C_3 - C_{10} alkyl;

each G, G' and G'' is independently a branched, unbranched, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C_1 - C_{10} alkyl;

R^3 is H, a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl,

or



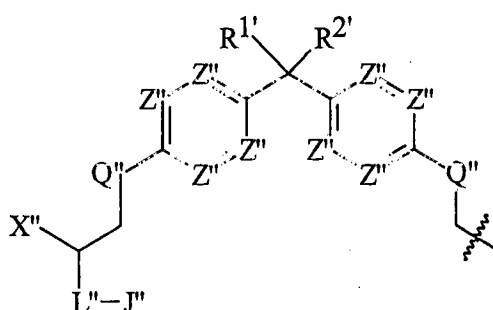
J' is H or a moiety selected from TABLE 1;

L' is O, S, NH, NG, N^+H_2 , or N^+HG ;

each Z' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G;

Q' is G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG;

X' is H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, or



R^{1'} and R^{2'} are each independently H, or a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl;

each J'' and J''' is independently H or a moiety selected from TABLE 1;

L'' is O, S, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG;

each Z'' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G;

Q'' is G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; and

X'' is H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂;

wherein the optional substituent is selected from the group consisting of: oxo, OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂ wherein R is an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl;

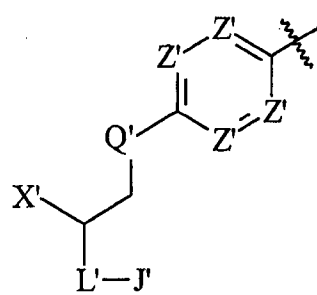
for preparation of a medicament for modulating androgen receptor (AR).

3. The use of claim 1 or 2 wherein the modulating of androgen receptor (AR) activity is in a mammalian cell.

4. The use of any one of claims 1 to 3 wherein each X, X' and X'' is independently H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂; and

each Z, Z', and Z'' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl or COH.

5. The use of any one of claims 1 to 4 wherein R³ is

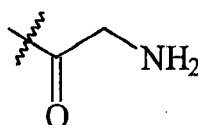


- 6. The use of any one of claims 1 to 5 wherein each Z, Z' and Z'' is independently CH, CF, CCl, CBr, or Cl.
- 7. The use of any one of claims 1 to 6 wherein each Z, Z', and Z'' is CH.
- 8. The use of any one of claims 1 to 7 wherein each of Q, Q' and Q'' are O.
- 9. The use of any one of claims 1 to 8 wherein each of R¹, R^{1'}, R² and R^{2'} are independently H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted, C₁-C₁₀ alkyl.
- 10. The use of any one of claims 1 to 9 wherein each R¹, R^{1'}, R² and R^{2'} is CH₃.
- 11. The use of any one of claims 1 to 10 wherein X is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, or CH₂OGOG'.
- 12. The use of any one of claims 1 to 11 wherein X is CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropyl), or CH₂OC₂H₄OC₄H₉.
- 13. The use of any one of claims 1 to 12 wherein X' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂.
- 14. The use of any one of claims 1 to 13 wherein X' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, or CH₂OGOG'.
- 15. The use of any one of claims 1 to 14 wherein X' is CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropyl), or CH₂OC₂H₄OC₄H₉.
- 16. The use of any one of claims 1 to 12 wherein X'' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂F, CH₂OJ''', CH₂OG or CH₂OGOG'.
- 17. The use of any one of claims 1 to 12 wherein X'' is CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropyl), or CH₂OC₂H₄OC₄H₉.
- 18. The use of any one of claims 1 to 12 wherein X'' is CH₂OCH₃ and X is CH₂OCH₃.

19. The use of any one of claims 1 to 18 wherein each J, J', J'', and J''', when present, is independently an amino acid based moiety or a polyethylene glycol based moiety selected from TABLE 1.

20. The use of any one of claims 1 to 18 wherein each J, J', J'', and J''', when present, is independently an amino acid based moiety selected from TABLE 1.

21. The use of any one of claims 1 to 18 wherein each J, J', J'', and J''', when present is

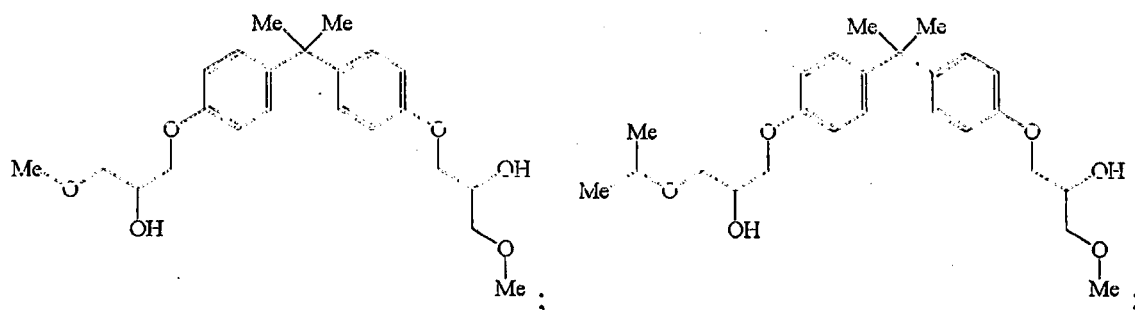


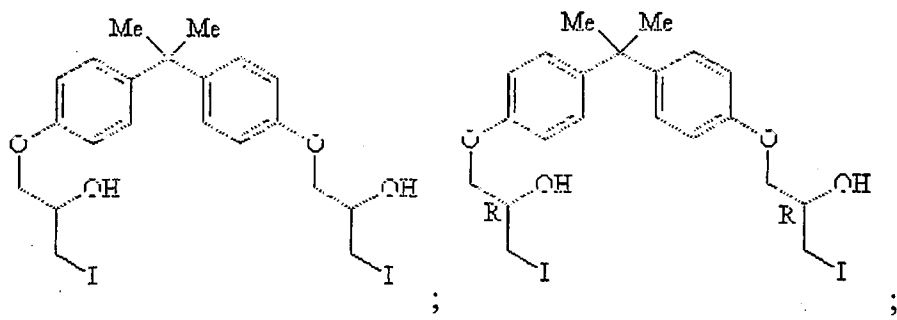
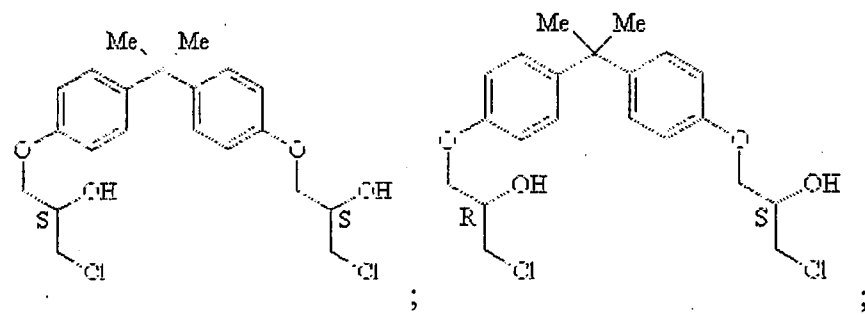
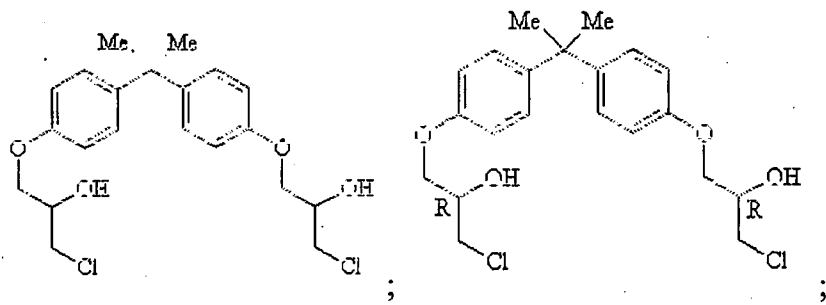
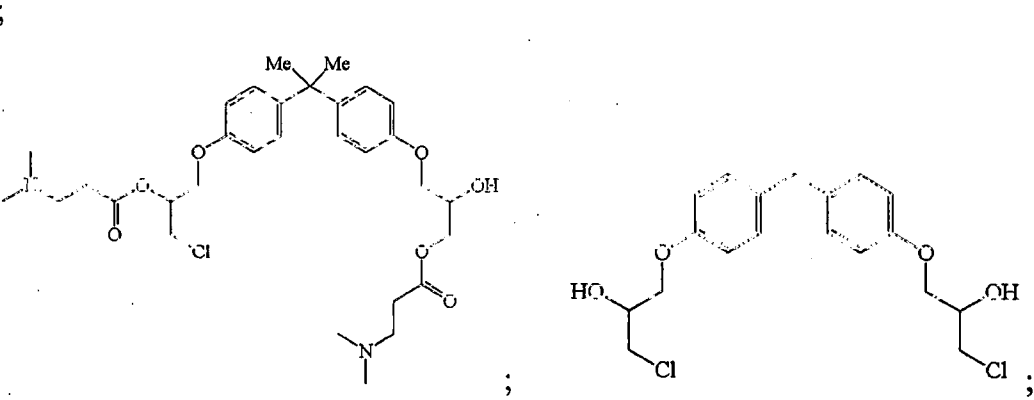
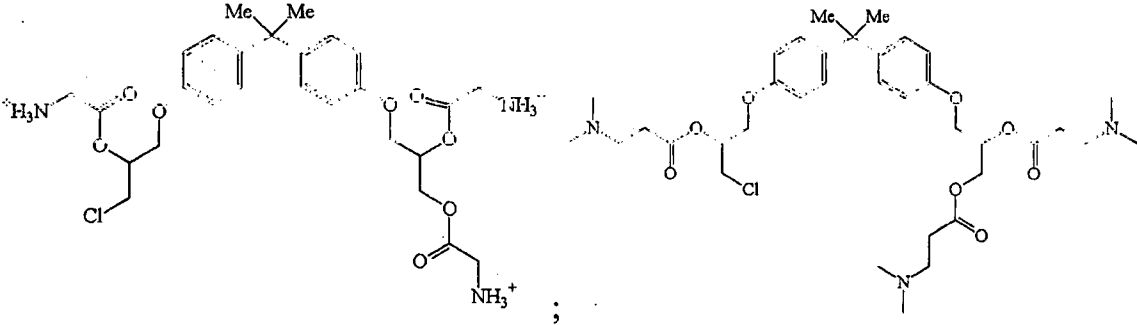
22. The use of any one of claims 1 to 18 wherein each J, J', J'', J''', when present, is H.

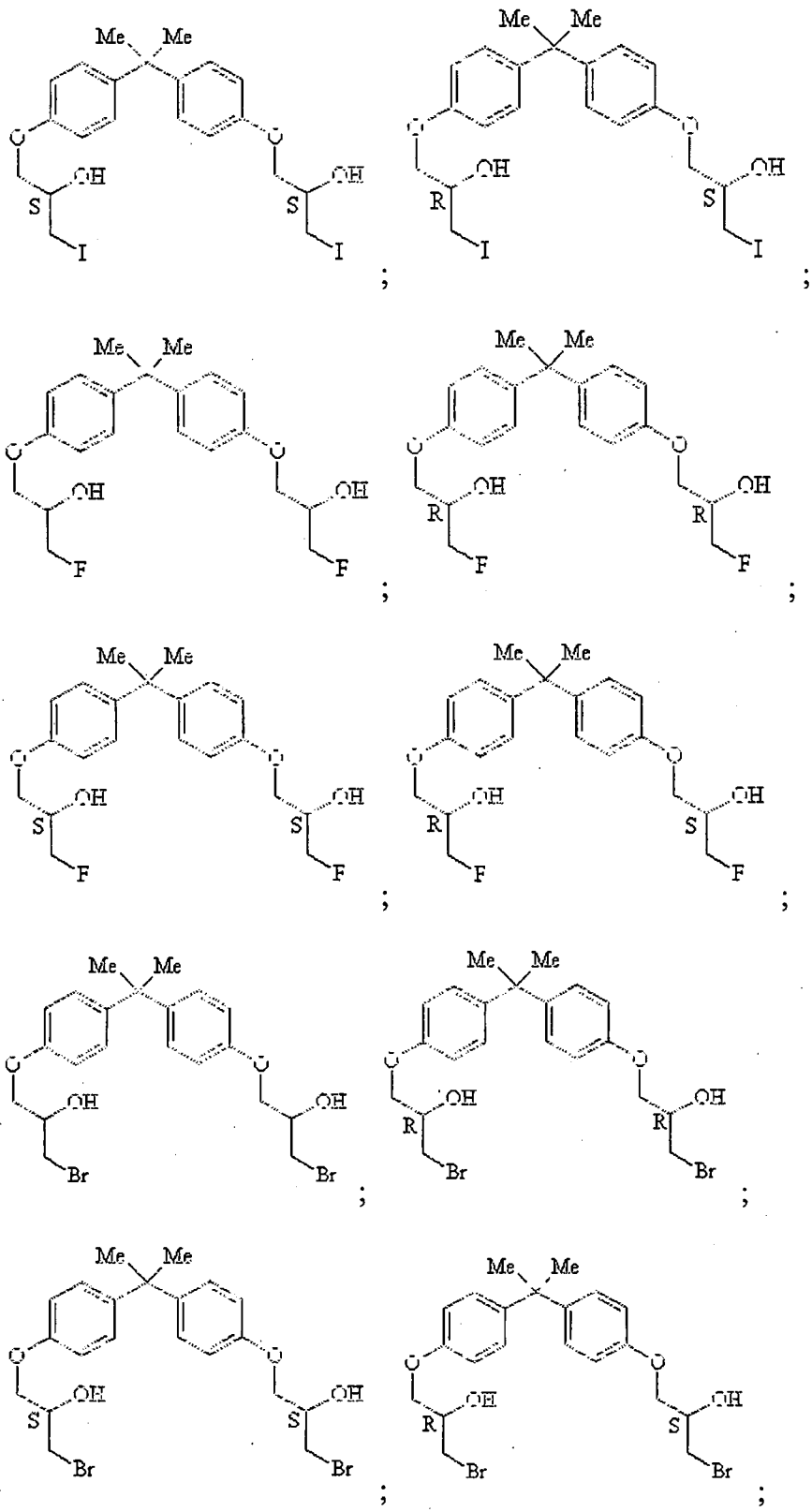
23. The use of any one of claims 1 to 22 wherein each L, L' and L'', when present, is independently O, or S.

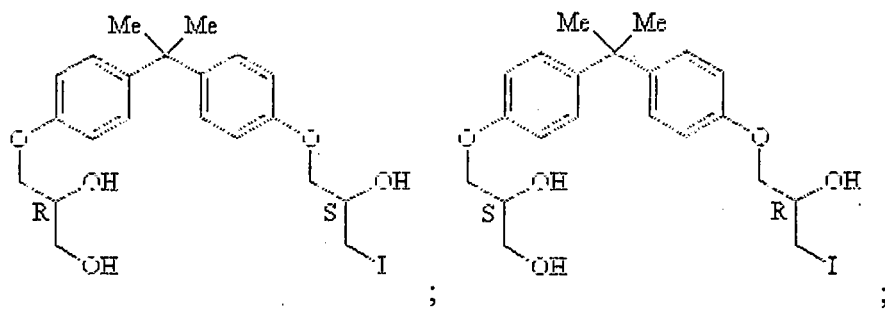
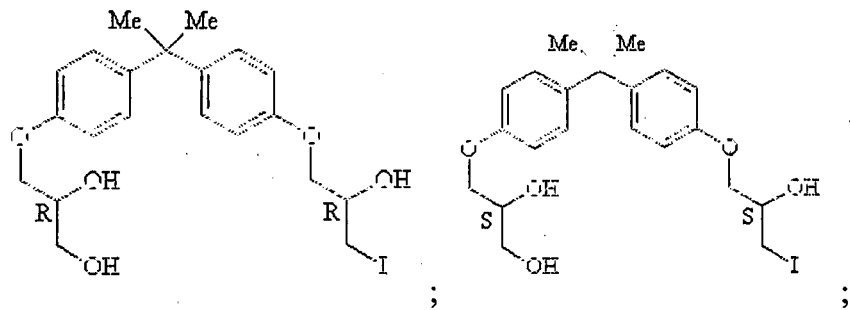
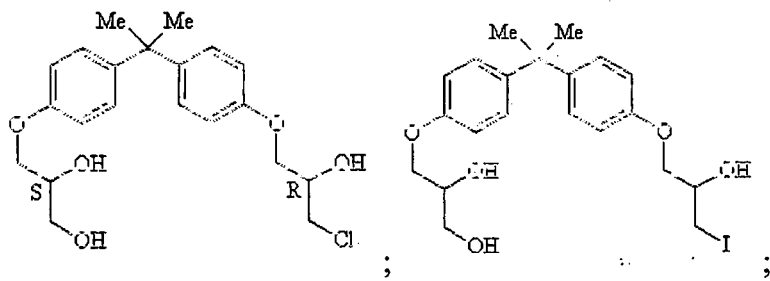
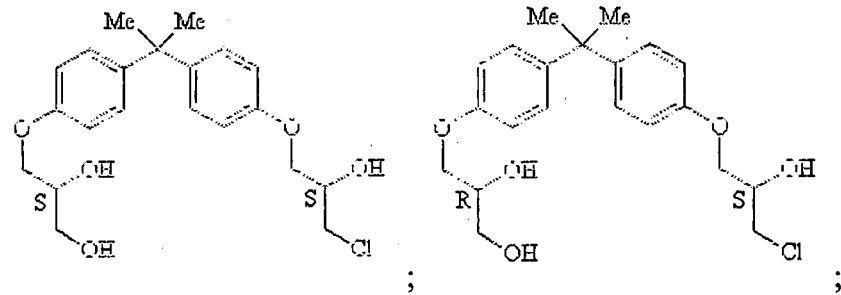
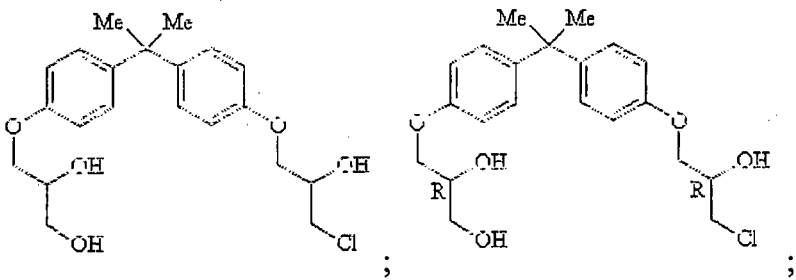
24. The use of any one of claims 1 to 23 wherein each L, L' and L'', when present, is O.

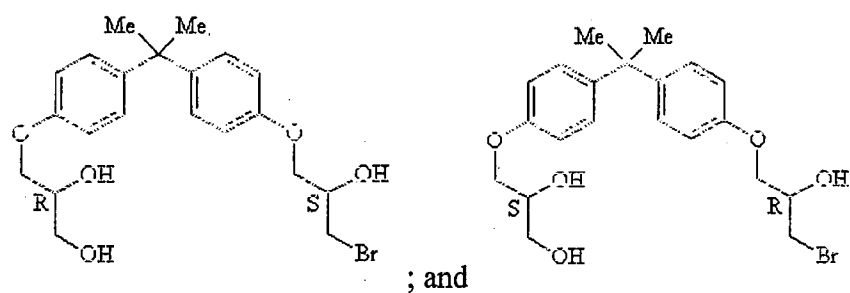
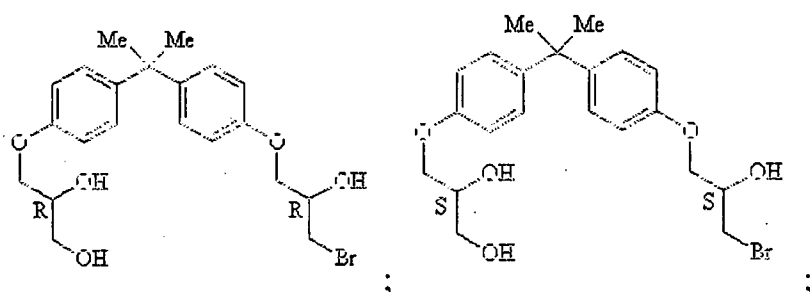
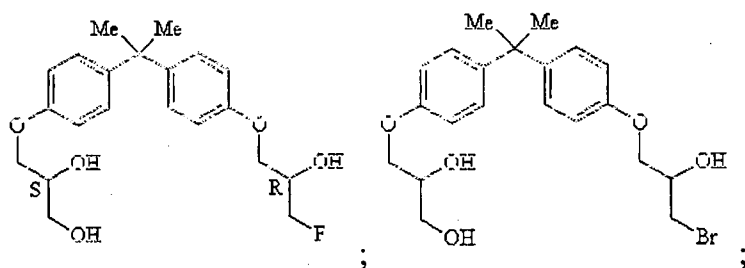
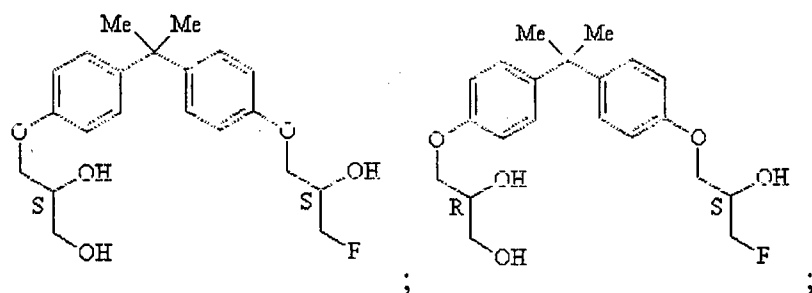
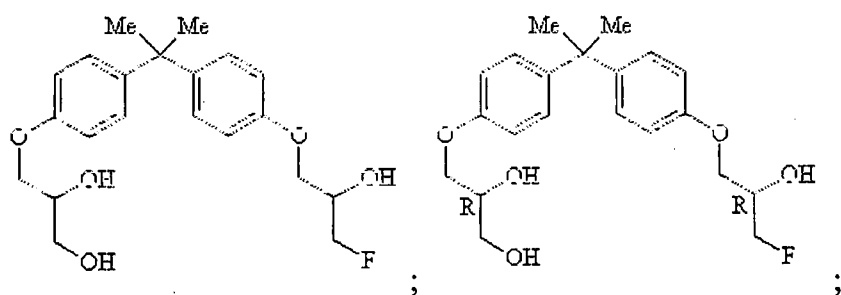
25. The use of any one of claims 1 to 3 wherein the compound is selected from one or more of the following:











; and

26. The use of any one of claims 1 to 25 wherein the mammalian cell is a human cell.

27. The use of any one of claims 1 to 26 wherein the modulating AR activity is for inhibiting AR N-terminal domain activity.

28. The use of any one of claims 1 to 27 wherein the modulating AR activity is for inhibiting AR N-terminal domain (NTD) activity.

29. The use of any one of claims 1 to 28 wherein the modulating is *in vivo*.

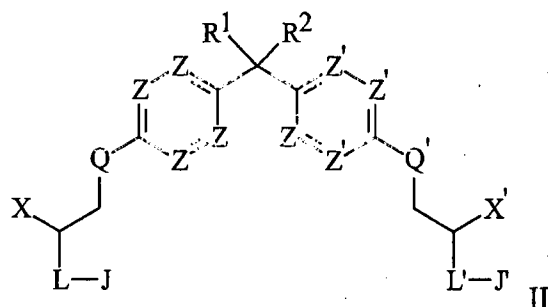
30. The use of any one of claims 1 to 29 wherein the modulating AR activity is for treatment of at least one indication selected from the group consisting of: prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, hair loss, acne, hirsutism, ovarian cysts, polycystic ovary disease, precocious puberty, and age-related macular degeneration.

31. The use of any one of claims 1 to 30 wherein the indication is prostate cancer.

32. The use of claim 31 wherein the prostate cancer is androgen-independent prostate cancer.

33. The use of claim 31 wherein the prostate cancer is androgen-dependent prostate cancer.

34. A compound having a structure of Formula II



wherein

each J and J' is independently H or a moiety selected from TABLE 1;

each L and L' is independently O, NH, NG, N⁺H₂ or N⁺HG;

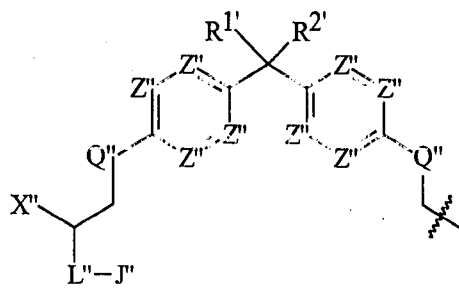
each Q and Q' is independently G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG;

each Z and Z' is independently N, CH, CF, CCl, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₂H, COPO₂H₂, CSG, CSOG, or CSO₂G;

R¹ and R² are each independently H; or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl;

X is CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂I, CH₂Br, CH₂F, or CH₂NG₂;

X' is H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, or



R^{1'} and R^{2'} are each independently H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl, or R^{1'} and R^{2'} together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl;

each J'' and J''' is independently H or a moiety selected from TABLE 1;

L'' is O, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG;

each Z'' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G;

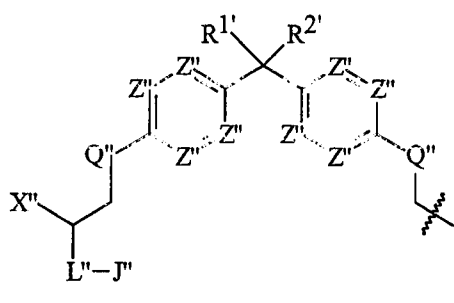
Q'' is G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG;

X'' is H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂; and

each G, G', and G'' is independently, a branched or unbranched, non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated C₁-C₁₀ alkyl;

wherein the optional substituent is selected from the group consisting of: oxo, OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂ wherein R is an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl.

35. The compound of claim 34 wherein X' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, or



X'' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂; and

each Z, Z' and Z'' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl or COH.

36. The compound of claim 34 or 35 wherein each Z, Z' and Z'' is independently CH, CF, CCl, CBr, or Cl.
37. The compound of any one of claims 34 to 36 wherein each Z, Z', and Z'' is CH.
38. The compound of any one of claims 34 to 37 wherein each of Q, Q' and Q'' are O.
39. The compound of any one of claims 34 to 38 wherein each of R¹, R^{1'}, R² and R^{2'} are independently H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl.
40. The compound of any one of claims 34 to 39 wherein each R¹, R^{1'}, R² and R^{2'} is CH₃.
41. The compound of any one of claims 34 to 40 wherein X is CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂OG, or CH₂OGOG'.
42. The compound of any one of claims 34 to 41 wherein X is CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropyl), or CH₂OC₂H₄OC₄H₉.
43. The compound of any one of claims 34 to 42 wherein X' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂.
44. The compound of any one of claims 34 to 43 wherein X' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, or CH₂OGOG'.
45. The compound of any one of claims 34 to 44 wherein X' is CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂Cl, CH₂OG, or CH₂OGOG'.
46. The compound of any one of claims 34 to 44 wherein X' is CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂Cl, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropyl), or CH₂OC₂H₄OC₄H₉.

47. The compound of any one of claims 34 to 42 wherein X'' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG or CH₂OGOG'.

48. The compound of any one of claims 34 to 42 wherein X'' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, or CH₂OJ'''.

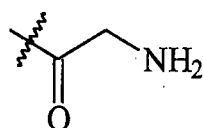
49. The compound of any one of claims 34 to 42 wherein X'' is CH₂Cl, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropyl), or CH₂OC₂H₄OC₄H₉.

50. The compound of any one of claims 34 to 42 wherein X'' is CH₂OCH₃ and X is CH₂OCH₃.

51. The compound of any one of claims 34 to 50 wherein each J, J', J'', and J''', when present, is independently an amino acid based moiety or a polyethylene glycol based moiety selected from TABLE 1.

52. The compound of any one of claims 34 to 50 wherein each J, J', J'', and J''', when present, is independently an amino acid based moiety selected from TABLE 1.

53. The compound of any one of claims 34 to 50 wherein each J, J', J'', and J'''



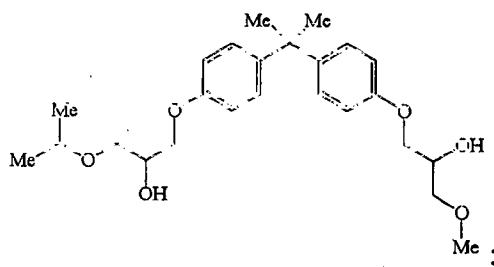
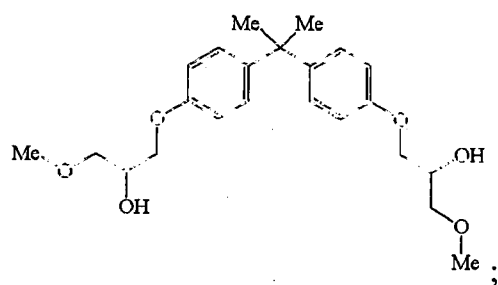
when present, is

54. The compound of any one of claims 34 to 50 wherein each J, J', J'', and J''', when present, is H.

55. The compound of any one of claims 34 to 53 wherein each L, L', and L'', when present, is independently O, NH or N⁺H₂.

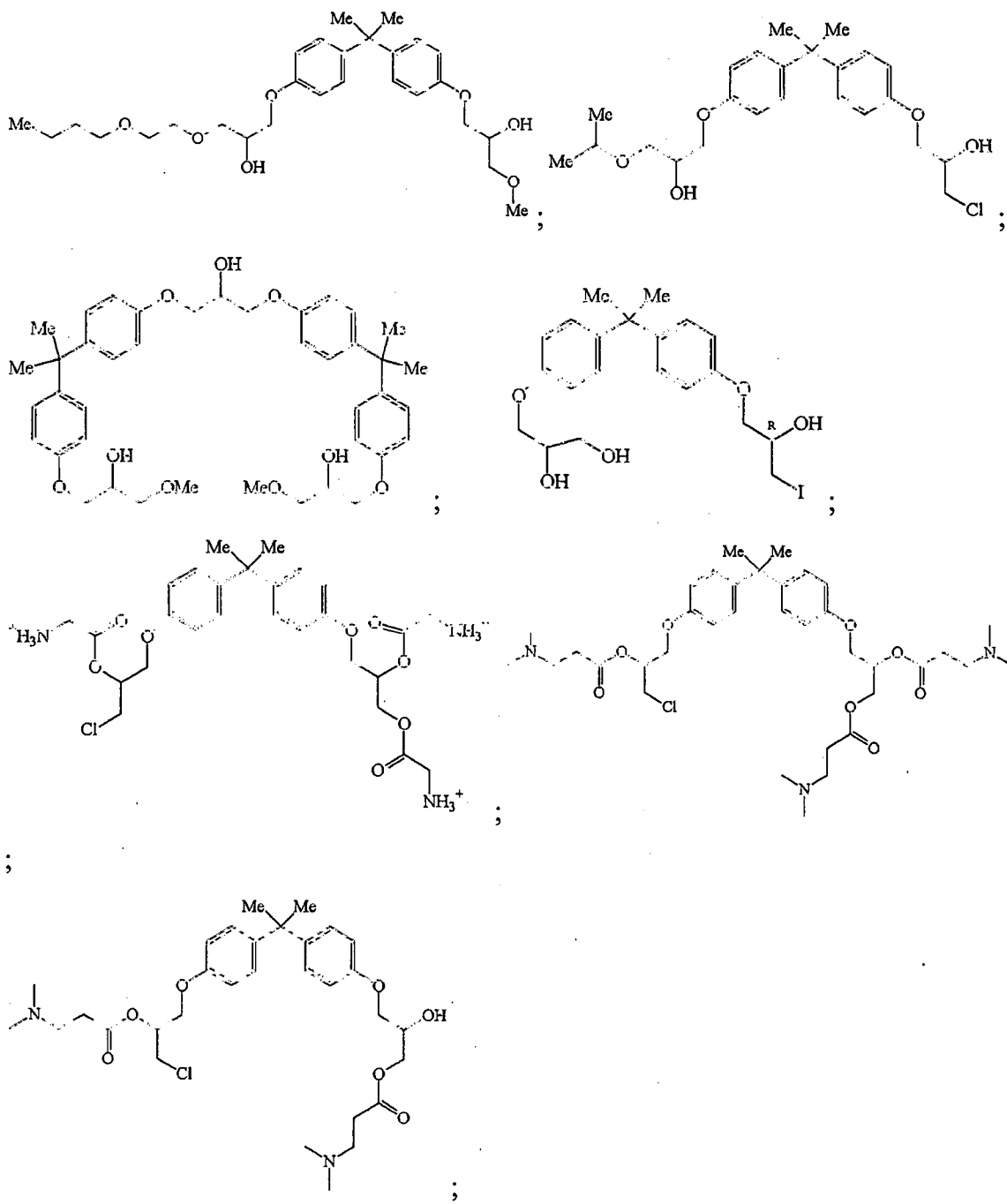
56. The compound of any one of claims 34 to 54 wherein each L, L', and L'', when present, is O.

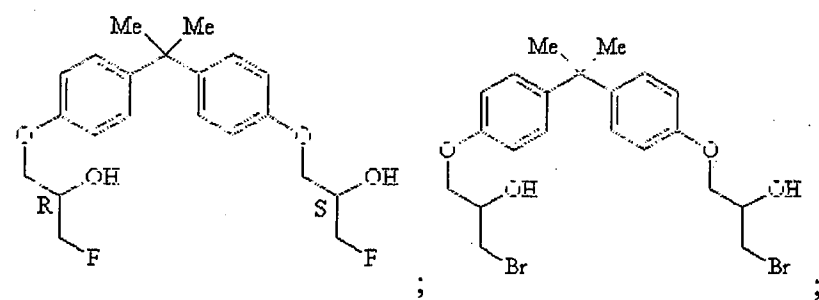
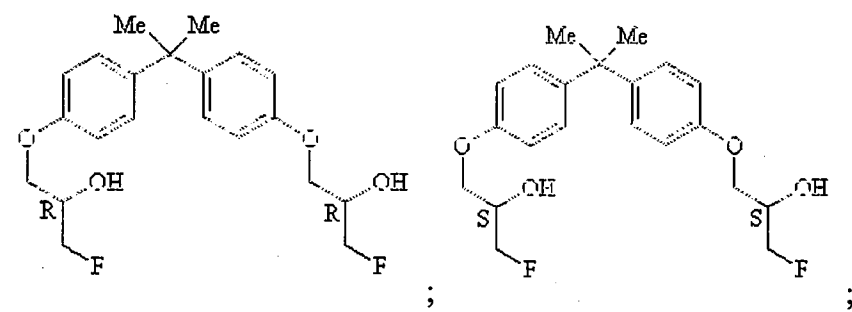
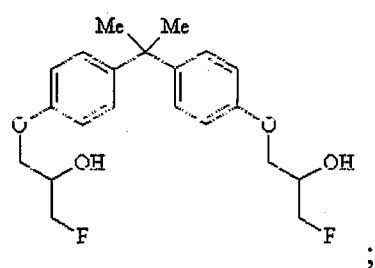
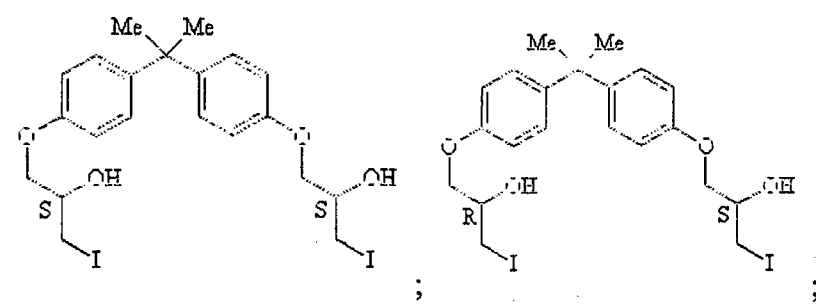
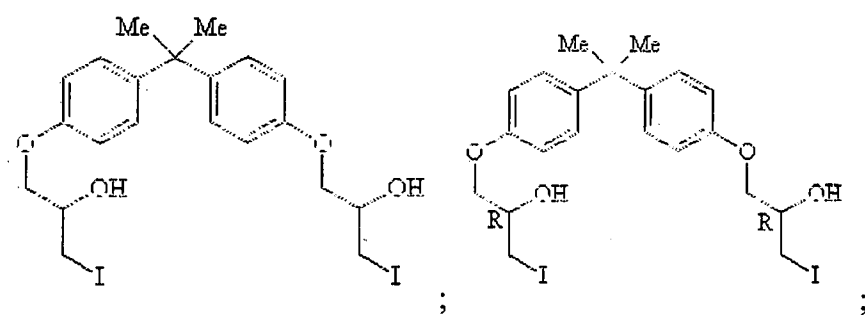
57. The compound of claim 34 wherein the compound is selected from one or more of the following:

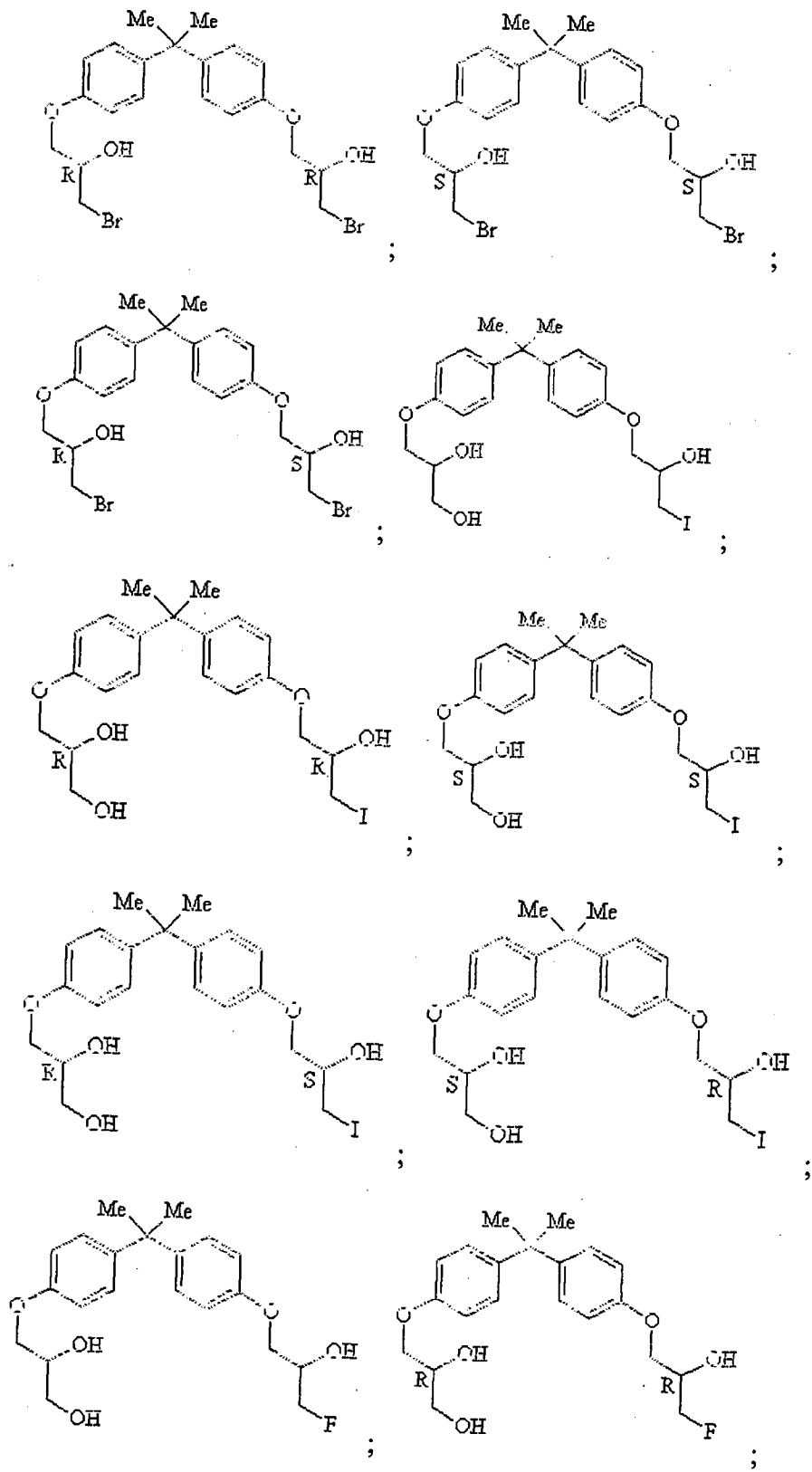


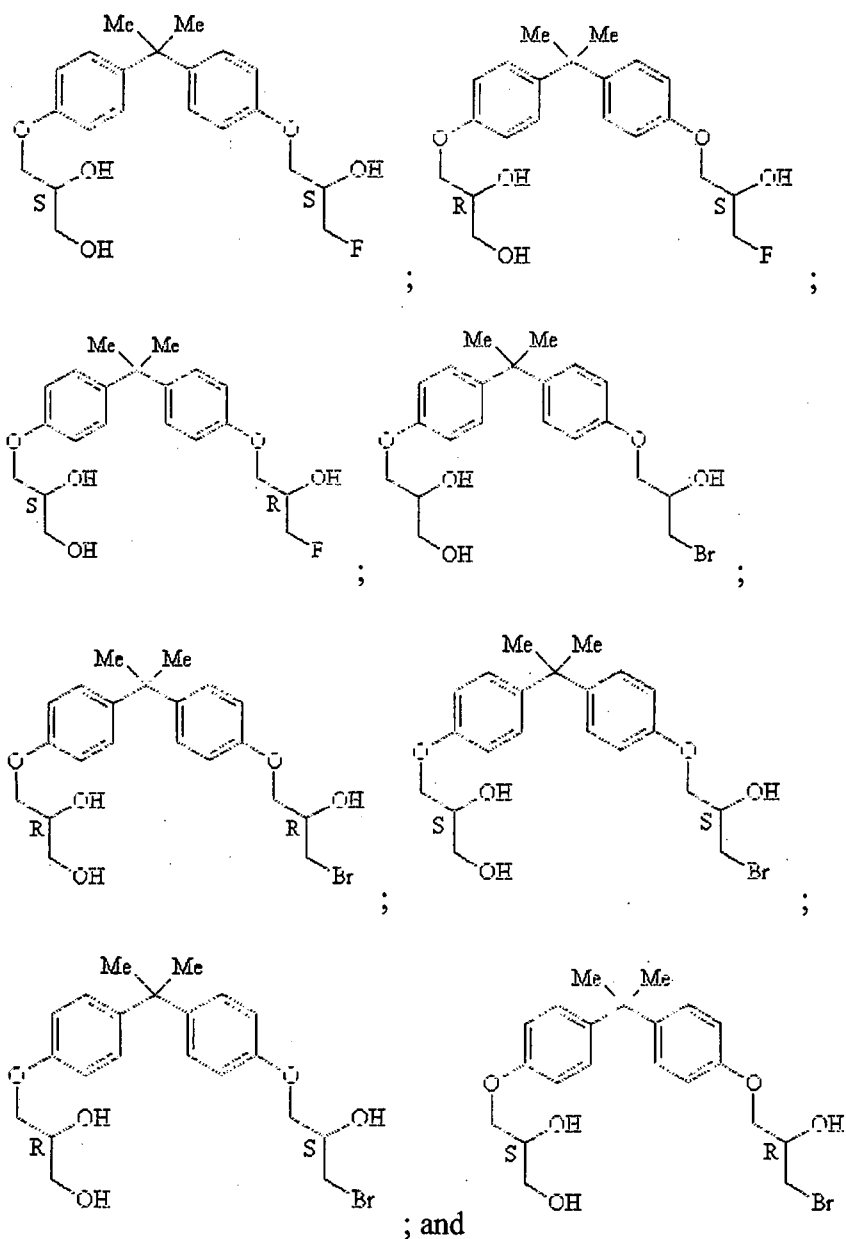
WO 2010/000066

PCT/CA2009/000902

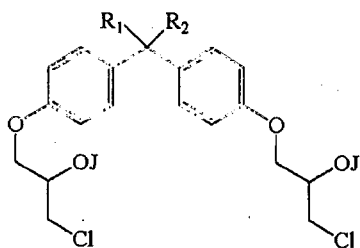








58. A compound having the formula:



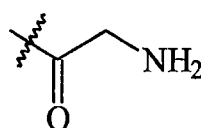
wherein,

J is a moiety selected from TABLE 1;

R^1 and R^2 are each independently H, or a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C_3 - C_{10} alkyl; and

wherein the optional substituent is selected from the group consisting of: oxo, OJ''' , $COOH$, R , OH , OR , F , Cl , Br , I , NH_2 , NHR , NR_2 , CN , SH , SR , SO_3H , SO_3R , SO_2R , OSO_2R , and NO_2 wherein R is an unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl.

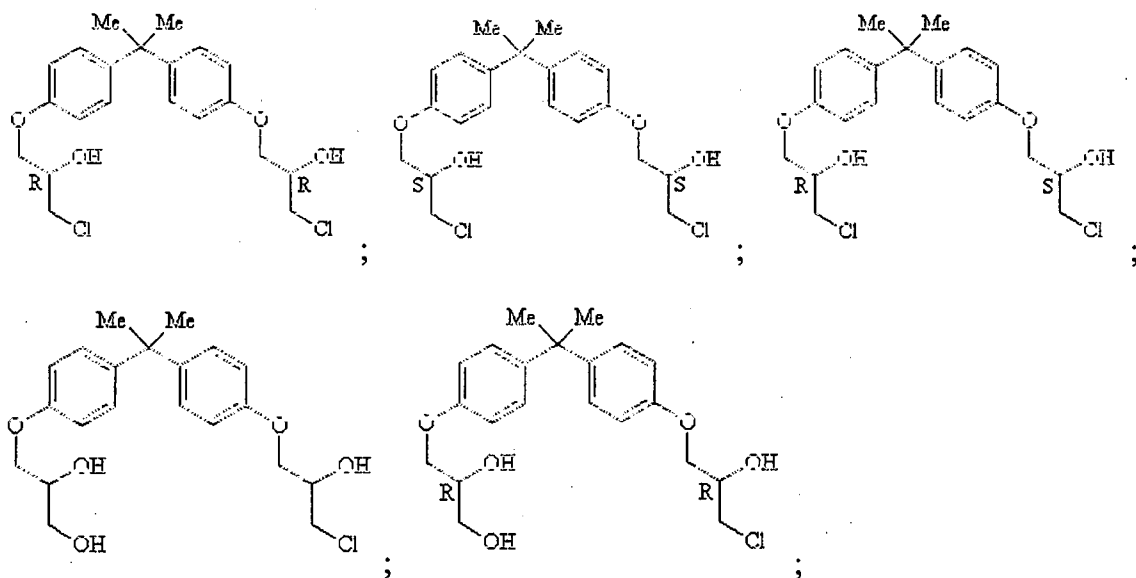
59. The compound of claim 58, wherein J is

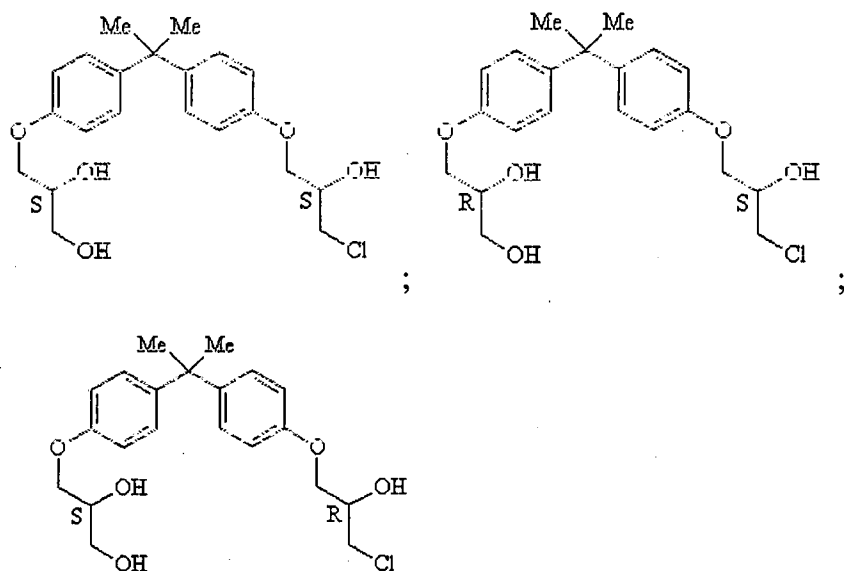


; and

each R^1 and R^2 is selected from H or CH_3 .

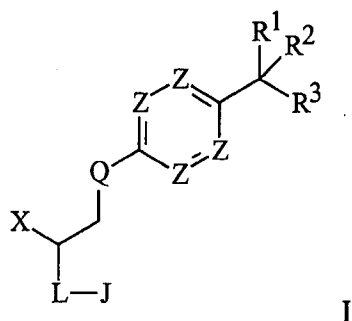
60. A compound selected from one or more of the following:





61. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 60 and a pharmaceutically acceptable excipient.

62. A pharmaceutical composition comprising a compound having a structure of Formula I



wherein

J is H or a moiety selected from TABLE 1;

L is O, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG;

X is H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OH, G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂;

Q is G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG;

each Z is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG, or CSO₂G;

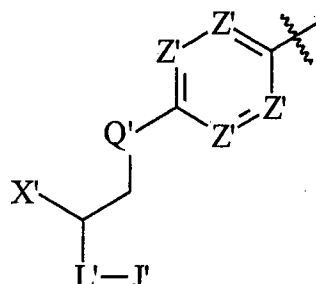
WO 2010/000066

PCT/CA2009/000902

R^1 and R^2 are each independently H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C_3 - C_{10} alkyl;

each G, G' and G'' is independently a branched or unbranched, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C_1 - C_{10} alkyl;

R^3 is H, a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl, or



;

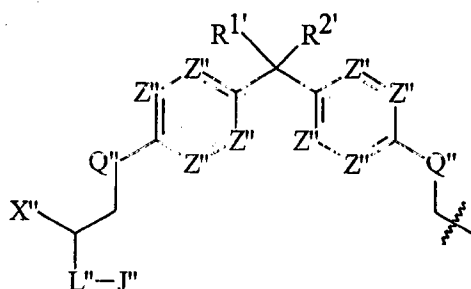
J' is H or a moiety selected from TABLE 1;

L' is O, NH, NG, N^+H_2 , or N^+HG ;

each Z' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , $CNHG$, CNG_2 , $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, or CSO_2G ;

Q' is G, O, CH_2 , CHG, CG_2 , S, NH or NG;

X' is H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2OJ''' , G, CH_2OG , CH_2OGOG' , GOG' , $GOG'OG''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , CH_2NG_2 , or



;

$R^{1'}$ and $R^{2'}$ are each independently H, or a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C_3 - C_{10} alkyl;

each J'' and J''' is independently H or a moiety selected from TABLE 1;

L'' is O, NH, NG, N^+H_2 , or N^+HG ;

each Z' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂, CSG, CSOG, or CSO₂G;

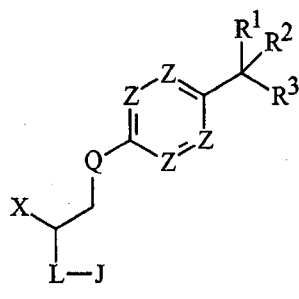
Q'' is G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG; and

X'' is H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂;

wherein the optional substituent is selected from the group consisting of: oxo, OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₂R, and NO₂ wherein R is an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl;

and a pharmaceutically acceptable excipient.

63. A method for modulating AR activity, the method comprising administering to a mammalian cell a compound having a structure of Formula I:



wherein

J is H or a moiety selected from TABLE 1;

L is O, NH, NG, N⁺H₂, or N⁺HG;

X is H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂;

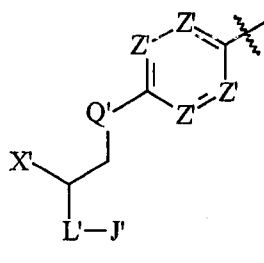
Q is G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH or NG;

each Z is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂, CSG, CSOG, or CSO₂G;

R¹ and R² are each independently H, or a branched or unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C₃-C₁₀ alkyl;

each G G' and G'' is independently a branched, unbranched or aromatic cyclic or non-aromatic cyclic, substituted or unsubstituted, saturated or unsaturated C₁-C₁₀ alkyl;

R^3 is H, a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl,
or



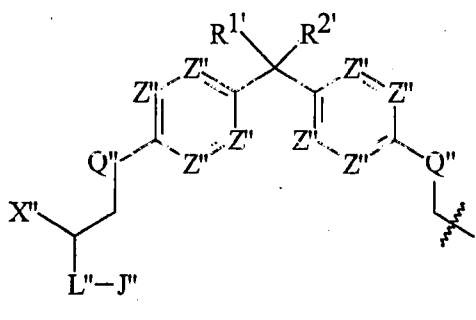
J' is H or a moiety selected from TABLE 1;

L' is O, NH, NG, N^+H_2 , or N^+HG ;

each Z' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , CNHG, CNG_2 , $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, or CSO_2G ;

Q' is G, O, CH_2 , CHG, CG_2 , S, NH or NG;

X' is H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2OJ''' , G, CH_2OG , CH_2OGOG' , GOG' , $GOG'OG''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , CH_2NG_2 , or



$R^{1'}$ and $R^{2'}$ are each independently H, or a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C_1 - C_{10} alkyl or together form a substituted or unsubstituted, saturated, aromatic cyclic or non-aromatic cyclic C_3 - C_{10} alkyl;

each J'' and J''' is independently H or a moiety selected from TABLE 1;

L'' is O, NH, NG, N^+H_2 , or N^+HG ;

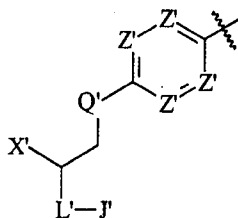
each Z'' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , CNHG, CNG_2 , $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG, or CSO_2G ;

Q'' is G, O, CH_2 , CHG, CG_2 , S, NH or NG; and

X'' is H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2OJ''' , G, CH_2OG , CH_2OGOG' , GOG' , $GOG'OG''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , or CH_2NG_2 ;

wherein the optional substituent is selected from the group consisting of: oxo, OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₂H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R, and NO₂ wherein R is an unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl.

64. The method of claim 63 wherein the administering is *in vivo*.
65. The method of claim 63 or 64 wherein the administering is to a mammal.
66. The method of claim 64 or 65 wherein the administering is to a mammal in need thereof and in an effective amount for the treatment of at least one indication selected from the group consisting of: prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer, hair loss, acne, hirsutism, ovarian cysts, polycystic ovary disease, precocious puberty, and age-related macular degeneration.
67. The method of any one of claims 63 to 66 wherein each X, X' and X'' is independently H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂; and each Z, Z' and Z'' is independently N, CH, CF, CCl, CBr, Cl or COH.
68. The method of any one of claims 63 to 67 wherein R³ is



69. The method of any one of claims 63 to 68 wherein each Z, Z' and Z'' is independently CH, CF, CCl, CBr, or Cl.
70. The method of any one of claims 63 to 69 wherein each Z, Z', and Z'' is CH.
71. The method of any one of claims 63 to 70 wherein each of Q, Q' and Q'' are O.
72. The method of any one of claims 63 to 71 wherein each of R¹, R^{1'}, R² and R^{2'} are independently H, or a branched, unbranched, substituted or unsubstituted C₁-C₁₀ alkyl.
73. The method of any one of claims 63 to 72 wherein each R¹, R^{1'}, R² and R^{2'} is CH₃.
74. The method of any one of claims 63 to 73 wherein X is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, or CH₂OGOG'.

75. The method of any one of claims 63 to 74 wherein X is CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropyl), or CH₂OC₂H₄OC₄H₉.

76. The method of any one of claims 63 to 75 wherein X' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, or CH₂NG₂.

77. The method of any one of claims 63 to 76 wherein X' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, or CH₂OGOG'.

78. The method of any one of claims 63 to 77 wherein X' is CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropyl), or CH₂OC₂H₄OC₄H₉.

79. The method of any one of claims 63 to 75 wherein X'' is H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG or CH₂OGOG'.

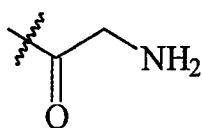
80. The method of any one of claims 63 to 75 wherein X'' is CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropyl), or CH₂OC₂H₄OC₄H₉.

81. The method of any one of claims 63 to 75 wherein X'' is CH₂OCH₃ and X is CH₂OCH₃.

82. The method of any one of claims 63 to 81 wherein each J, J', J'', and J''', when present, is independently an amino acid based moiety or a polyethylene glycol based moiety selected from TABLE 1.

83. The method of any one of claims 63 to 81 wherein each J, J', J'', and J''', when present, is independently an amino acid based moiety selected from TABLE 1.

84. The method of any one of claims 63 to 81 wherein each J, J', J'', and J''',



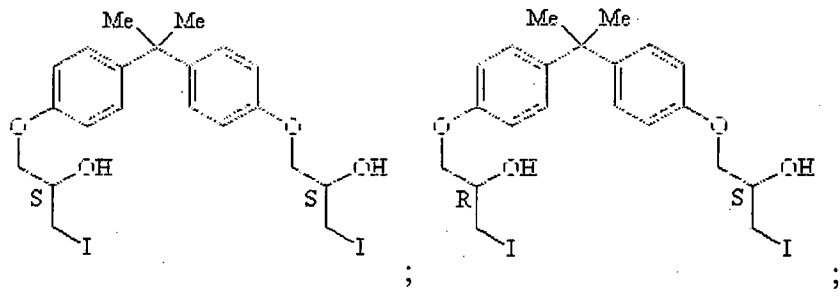
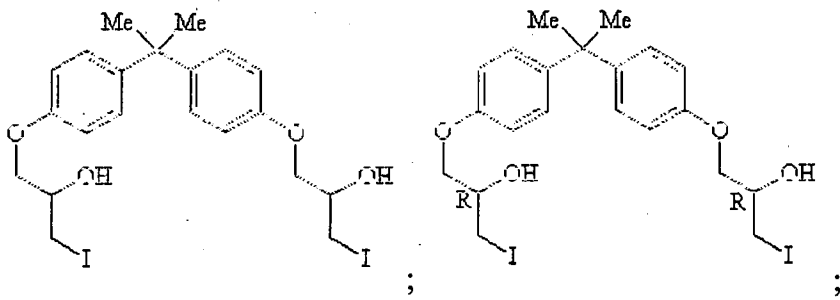
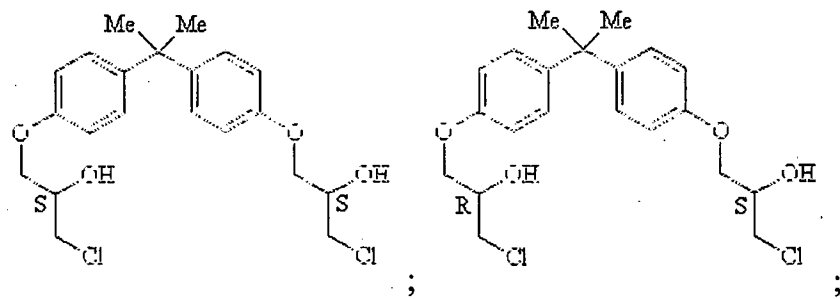
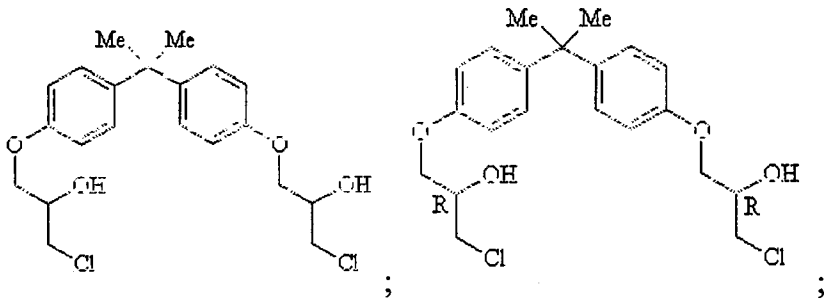
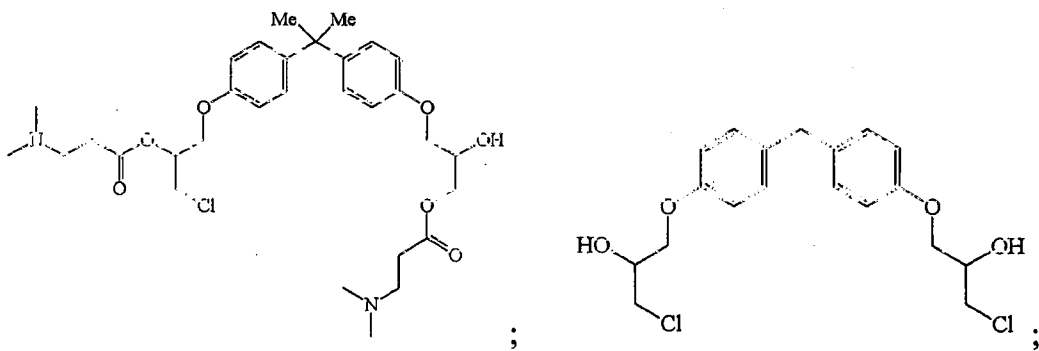
when present, is

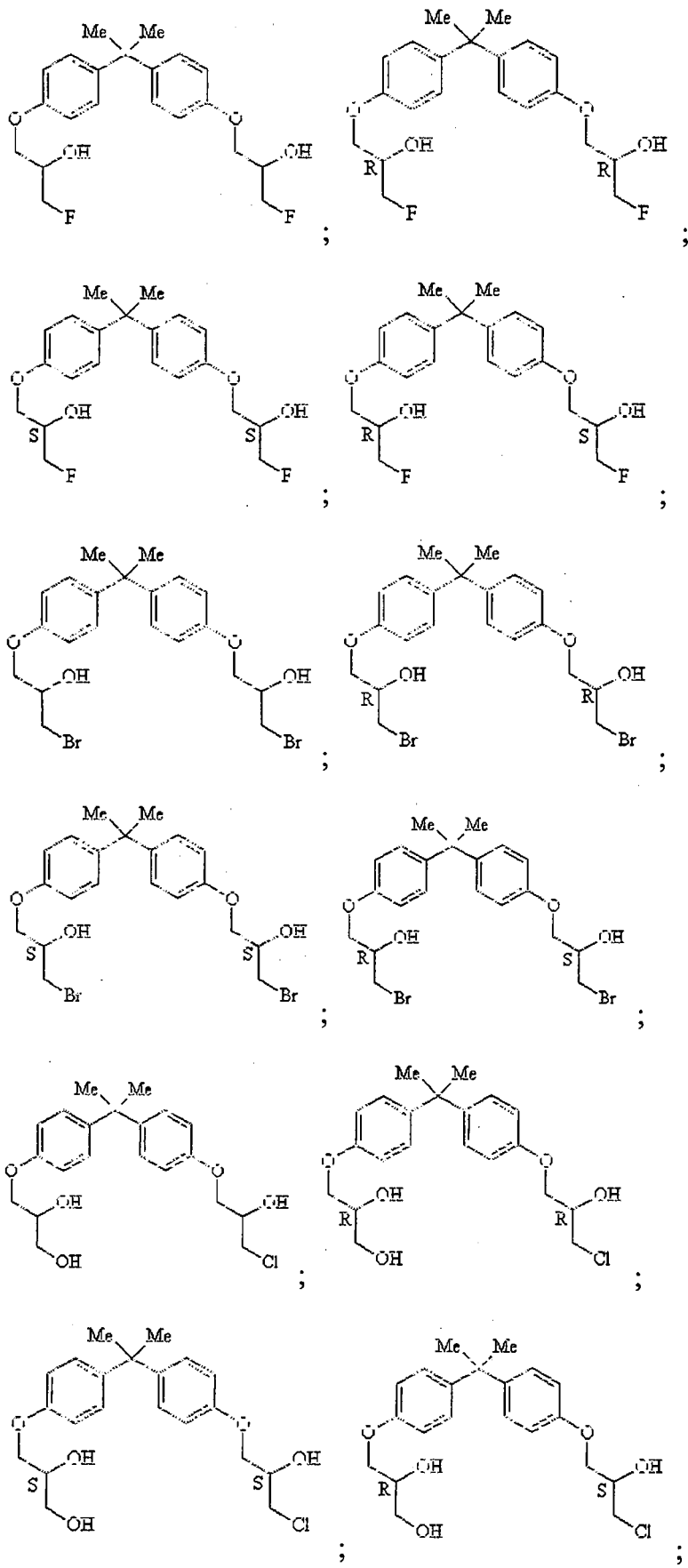
85. The method of any one of claims 63 to 81 wherein each J, J', J'', and J''', when present, is H.

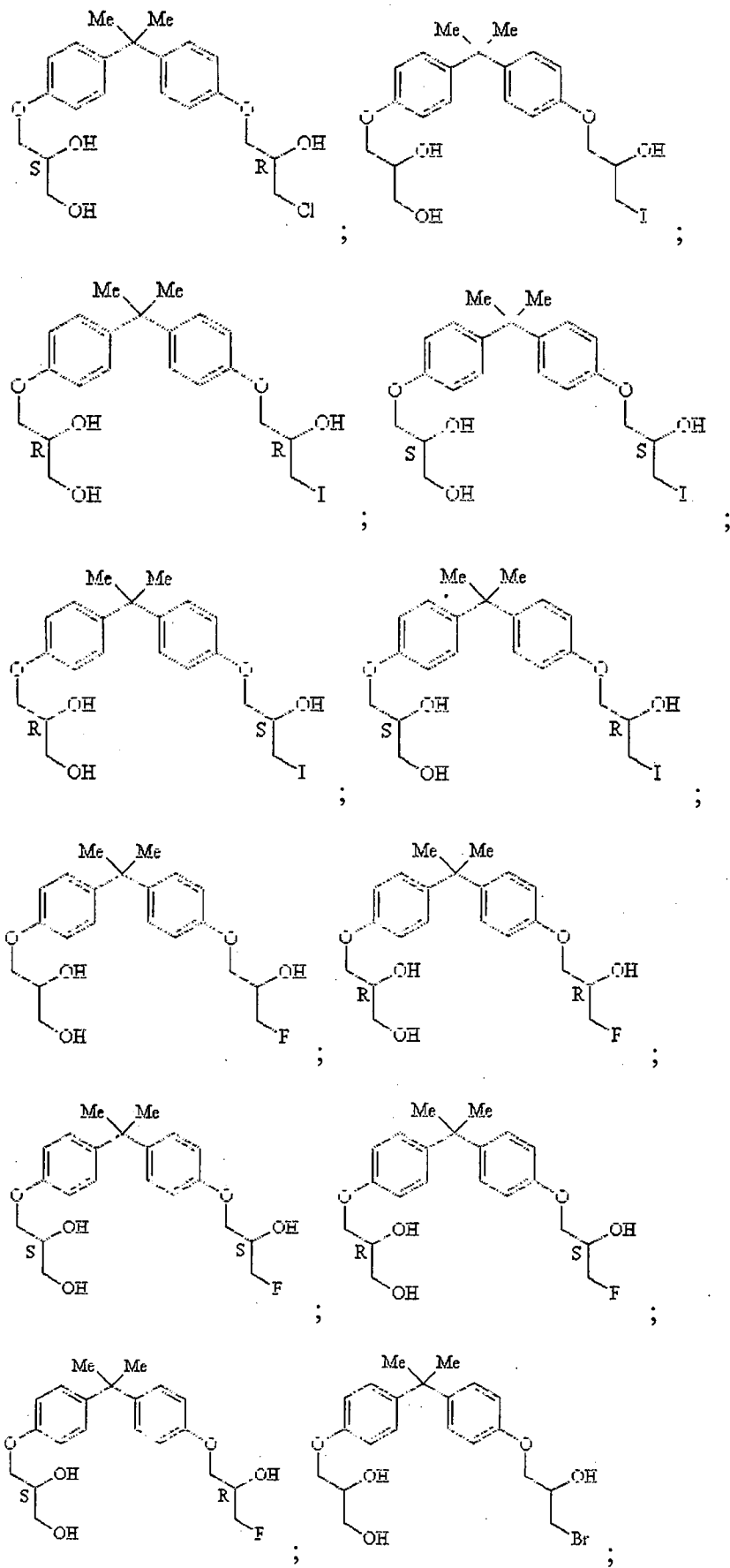
86. The method of any one of claims 63 to 85 wherein each L, L', and L'', when present, is independently O, NH or N⁺H₂.

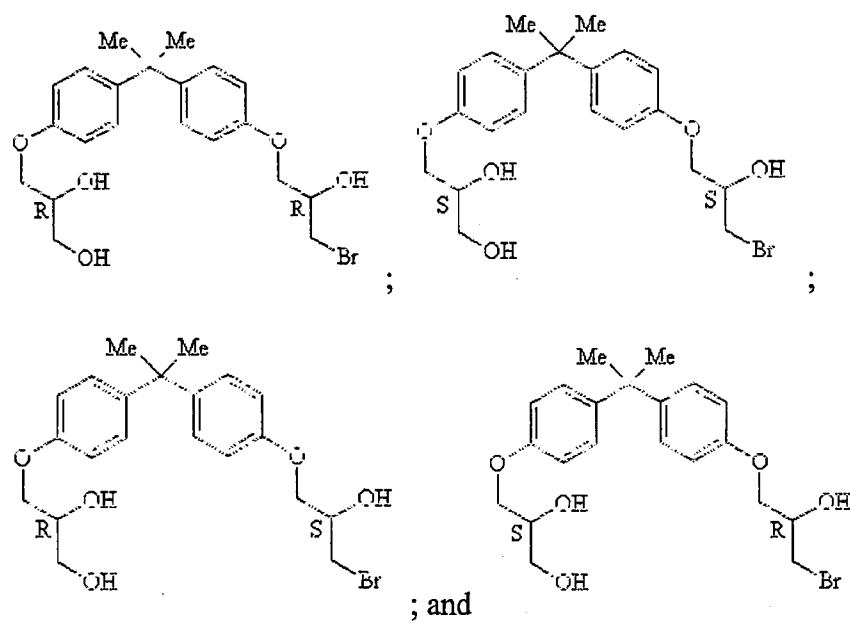
87. The method of any one of claims 63 to 86 wherein each L, L', and L'', when present, is O.

88. The method of claim 63 wherein the compound is selected from one or more of the following:









89. The method of any one of claims 66 to 88 wherein the indication is prostate cancer.

FIGURE 1

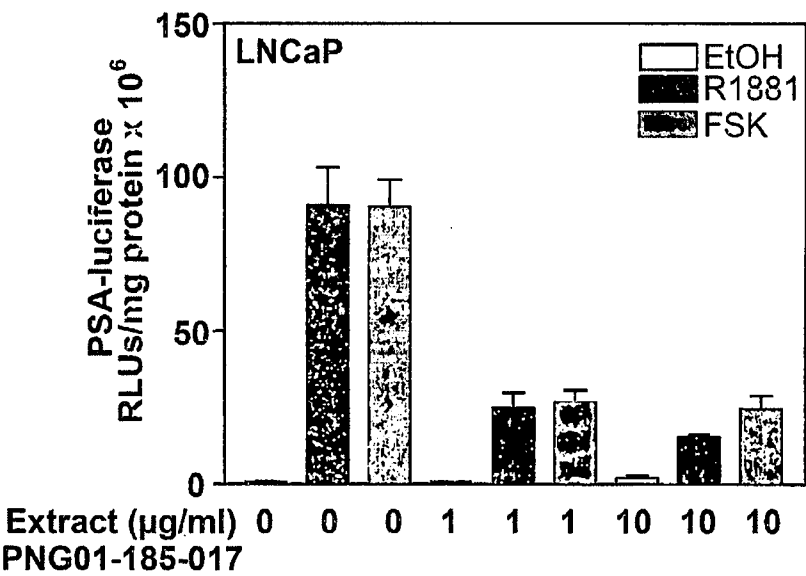


FIGURE 2

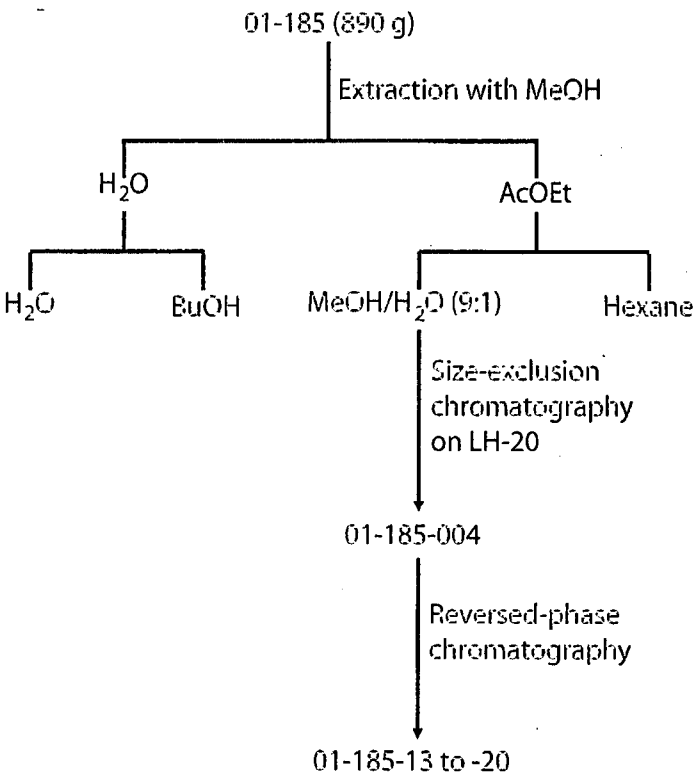


FIGURE 3

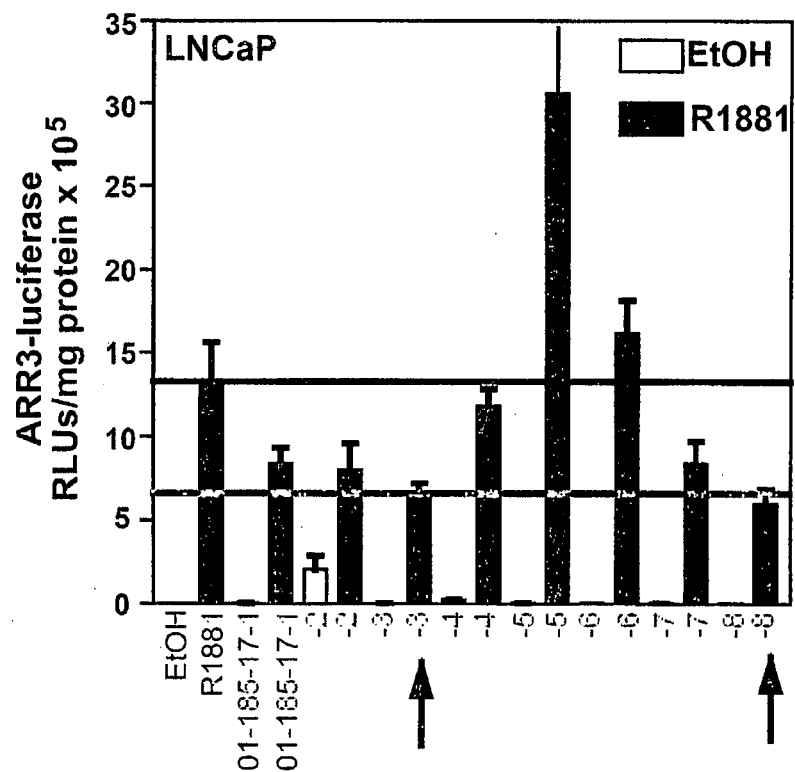


FIGURE 4

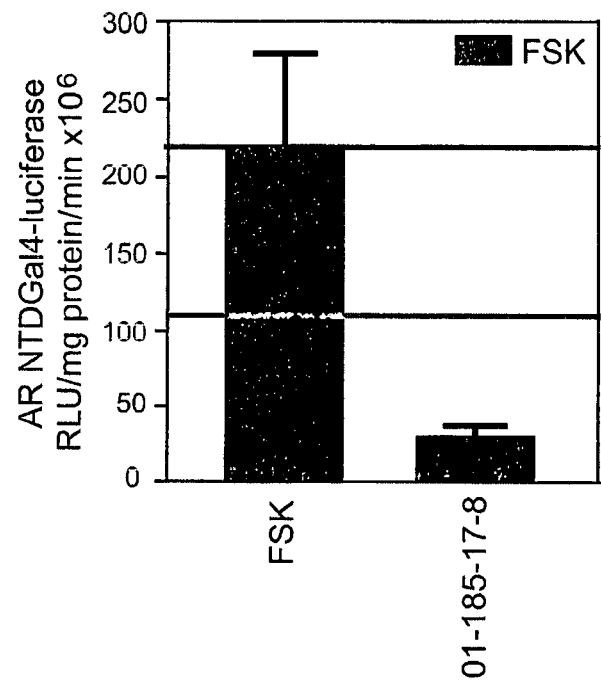


FIGURE 5

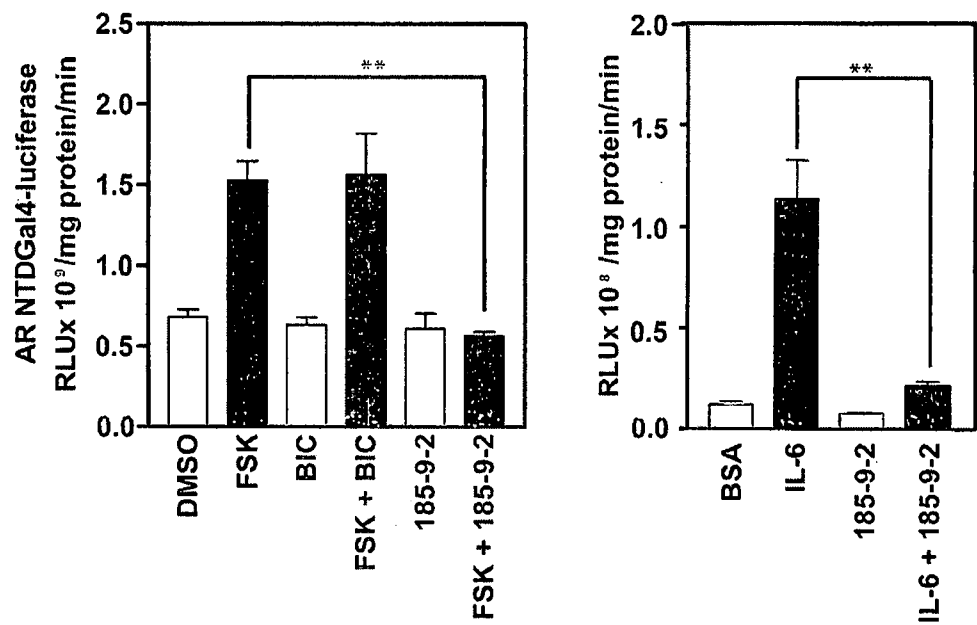
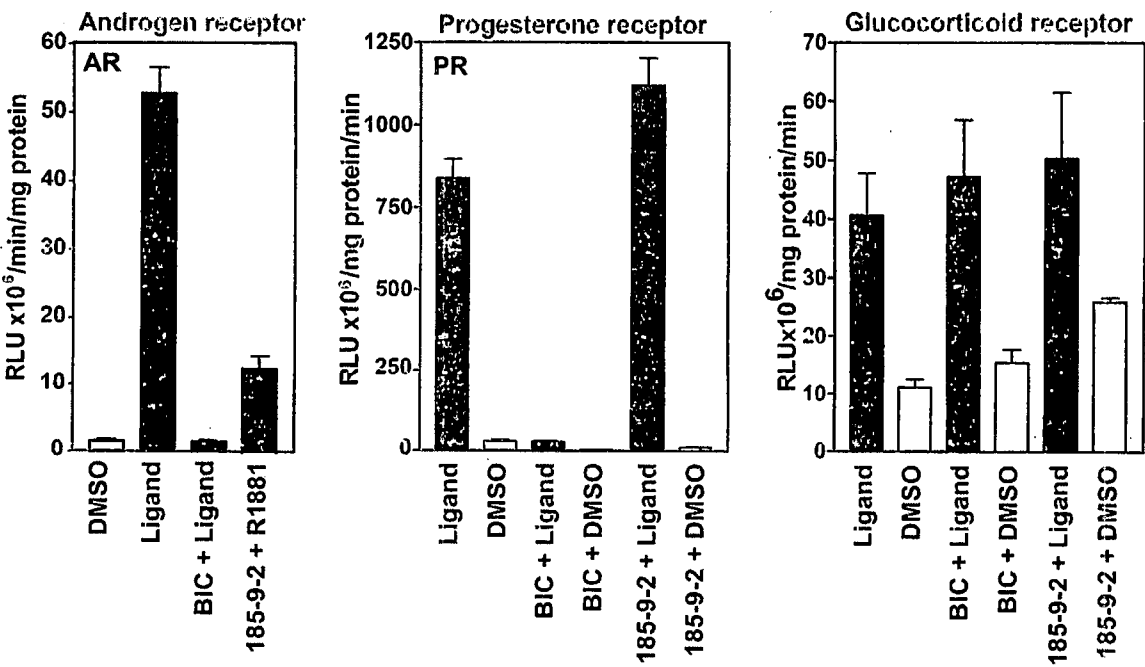


FIGURE 6



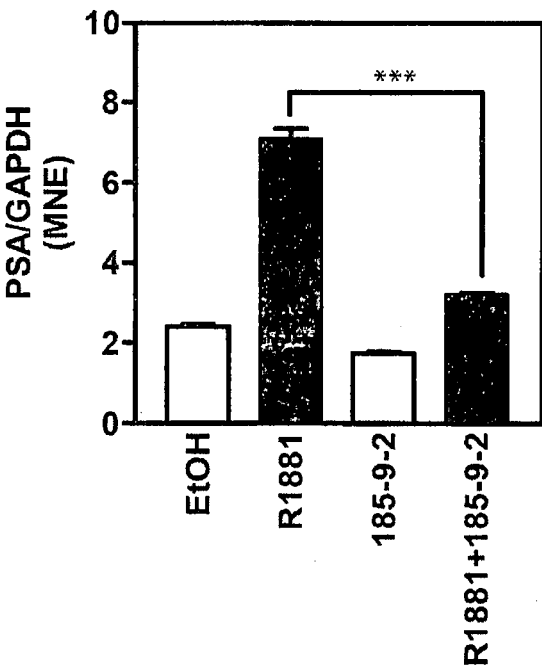


FIGURE 8

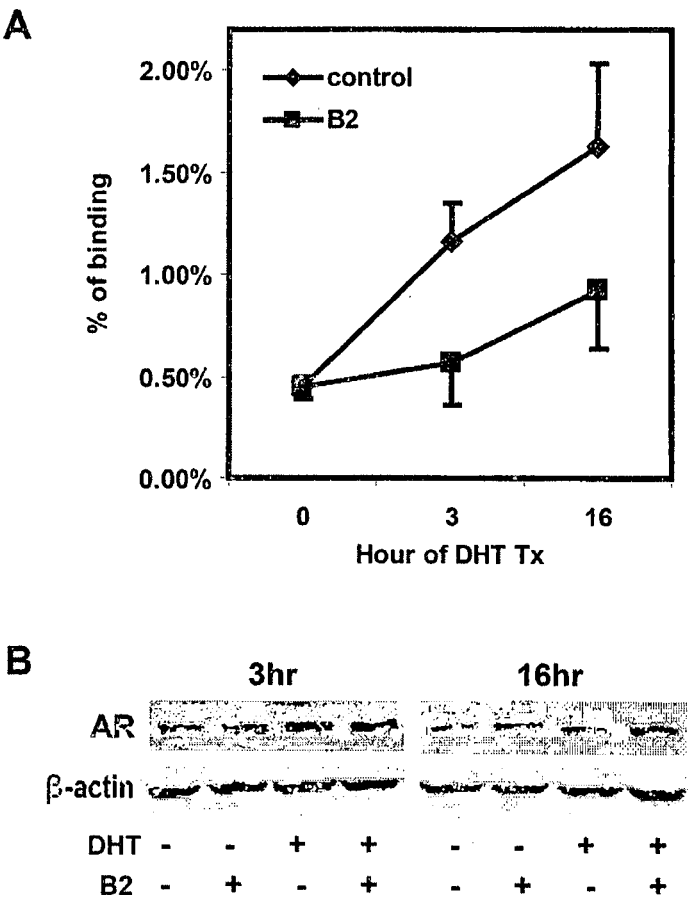


FIGURE 9

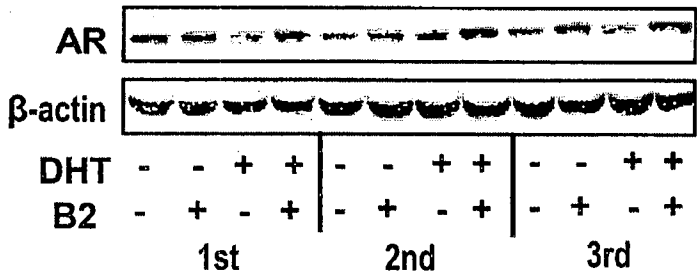


FIGURE 10

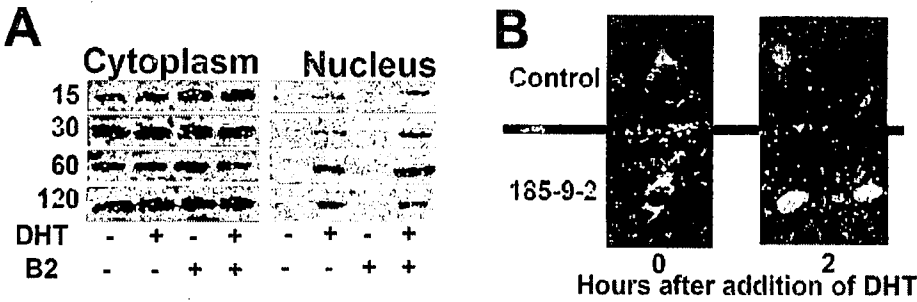


FIGURE 11

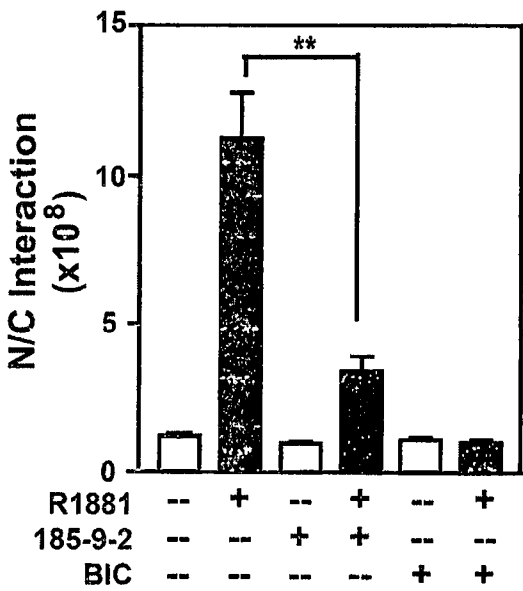


FIGURE 12

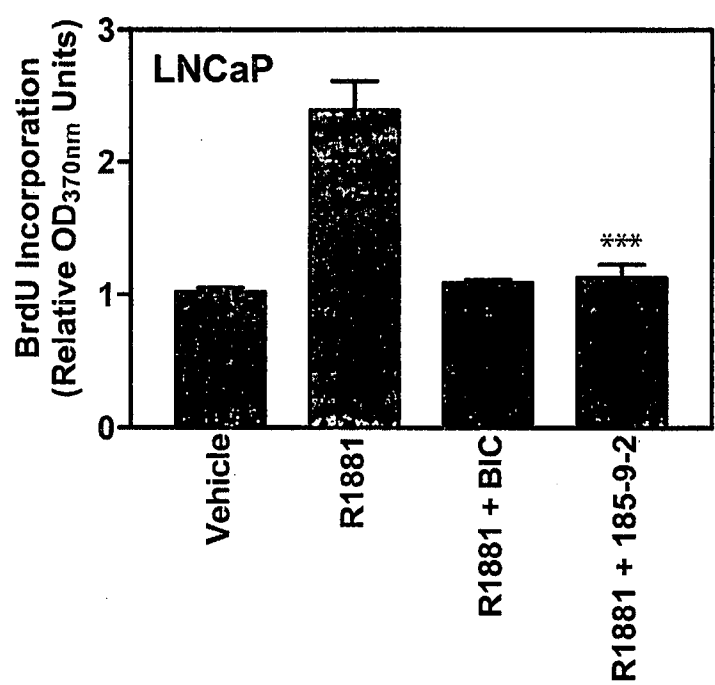


FIGURE 13

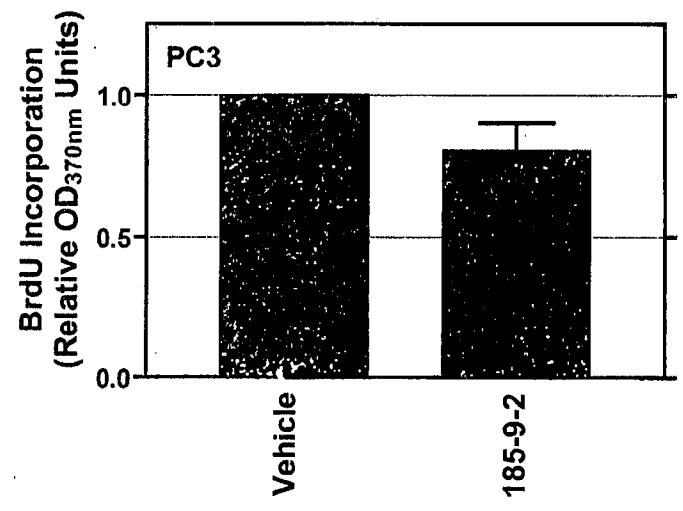


FIGURE 14

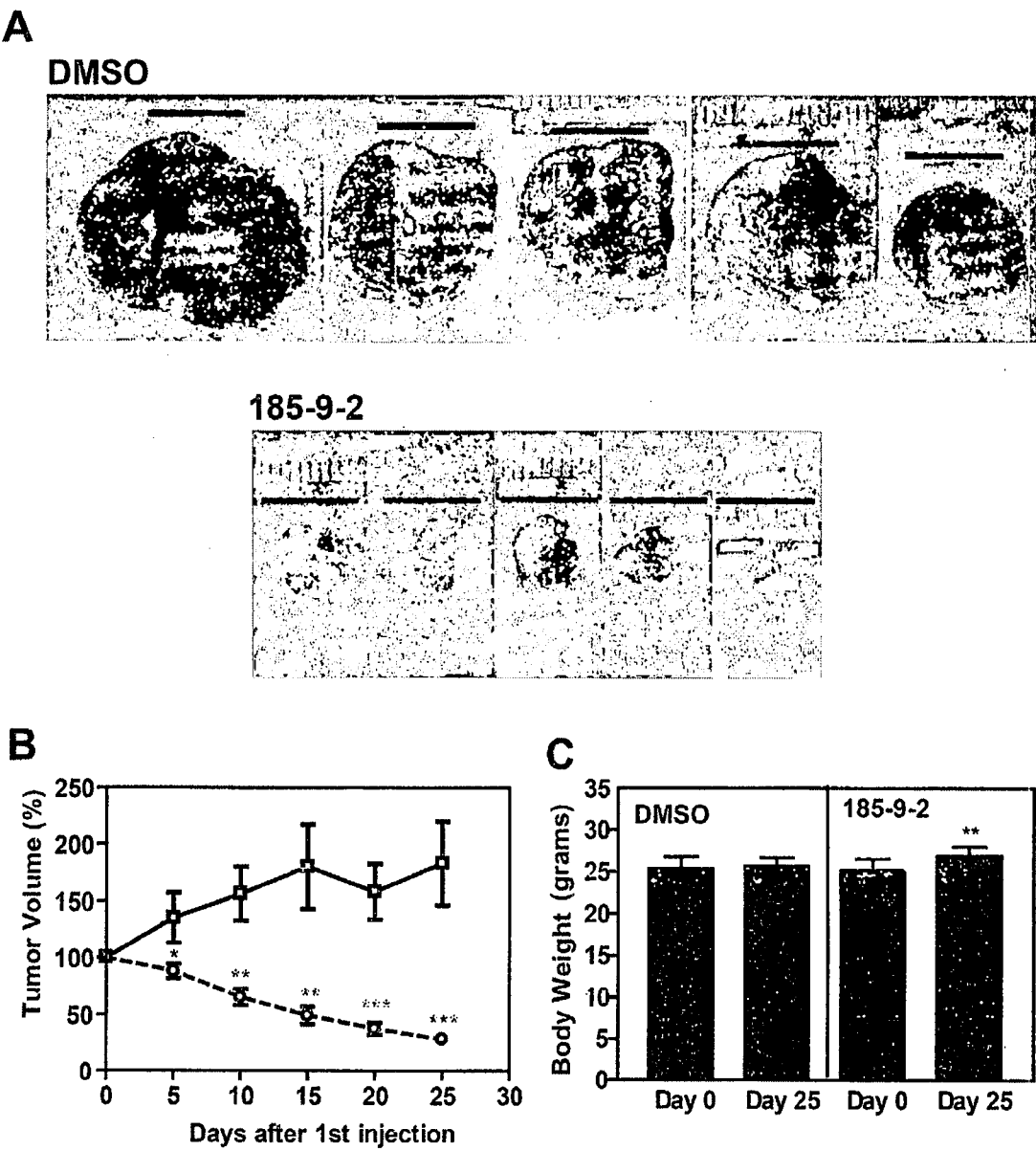


FIGURE 15

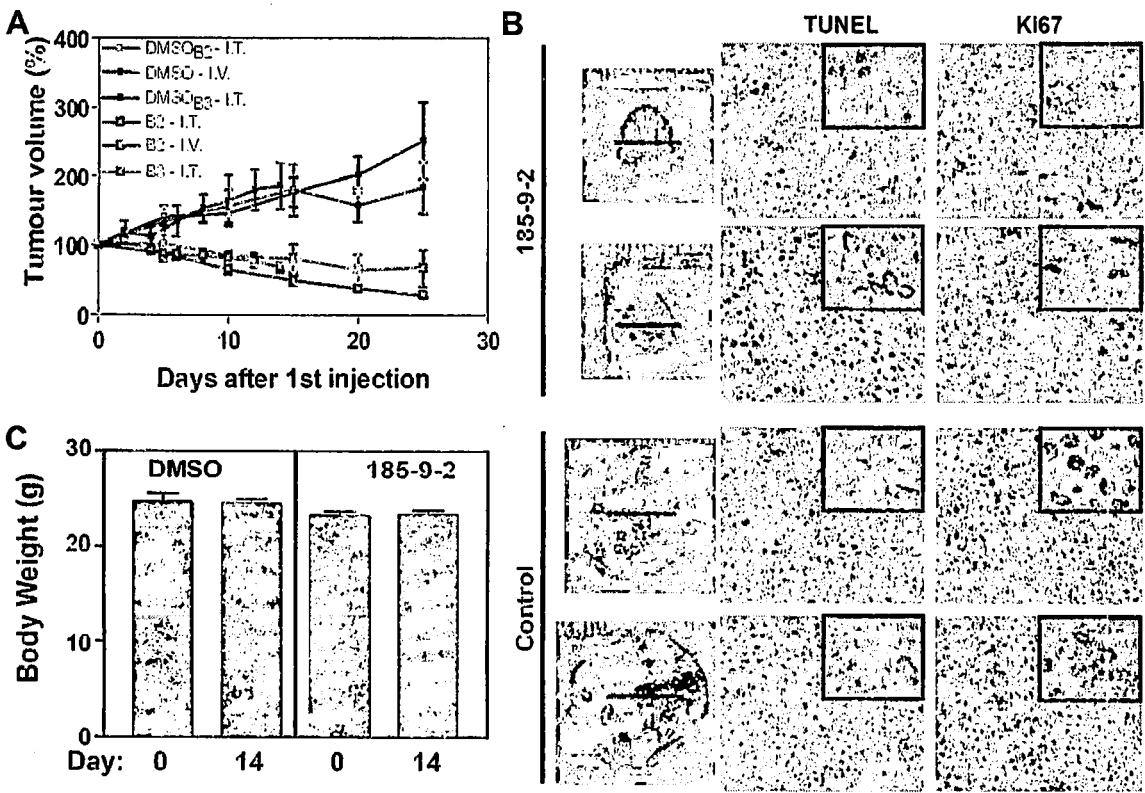


FIGURE 16

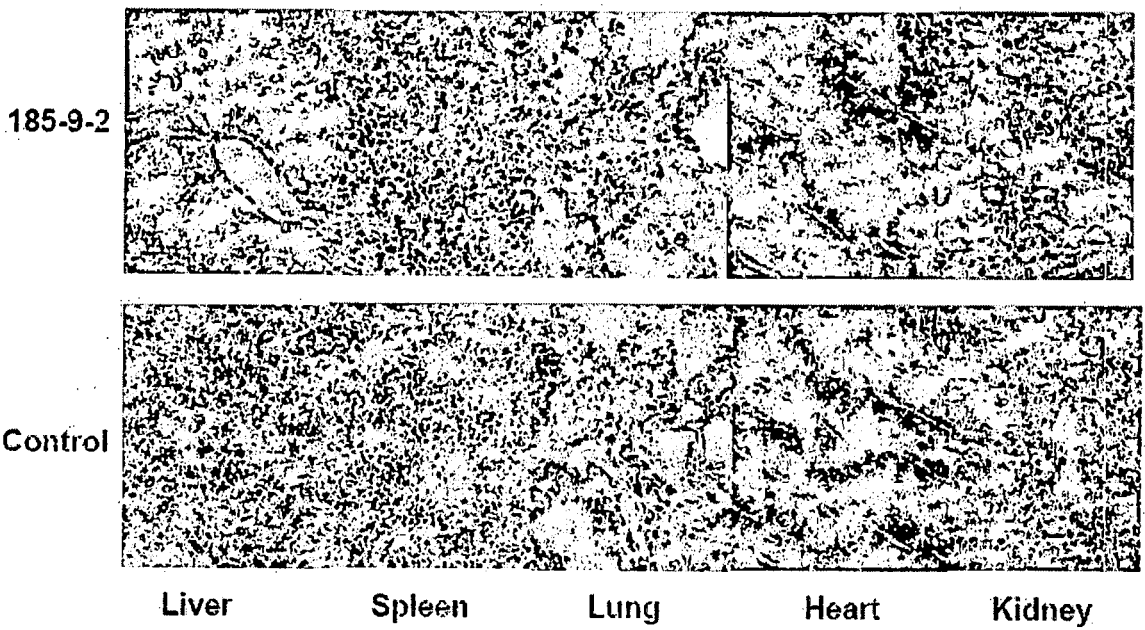


FIGURE 17

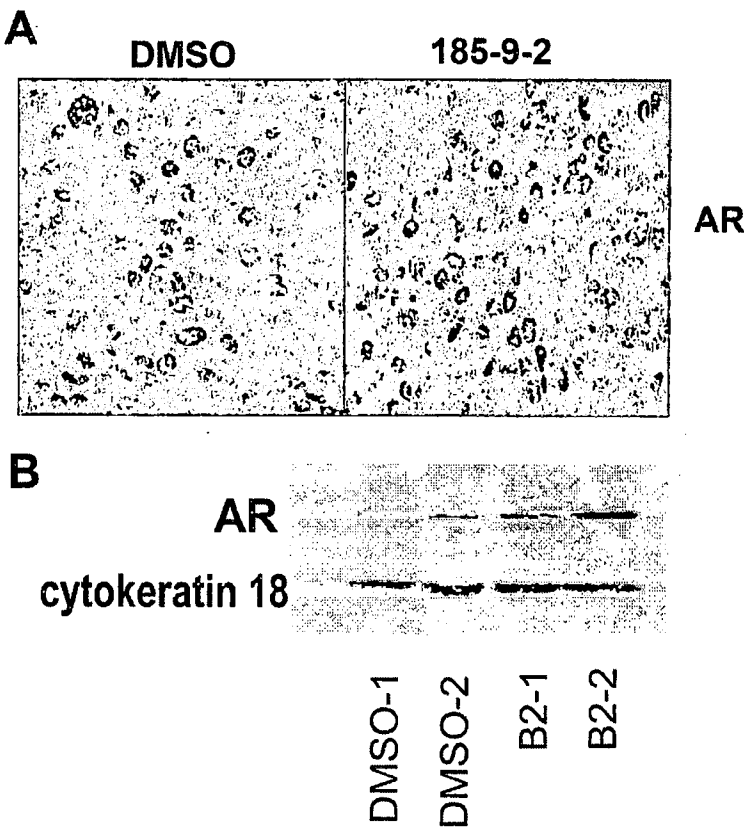


FIGURE 18

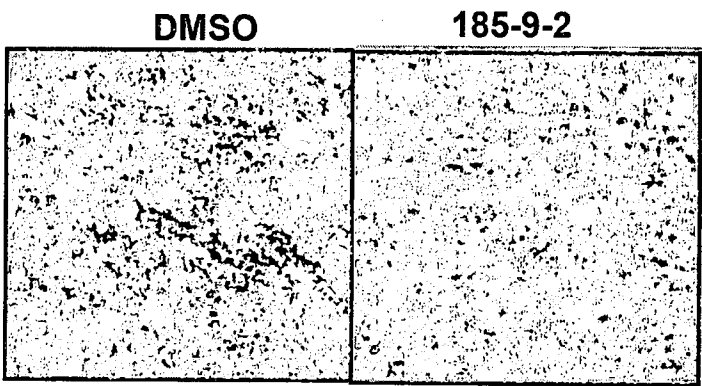


FIGURE 19

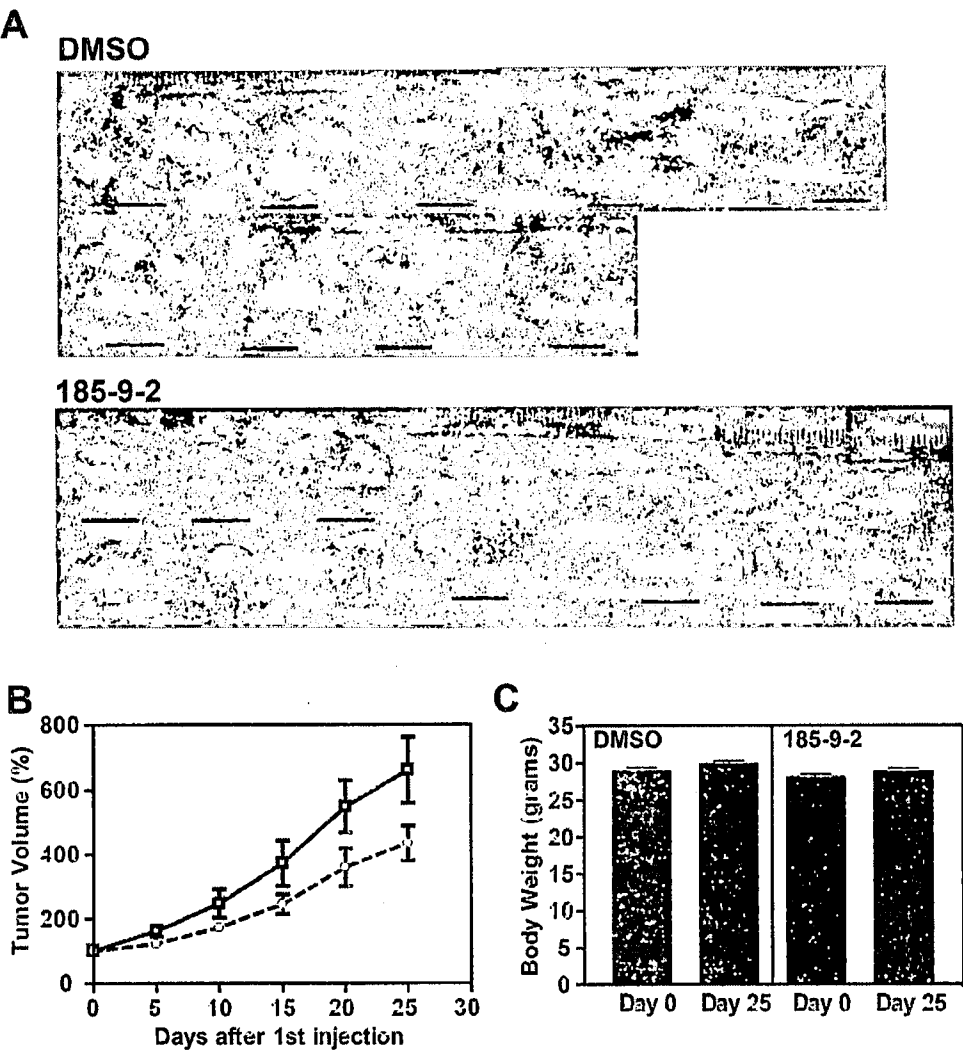
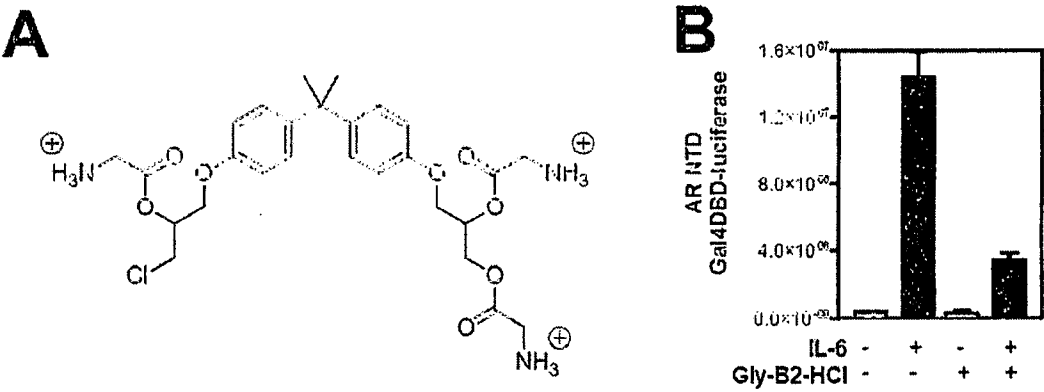


FIGURE 20



AGENTES TERAPÉUTICOS DERIVADOS DE ÉTER DIGLICÍDICO Y MÉTODOS PARA SU USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. de Serie 61/129.537 titulada "AGENTES TERAPÉUTICOS DE MOLÉCULA PEQUEÑA Y MÉTODOS PARA SU USO" presentada el 2 de julio de 2008, que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad.

DECLARACIÓN RELATIVA A LA INVESTIGACIÓN PATROCINADA FEDERALMENTE

La presente invención fue realizada en parte con el apoyo del gobierno con el número de concesión **W81XWH-05-1-0058 (PC040768)**, concedido por el **Comando de Investigación y Materiales Médicos del Ejército de los Estados Unidos**. El gobierno tiene determinados derechos en la invención.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a agentes terapéuticos, sus usos y métodos para el tratamiento de varias indicaciones, incluidos varios tipos de cáncer. En particular, la invención se refiere a terapias y métodos de tratamiento para cánceres tales como cáncer de próstata, incluidas todas las etapas y los andrógeno-dependientes, andrógeno-sensibles y andrógeno-independientes (también denominados cánceres hormono-refractarios, resistentes a la castración, resistentes a la privación de andrógenos, resistentes a la ablación de andrógenos, independientes de depleción de andrógenos, recurrentes de castración, recurrentes de anti-andrógenos).

ANTECEDENTES

Los andrógenos median sus efectos a través del receptor de andrógenos (AR). Los andrógenos participan en una amplia gama de respuestas de desarrollo y fisiológicas y forman parte de la diferenciación sexual masculina, mantenimiento de espermatogénesis y regulación de la gonadotropina masculina (R. K. Ross, G. A. Coetsee, C. L. Pearce, J. K. Reichardt, P. Bretsky, L. N. Kolonel, B. E. Henderson, E. Lander, D. Altshuler & G. Daley, *Eur Urol* 35, 355-361 (1999); A. A. Thomson, *Reproduction* 121, 187-195 (2001); N. Tanji, K. Aoki & M. Yokoyama, *Arch Androl* 47, 1-7 (2001)). Varias líneas de indicios 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 & D. M. Essenhight, *Lancet* 2, 742 (1986); J. A. Jackson, J.

Waxman & A. M. Spiekerman, *Arch Intern Med* 149, 2365-2366 (1989); P. D. Guinan, W. Sadoughi, H. Alsheik, R. J. Ablin, D. Alrenga & I. M. Eush, *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 & C. Roehrborn, *J Clin Endocrinol Metab* 84, 4324-4331 (1999); G. Wilding, *Cancer Surv* 14, 113-130 (1992)). La castración de hombres adultos causa la involución de la próstata y la apoptosis del epitelio prostático aunque no provoca efectos sobre otros genitales externos masculinos (E. M. Bruchheimer & N. Kyprianou, *Cell Tissue Res* 301, 153-162 (2000); J. T. Isaacs, *Prostate* 5, 545-557 (1984)). Esta dependencia de andrógenos proporciona un fundamento subyacente para tratar el cáncer de próstata con castración química o quirúrgica (ablación de andrógenos).

Los andrógenos también participan en cánceres femeninos. Un ejemplo es el cáncer de ovario cuando los niveles elevados de andrógenos están asociados 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 & G. W. Comstock, *JAMA* 274, 1926-1930 (1995); R. J. Edmondson, J. M. Monaghan & B. R. Davies, *Br J Cancer* 86, 879-885 (2002)). El AR ha sido detectado en la mayor parte de los casos de cáncer de ovario (H. A. Risch, *J Natl Cancer Inst* 90, 1774-1786 (1998); B. R. Rao & E. J. Slotman, *Endocr Rev* 12, 14-26 (1991); G. M. Clinton & W. Hua, *Crit Rev Oncol Hematol* 25, 1-9 (1997)), mientras que el receptor de estrógenos alfa (ERα) y el receptor de progesterona se detectan en menos del 50% de los tumores de ovario.

El único tratamiento efectivo disponible para el cáncer de próstata avanzado es la supresión de andrógenos, que son esenciales para la supervivencia de las células epiteliales de próstata. La terapia de ablación de andrógenos causa una reducción temporal en la carga tumoral concomitante con una reducción de los antígenos prostáticos específicos (PSA) de suero. Lamentablemente, el cáncer de próstata puede volver a crecer con el tiempo en ausencia de andrógenos (enfermedad andrógeno-independiente) (Huber *et al* 1987 *Scand J Urol Nephrol* 104, 33-39). La enfermedad andrógeno-independiente es bioquímicamente caracterizada antes del inicio de los síntomas por medio de un título en aumento de PSA en suero (Miller *et al* 1992 *J. Urol* 147, 956-961). Una vez que la enfermedad se vuelve andrógeno-independiente, la mayoría de los pacientes sucumbe a la misma en un lapso no mayor a dos años.

El AR tiene dominios funcionales bien diferenciados que incluyen el dominio de unión a ligando carboxi terminal (LBD), un dominio de unión a ADN (DBD) que comprende dos motivos de dedos de cinc, y un dominio de N-terminal (NTD) que contiene uno o más dominios de activación transcripcional. La unión de andrógeno (ligando) al LBD del AR resulta en su activación de forma tal que el receptor puede unirse efectivamente a su sitio de consenso de ADN específico, denominado elemento de respuesta a los andrógenos (ARE), en las regiones promotoras y potenciadoras de genes "normalmente" regulados por andrógenos, tales como PSA, para iniciar la transcripción. El AR puede activarse en ausencia de andrógenos

por medio de la estimulación de la vía de proteína quinasa (PKA) dependiente de cAMP, con interleuquina-6 (IL-6) y por medio de 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 demostrado que el mecanismo de transformación ligando-independiente del AR implica: 1) un mayor número de proteína del AR, lo que sugiere una translocación nuclear; 2) una mayor 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 puede activarse en ausencia de andrógenos testiculares por medio de vías de transducción de señales alternativas en enfermedad andrógeno-independiente, lo cual es coherente con el hallazgo de que la proteína del 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 y flutamida y el antiandrógeno esteroideo acetato de ciproterona. Estos antiandrógenos se dirigen al LBD del AR y generalmente fallan, supuestamente debido a una baja afinidad y mutaciones que conducen a la activación del AR por parte de estos mismos antiandrógenos (Taplin, M.E., Bubley, G.J., Kom Y.J., Small E.J., Upton M., Rajeshkumarm B., Ballm S.P., *Cancer Res.*, 59, 2511-2515 (1999)). Estos antiandrógenos tampoco tendrían efecto sobre las variantes de empalme del AR recientemente descubiertas que carecen del dominio de unión a ligando (LBD) para resultar en un receptor constitutivamente activo que promueve el avance del cáncer de próstata andrógeno-independiente (Dehm SM, Schmidt LJ, Haemers 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).

La terapia convencional se ha concentrado en la activación andrógeno-dependiente del AR a través de su dominio C-terminal. Estudios recientes de desarrollo de antagonistas contra el AR se han concentrado en el extremo C terminal y específicamente: 1) en la actividad del bolsillo alostérico y AF-2 (Estébanez-Perpiñá *et al* 2007, *PNAS* 104, 16074-16079); 2) en el procedimiento *in silico* de "reutilización de fármacos" para la identificación de antagonistas no esteroideos (Bisson *et al* 2007, *PNAS* 104, 11927 – 11932); y en las interacciones de coactivadores o correpresores (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 blanco para el desarrollo de fármacos (por ejemplo, WO 2000/001813), dado que el NTD participa en la activación del AR en ausencia de andrógenos

(Sadar, M.D. 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783; Sadar MD *et al* 1999 *Endocr Relat 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 el aumento hormonal del cáncer de próstata, como se muestra por medio de la aplicación de moléculas señuelo (Quayle *et al* 2007, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104,1331-1336).

Si bien la estructura cristalina se ha resuelto para el LBD C-terminal de AR, este no fue el caso para el NTD debido a su alta flexibilidad y trastorno intrínseco en solución (Reid *et al* 2002 *J. Biol. Chem.* 277, 20079-20086), obstaculizando así los abordajes de descubrimiento de fármacos de interacción virtual.

COMPENDIO

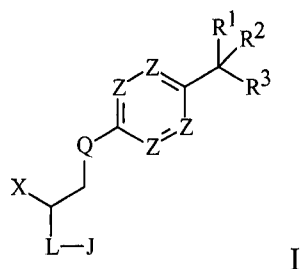
La presente invención se basa en parte en el descubrimiento fortuito de que los compuestos descritos en la presente modulan la actividad del receptor de andrógenos (AR). Específicamente, los compuestos identificados en la presente muestran inhibición de la actividad del dominio N-Terminal del AR (NTD), que puede ser útil para bloquear el crecimiento tumoral *in vivo* en presencia y ausencia de andrógenos. El descubrimiento fue particularmente fortuito debido a que la selección sistemática inicial de extractos de invertebrados marinos se estaba llevando a cabo para evaluar una inhibición de la transactivación de NTD del AR de al menos 50% y se determinó que algunos de los compuestos identificados en dicha selección inicial tenían una similitud estructural con BADGE (éter diglicídico de bisfenol A). La similitud con BAGDE sugiere que es muy probable que estos compuestos sean de origen industrial y que hayan sido acumulados biológicamente por la esponja del agua de mar contaminada. Por consiguiente, debido a las actividades conocidas para compuestos de BADGE, es muy poco probable que los presentes derivados de BADGE hayan sido detectados en el ensayo en otras circunstancias.

Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse con fines de investigación *in vivo* o *in vitro* (es decir, no clínicos) para investigar los mecanismos de receptores huérfanos y nucleares (incluidos receptores de esteroides tales como el receptor de andrógenos). Asimismo, estos compuestos pueden utilizarse individualmente o como parte de un kit para la investigación *in vivo* o *in vitro* para investigar vías de transducción de señales y/o la activación de receptores huérfanos y nucleares utilizando proteínas recombinantes, células mantenidas en cultivo y/o modelos animales.

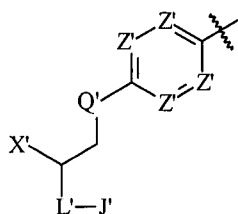
La presente invención está basada también en parte en el descubrimiento sorprendente de que los compuestos descritos en la presente también pueden utilizarse para modular la actividad del receptor de andrógenos *in vivo* o *in vitro* tanto para usos de investigación como terapéuticos. Los compuestos pueden utilizarse en una cantidad efectiva para que la actividad del receptor de andrógenos pueda ser modulada. El receptor de andrógenos puede ser

mamífero. De forma alternativa, el receptor de andrógenos puede ser humano. En particular, los compuestos pueden utilizarse para inhibir la actividad del dominio N-terminal del AR (NTD). La actividad moduladora de los compuestos puede utilizarse ya sea en modelos *in vivo* o *in vitro* para el estudio de al menos una de las siguientes indicaciones: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida del cabello, acné, hirsutismo, quistes de ovario, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular asociada con la edad. Más aun, la actividad moduladora de los compuestos puede utilizarse para el tratamiento de al menos una de las siguientes indicaciones: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida del cabello, acné, hirsutismo, quistes de ovario, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz (testotoxicosis) y degeneración macular asociada con la edad. La indicación para tratamiento puede ser cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata andrógeno-independiente. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata andrógeno-dependiente.

De acuerdo con una realización, se proporciona el uso de un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I



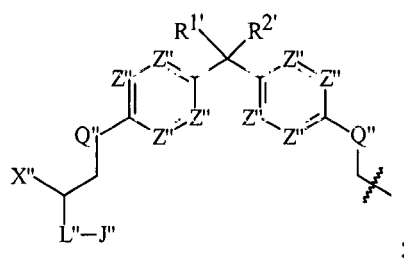
en donde, J puede ser H o un resto que puede seleccionarse de la TABLA 1; L puede ser O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG; X puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ'', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂; Q puede ser G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; cada Z puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂, CSG, CSOG o CSO₂G; R¹ y R² cada uno puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; cada G G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₁₀ saturado o insaturado, sustituido o insustituido, cíclico aromático o cíclico no aromático, ramificado o no ramificado; R³ puede ser H, un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o



insustituido, ramificado o no ramificado, o

;

J' puede ser H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; L' puede ser O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG; cada Z' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G; Q' puede ser G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, o



R^{1'} y R^{2'} cada uno puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₂-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; cada J'' y J''' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; L'' puede ser O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG; cada Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G; Q'' puede ser G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; y X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂; en donde si está presente un sustituyente opcional puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂ en donde R puede ser un alquilo C₁-C₁₀ insustituido; para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR). De forma alternativa, el uso puede ser para la preparación de un medicamento para modular el receptor de andrógenos (AR).

De acuerdo con otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I descrita anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un método para modular la actividad del AR, comprendiendo el método administrar a una célula de mamífero un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I descrita anteriormente.

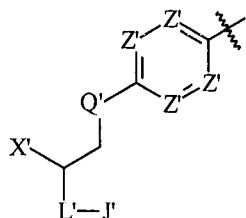
La modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) puede ser en una célula de mamífero. La modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) puede ser en un mamífero. El mamífero puede ser un humano.

De forma alternativa, la administración puede ser a un mamífero. La administración puede ser a un mamífero que lo necesite y en una cantidad efectiva para el tratamiento de al menos una indicación que se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida del cabello, acné, hirsutismo, quistes

de ovario, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular asociada con la edad.

Cada X, X' y X'' puede ser independientemente H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂.

Cada Z, Z' y Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl o COH. R³ puede ser



Cada Z, Z' y Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CNH₂, COSO₃H, o COPO₃H₂. Cada Z, Z' y Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, o COH. Cada Z, Z' y Z'' puede ser independientemente CH, CF, CCl, CBr, o Cl. Cada Z, Z' y Z'' puede ser independientemente CH, CCl, o CBr. Cada Z, Z' y Z'' puede ser CH.

Cada Q, Q' y Q'' puede ser G, O, CH₂, CHG, S, o NH. Cada Q, Q' y Q'' puede ser O, CH₂, S, o NH. Cada Q, Q' y Q'' puede ser O, CH₂, o NH. Cada Q, Q' y Q'' puede ser O o CH₂. Cada Q, Q' y Q'' puede ser O. Cada Q, Q' y Q'' puede ser G, O, CHG, o NH. Cada Q, Q' y Q'' puede ser G, O o CHG. Cada Q, Q' y Q'' puede ser G, o O.

Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₉ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₇ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₆ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₅ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₄ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₃ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₂ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser H o CH₃. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser CH₃. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser H.

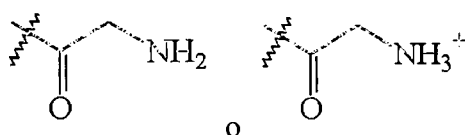
X puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', CH₃OCH₃, CH₃OCH₂CH₃, G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂. X puede ser H, CH₃, CH₃OCH₃, CH₃OCH₂CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂,

Cl_3 , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, G, CH_2OG , CH_2NH_2 , CH_2NHG o CH_2NG_2 . X puede ser H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, CH_2OG o $\text{CH}_2\text{OGOG}'$. X puede ser H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$ o CH_2OG . X puede ser H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I o $\text{CH}_2\text{OJ}'''$. X puede ser H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br o CH_2I . X puede ser CH_3 , CH_3OCH_3 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2OH , CH_2OCH_3 o $\text{CH}_2\text{O}(\text{isopropilo})$. X puede ser CH_3 , CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o CH_2OCH_3 . X puede ser CH_3 , CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH o CH_2OCH_3 . X puede ser CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 o $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. X puede ser CH_2Cl , CH_2F , CH_2I o CH_2Br .

X' puede ser H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, GOG' , $\text{GOG}'\text{OG}''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG o CH_2NG_2 . X' puede ser H, CH_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, CH_2OG o $\text{CH}_2\text{OGOG}'$. X' puede ser CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{O}(\text{isopropilo})$ o $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$. X' puede ser H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br o CH_2I . X' puede ser CH_3 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , CH_2OCH_3 o $\text{CH}_2\text{O}(\text{isopropilo})$. X' puede ser CH_3 , CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o CH_2OCH_3 . X' puede ser CH_3 , CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH o CH_2OCH_3 . X' puede ser CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 o $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. X' puede ser CH_2Cl , CH_2F , CH_2I o CH_2Br .

X'' puede ser H, CH_3 , CH_2I , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2F , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, CH_2OG o $\text{CH}_2\text{OGOG}'$. X'' puede ser CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{O}(\text{isopropilo})$ o $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9$. X'' puede ser H, CH_3 , CH_3OCH_3 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br o CH_2I . X'' puede ser CH_3 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , CH_2OCH_3 o $\text{CH}_2\text{O}(\text{isopropilo})$. X'' puede ser CH_3 , CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o CH_2OCH_3 . X'' puede ser CH_3 , CH_2Cl , CH_2F , CH_2I , CH_2Br , CH_2OH o CH_2OCH_3 . X'' puede ser CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 o $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. X'' puede ser CH_2Cl , CH_2F , CH_2I o CH_2Br . X'' puede ser CH_2OCH_3 y X puede ser CH_2OCH_3 .

Cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, puede ser independientemente H o un resto en base a aminoácido o un resto en base a polietilenglicol que se selecciona de la TABLA1. De forma alternativa, cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, puede ser independientemente H o un resto en base a aminoácido que se selecciona de la TABLA 1. Cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, puede ser independientemente un resto en base a aminoácido o un resto en base a polietilenglicol que se selecciona de la TABLA1. De forma alternativa, cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, puede ser independientemente un resto en base a aminoácido que se selecciona de la TABLA 1. Cada J, J', J'', J''', cuando está presente, puede ser H. Cada J, J', J'' y J''', cuando está presente puede ser

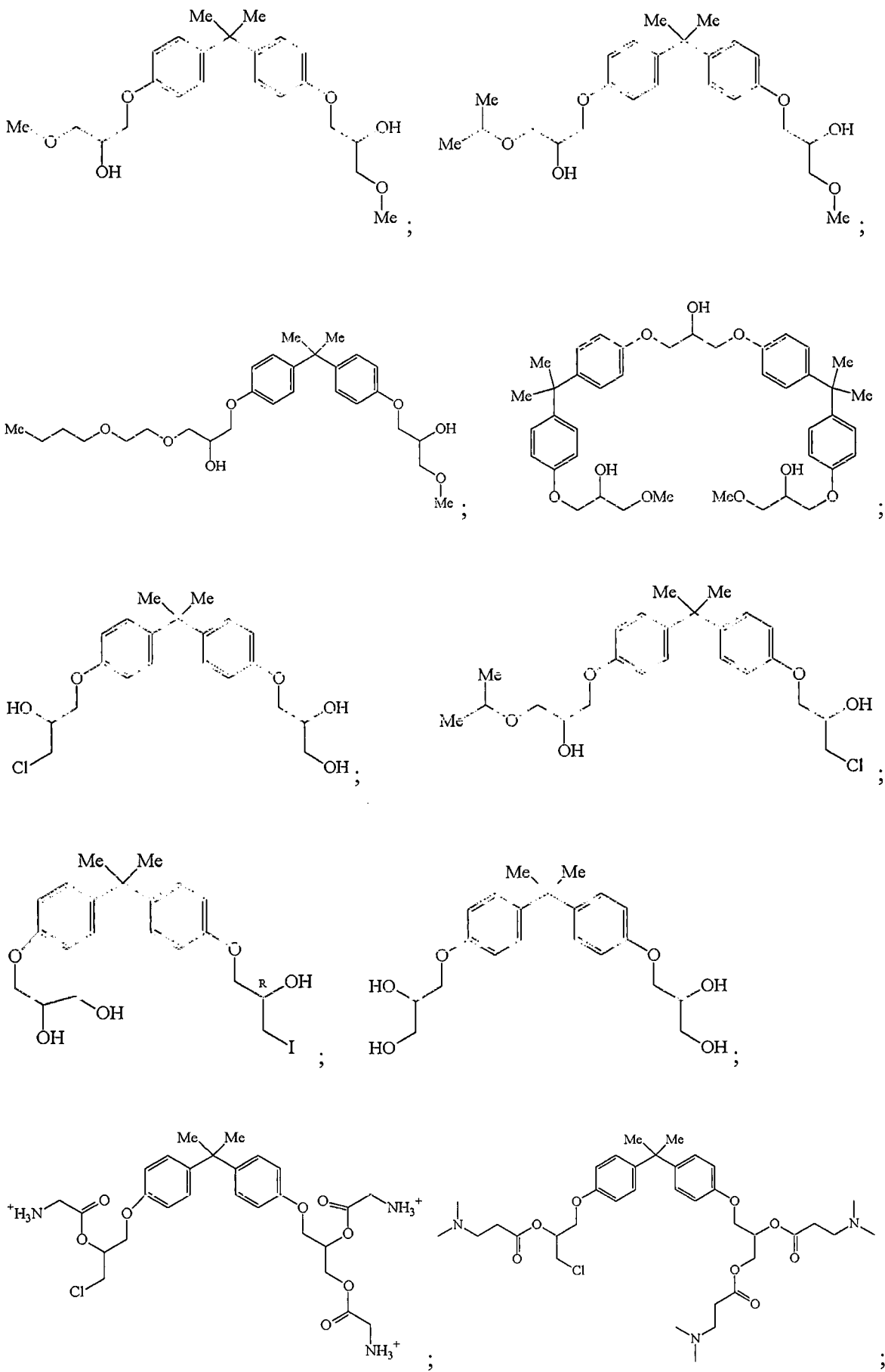


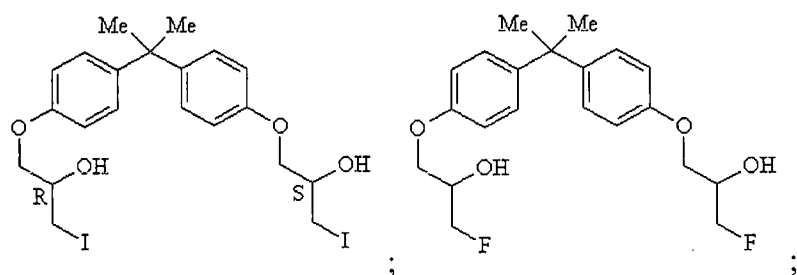
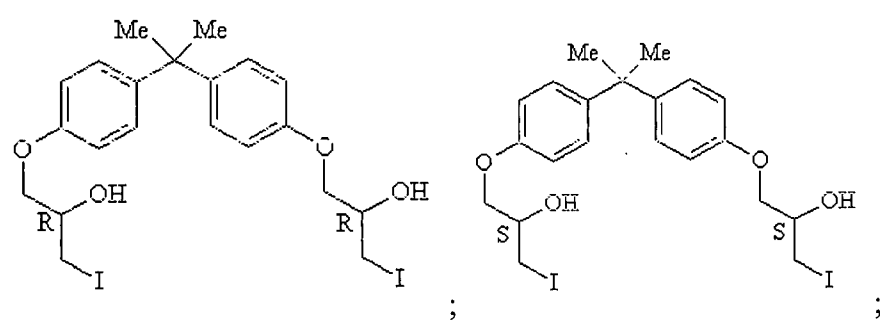
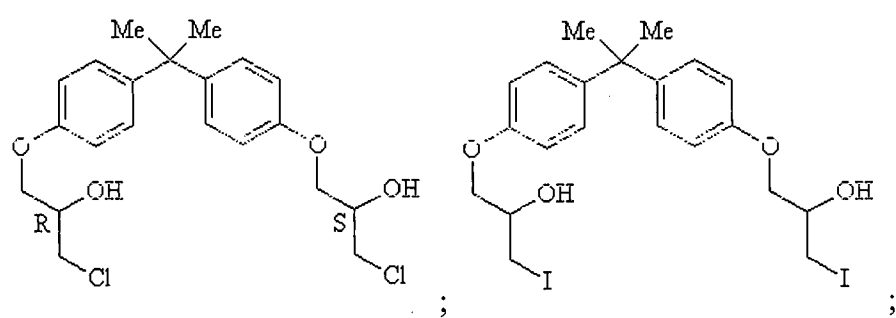
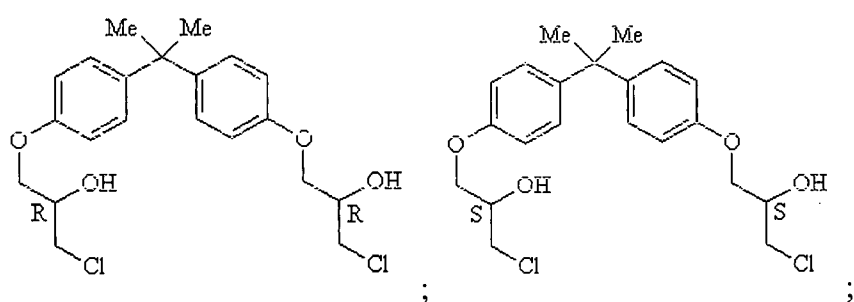
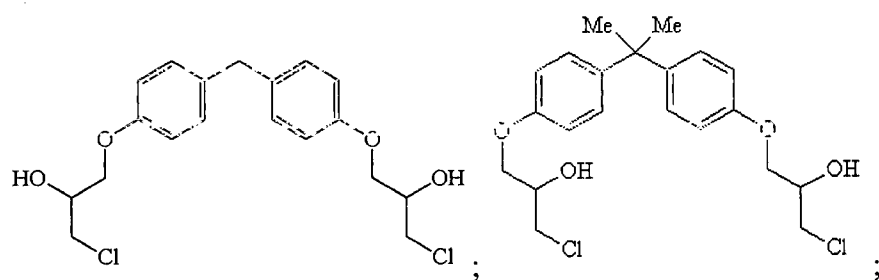
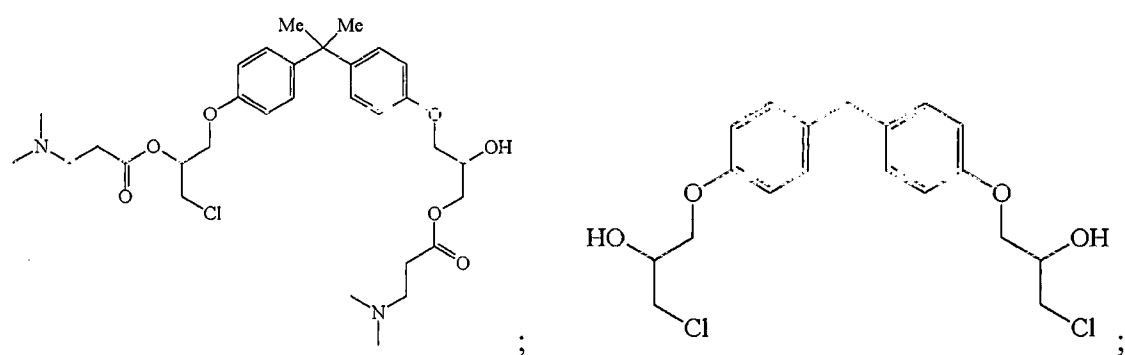
L, L' y L'', cuando está presente, puede ser independientemente O, S, NH o N⁺H₂. L, L' y L'', cuando está presente, puede ser independientemente O, S, o NH. L, L' y L'', cuando está presente, puede ser independientemente O, o S. De forma alternativa, L, L' y L'', cuando está presente, puede ser O.

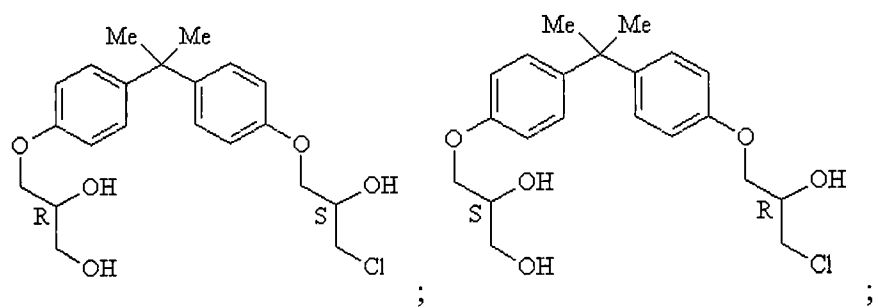
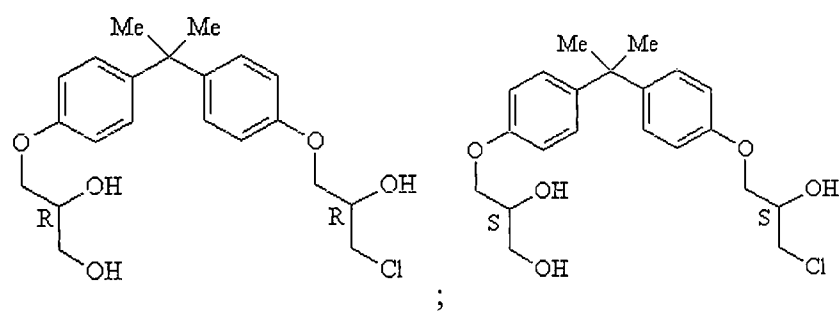
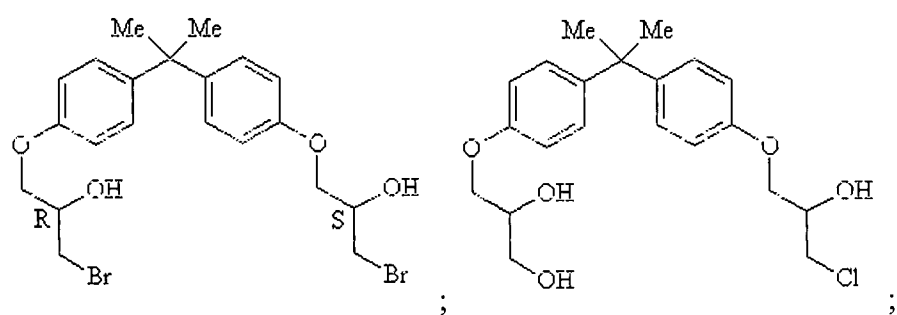
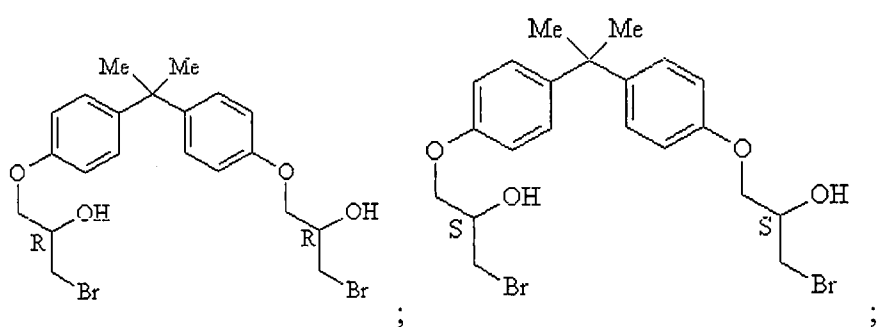
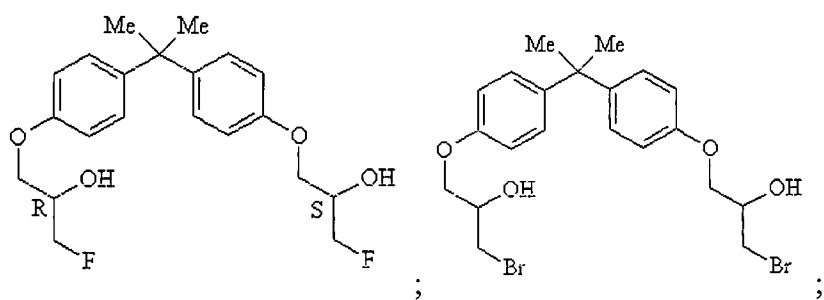
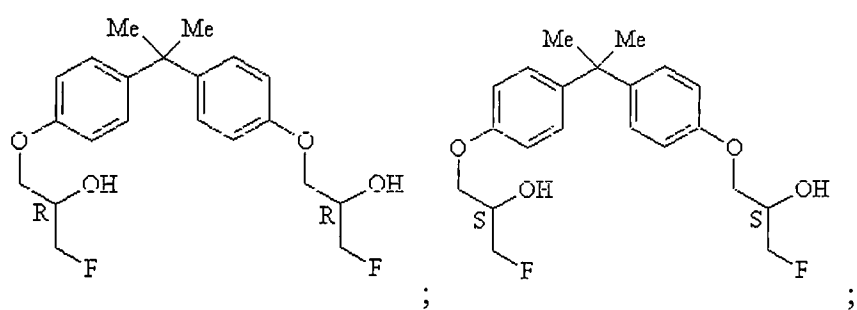
Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₁₀ ramificado, no ramificado, o cíclico aromático o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₁₀ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₁₀ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o saturado o insaturado. Cada G G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₉ ramificado, no ramificado, o cíclico aromático o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado. Cada G G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₈ ramificado, no ramificado, o cíclico aromático o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado. Cada G G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₇ ramificado, no ramificado, o cíclico aromático o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado. Cada G G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₆ ramificado, no ramificado, o cíclico aromático o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₅ ramificado, no ramificado, o cíclico aromático o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₄ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₃ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado.

Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂. Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, SO₃H, SO₃R, SO₂R y NO₂. Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂ y NO₂. Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br y I. Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, OH, F, Cl, Br y I. Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, OH, F y Cl. R puede ser un alquilo C₁-C₁₀ insustituido. R puede ser un alquilo C₁-C₉ insustituido. R puede ser un alquilo C₁-C₈ insustituido. R puede ser un alquilo C₁-C₇ insustituido. R puede ser un alquilo C₁-C₆ insustituido. R puede ser un alquilo C₁-C₅ insustituido. R puede ser un alquilo

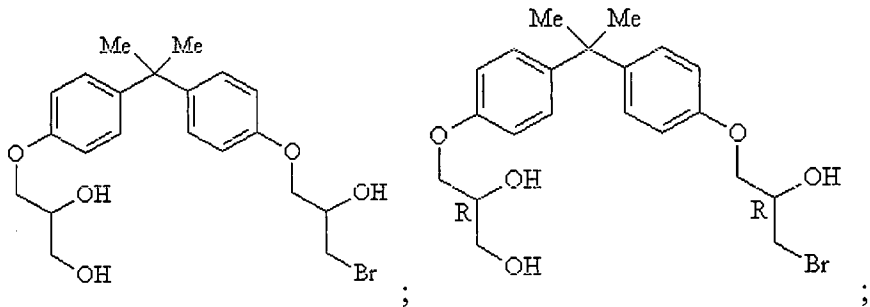
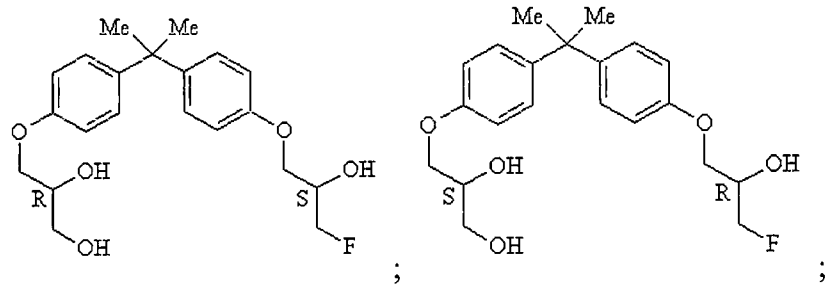
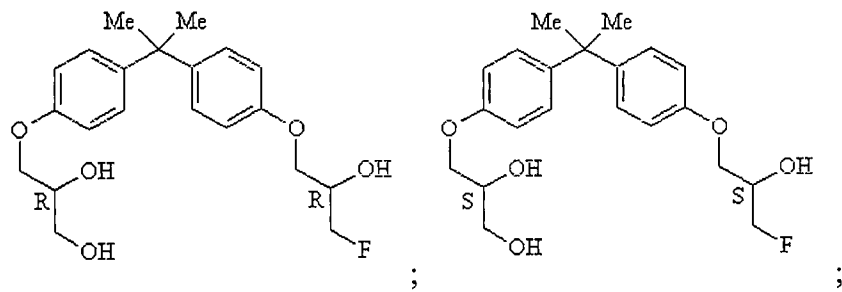
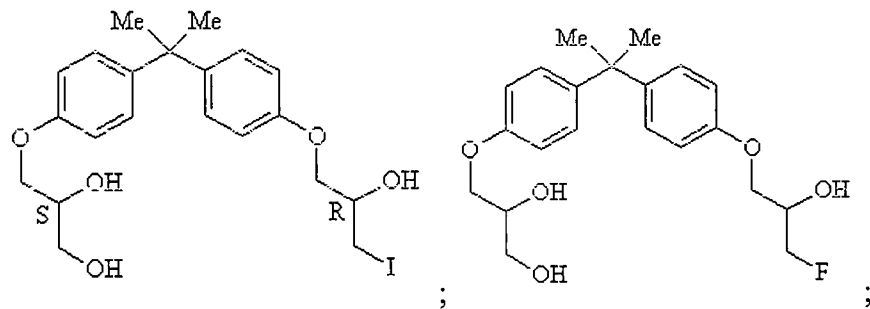
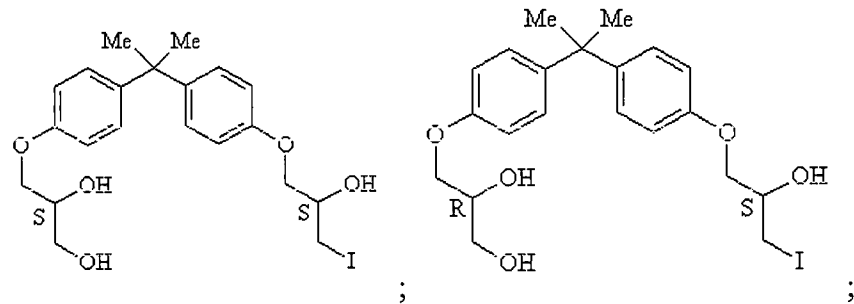
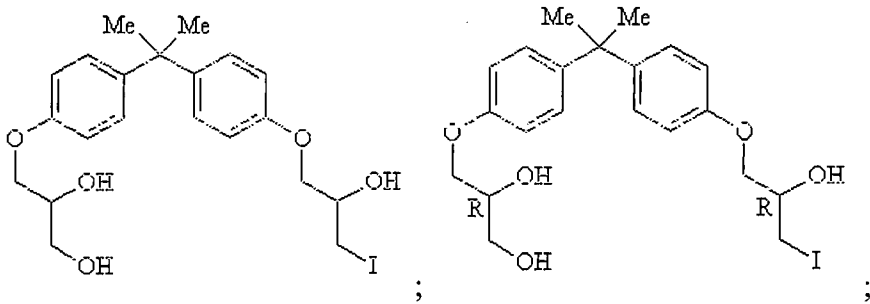
El compuesto puede seleccionarse de uno o más de los siguientes:



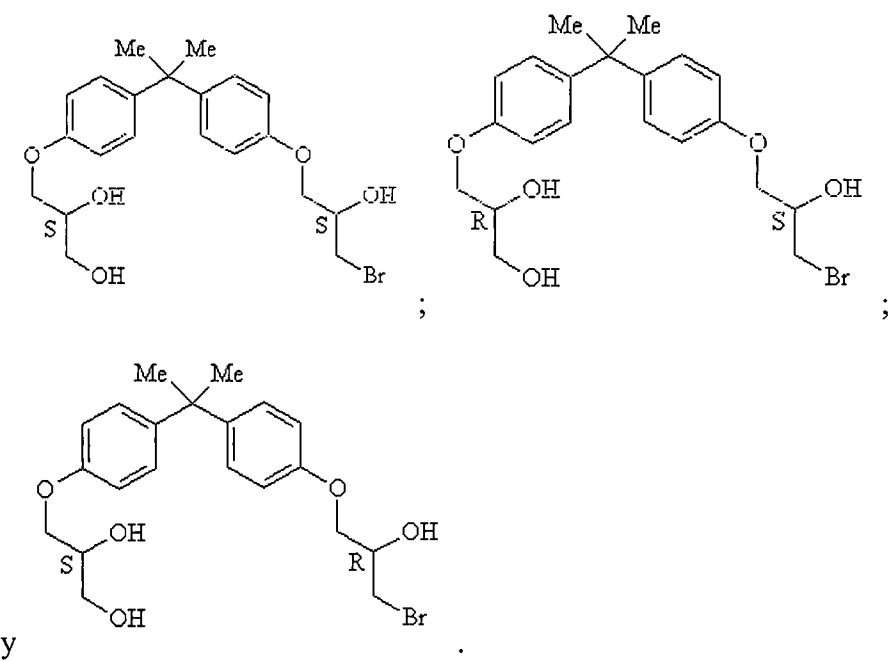




141



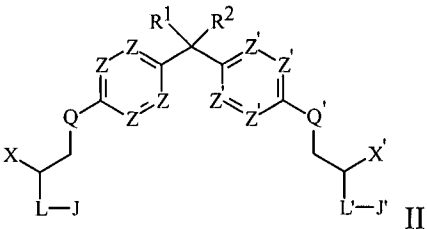
14/2



Los compuestos descritos en la presente incluyen todas las mezclas racémicas y todos los enantiómeros individuales o combinaciones de los mismos, aunque no estén representados en la presente. Alternativamente, uno o más de los grupos OH de los compuestos anteriores pueden sustituirse para reemplazar la H con un resto seleccionado de la TABLA 1.

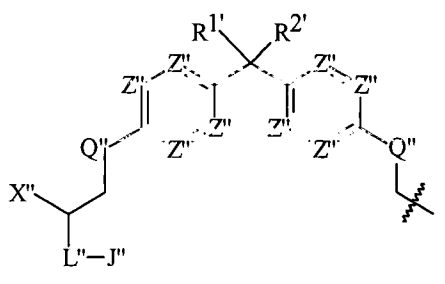
La célula de mamífero puede ser una célula humana. La actividad del AR moduladora puede ser para inhibir la actividad del dominio N-terminal del AR. La actividad del AR moduladora puede ser para inhibir la actividad del dominio N-terminal del AR (NTD). La modulación puede ser *in vivo*. La actividad del AR moduladora 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, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quiste de ovario, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, y degeneración macular relacionada con la edad. La indicación puede ser cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata andrógeno-independiente. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata andrógeno-dependiente.

De acuerdo con otra realización, se proporcionan compuestos que tienen estructuras representadas mediante la Fórmula II



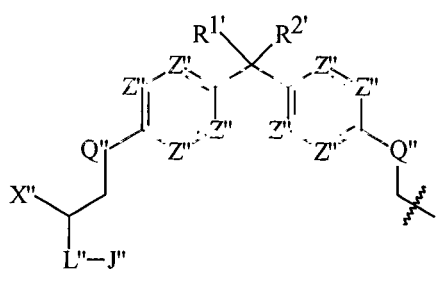
en donde cada J y J' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; cada L y L' puede ser independientemente O, S, NH, NG, N⁺H₂ o N⁺HG; cada Q y Q' puede ser independientemente G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; cada Z y Z' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H,

COPO_3H_2 ; CSG, CSOG o CSO_2G ; R^1 y R^2 cada uno puede ser independientemente H; o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; X puede ser CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , CH_2I , CH_2Br , CH_2F o CH_2NG_2 ; X' puede ser H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, GOG' , $\text{GOG}'\text{OG}''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , CH_2NG_2 , o



R^1 y R^2 cada uno puede ser independientemente H; o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, o R^1 y R^2 juntos forman un alquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; cada J'' y J''' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; L'' puede ser O, S, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ; cada Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , CNHG , CNG_2 , COSO_3H , COPO_3H_2 ; CSG, CSOG o CSO_2G ; Q'' puede ser G, O, CH_2 , CHG, CG_2 , S, NH o NG; X'' puede ser H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, G, CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, GOG' , $\text{GOG}'\text{OG}''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG o CH_2NG_2 ; y cada uno G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ramificado o no ramificado, cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado; en donde si está presente un sustituyente opcional puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''' , COOH , R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2 , NHR, NR_2 , CN, SH, SR, SO_3H , SO_3R , SO_2R , OSO_3R y NO_2 en donde R puede ser un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ insustituido.

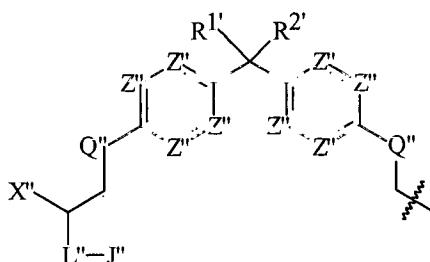
De forma alternativa, cada J y J' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; cada L y L' puede ser independientemente O, S, NH, NG, N^+H_2 o N^+HG ; cada Q y Q' puede ser independientemente G, O, CH_2 , CHG, CG_2 , S, NH o NG; cada Z y Z' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , CNHG , CNG_2 , COSO_3H , COPO_3H_2 ; CSG, CSOG o CSO_2G ; R^1 y R^2 cada uno puede ser independientemente H; o un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; X puede ser CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , CH_2I , CH_2Br o CH_2F ; X' puede ser H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , CHCl_2 , CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, GOG' , $\text{GOG}'\text{OG}''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , CH_2NG_2 , o



$R^{1'}$ y $R^{2'}$ cada uno puede ser independientemente H, o un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, o $R^{1'}$ y $R^{2'}$ juntos forman un alquilo C_3 - C_{10} sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; cada J'' y J''' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; L'' puede ser O, S, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ; cada Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G; Q'' puede ser G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂; y cada uno G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C_1 - C_{10} ramificado o no ramificado, cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado; en donde si está presente un sustituyente opcional puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (és decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂ en donde R puede ser un alquilo C_1 - C_{10} insustituido.

De forma alternativa, en donde cada J y J' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; cada L y L' puede ser independientemente O, S, o NH; cada Q y Q' puede ser independientemente O, CH₂, S, o NH; cada Z y Z' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, Cl, COH, o CNH₂; R¹ y R² cada uno puede ser independientemente H; o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₂-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; X puede ser CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂I, CH₂Br, CH₂F o CH₂NG₂; X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂; R¹ y R² cada uno puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₅ ramificado o no ramificado, sustituido o insustituido, o R¹ y R² juntos forman un alquilo C₂-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; cada J'' y J''' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; L'' puede ser O, S, o NH; cada Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, Cl, COH, o CNH₂; Q'' puede ser O, CH₂, S, o NH; X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂I, CH₂Br, CH₂F o CH₂NG₂ y cada uno G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₅ ramificado o no ramificado, cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado; en donde si está presente un sustituyente opcional puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, CN, SH, SO₃H y NO₂ en donde R puede ser un alquilo C₁-C₅ insustituido.

X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, o



X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂. X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', o GOG'OG''. X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I o CH₂OG. X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂O(isopropilo), CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃. X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂O(isopropilo), CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃. X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I o CH₂OCH₃.

X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂O(isopropilo), CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂. X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂O(isopropilo), CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', o GOG'OG''. X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂O(isopropilo), CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃. X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I o CH₂OCH₃. X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br o CH₂I.

X puede ser CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂I, CH₂Br o CH₂F. X puede ser CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂OG o CH₂OGOG'. X puede ser CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropilo) o CH₂OC₂H₄OC₄H₉. X puede ser CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃. X puede ser CH₂I, CH₂Br, CH₂F o CH₂OCH₃. X puede ser CH₂I, CH₂Br o CH₂F.

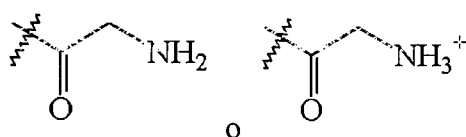
Cada Z, Z' y Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl o COH. Cada Z, Z' y Z'' puede ser independientemente CH, CF, CCl, CBr, Cl o COH. De forma alternativa, cada Z, Z' y Z'' puede ser independientemente CH, CF, CCl, CBr, o Cl. Cada Z, Z' y Z'' puede ser CH.

Cada Q, Q' y Q'' puede ser O.

Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₉ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₈ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₇ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₆ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₅ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₄ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₃ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₂ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser H o CH₃. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser CH₃. Cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} puede ser H.

Cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, puede ser independientemente H o un resto en base a aminoácido o un resto en base a polietilenglicol que se selecciona de la TABLA 1. De forma alternativa, cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, puede ser independientemente H o un resto en base a aminoácido que se selecciona de la TABLA 1. Cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, puede ser independientemente un resto en base a aminoácido o un resto en base a polietilenglicol que se selecciona de la TABLA 1. De forma alternativa, cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, puede ser independientemente un resto en base a aminoácido que

se selecciona de la TABLA 1. Cada J, J', J'', J''', cuando está presente, puede ser H. Cada J, J', J'' y J''', cuando está presente puede ser



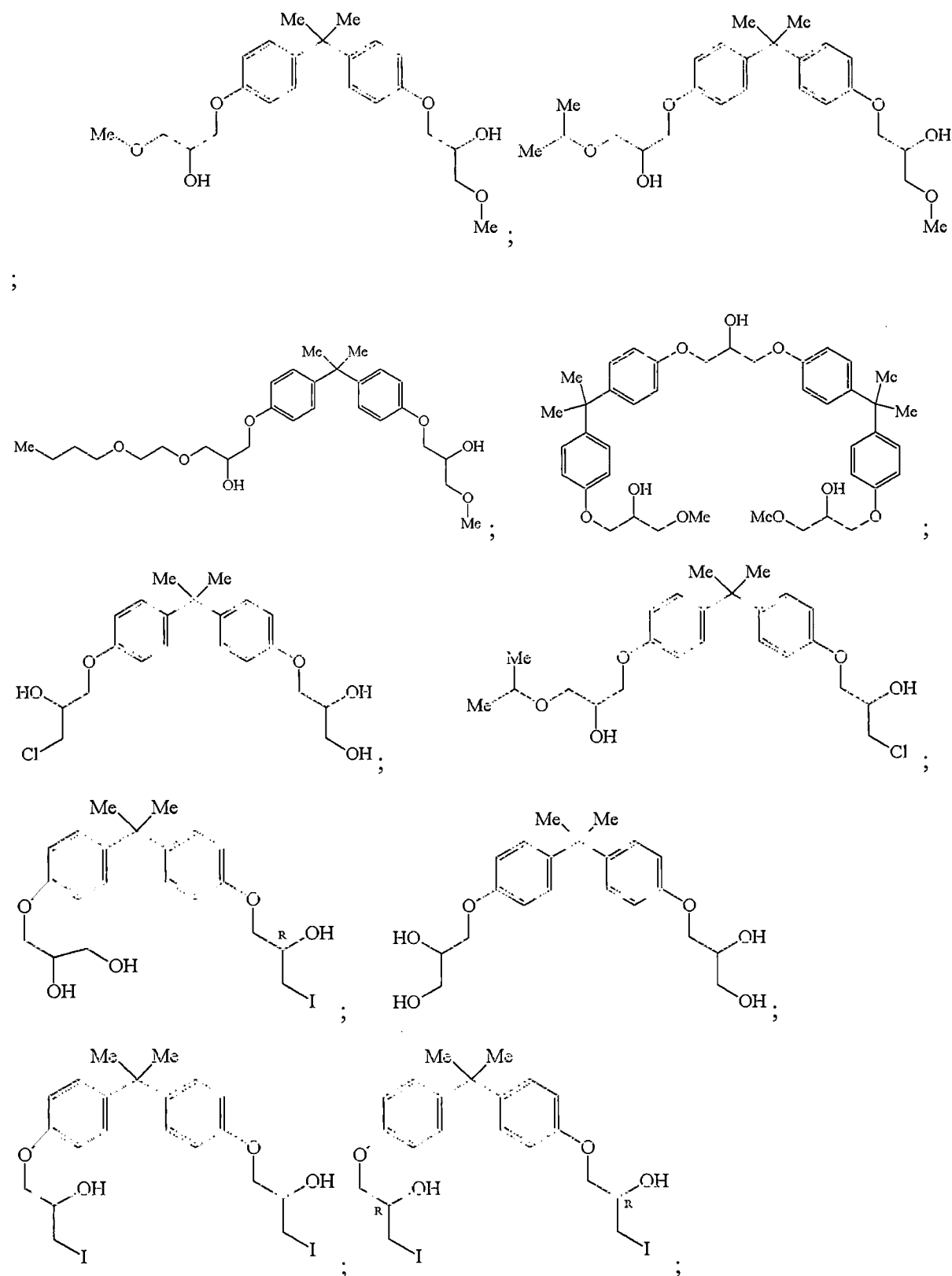
Cada L, L' y L'', cuando está presente, puede ser independientemente O, NH o N⁺H₂. Cada L, L' y L'', cuando está presente, puede ser O o S. De forma alternativa, cada L, L' y L'', cuando está presente, puede ser O.

Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₁₀ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₁₀ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₁₀ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o saturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₉ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₈ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₇ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₆ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₅ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₄ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado. Cada G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₃ ramificado, no ramificado, o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado.

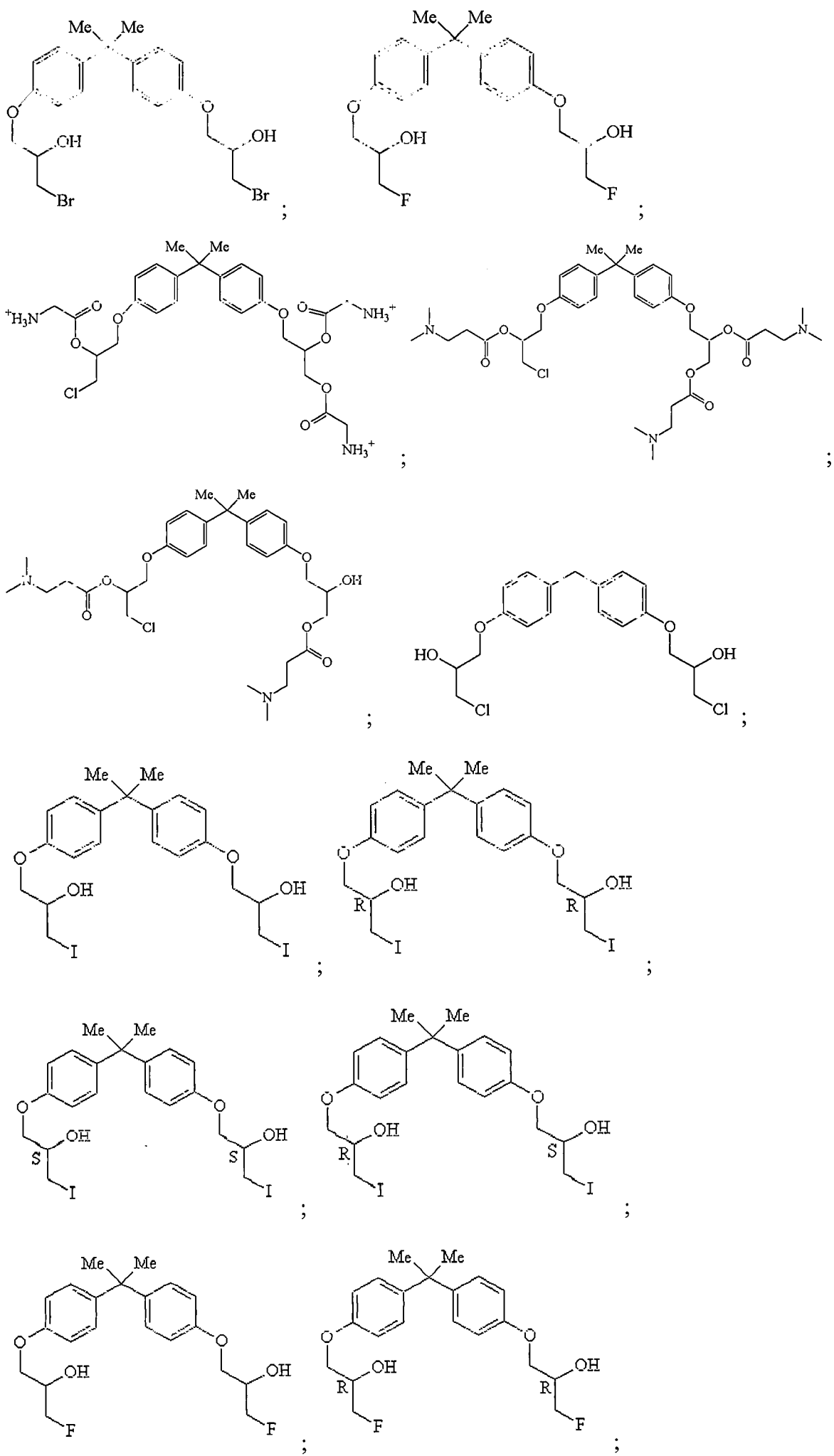
Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂. Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, SO₃H, SO₃R, SO₂R y NO₂. Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂ y NO₂. Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br y I. Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, OH, F, Cl, Br y I. Un sustituyente opcional, si está presente, puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, OH, F y Cl. R puede ser un alquilo C₁-C₁₀ insustituido. R puede ser un alquilo C₁-C₉ insustituido. R puede ser un alquilo C₁-C₈ insustituido. R puede ser un alquilo C₁-C₇ insustituido. R puede ser un

alquilo C₁-C₆ insustituído. R puede ser un alquilo C₁-C₃ insustituído. R puede ser un alquilo C₁-C₄ insustituído. R puede ser un alquilo C₁-C₂ insustituído. R puede ser un alquilo C₁ insustituído.

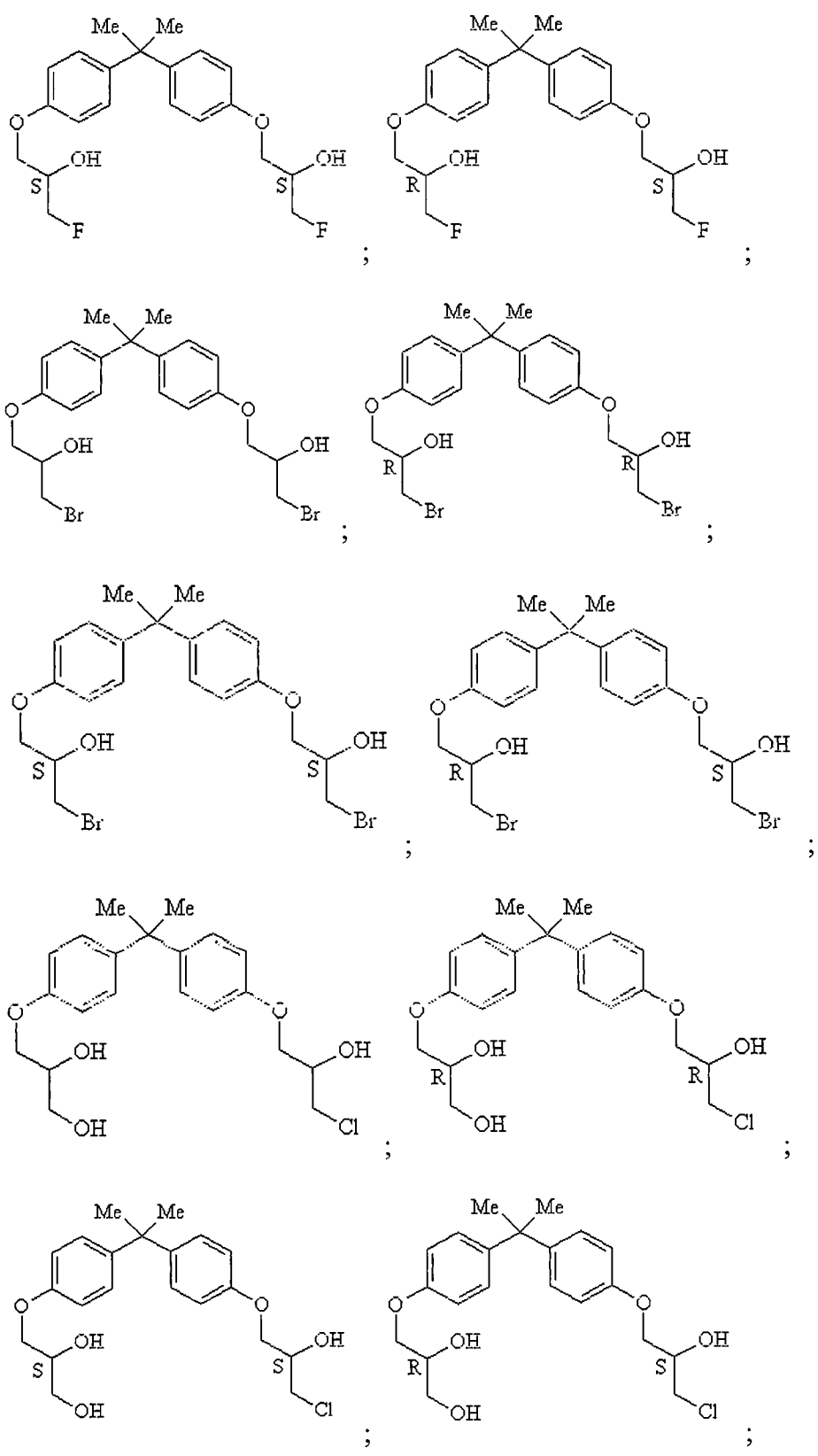
El compuesto puede seleccionarse de uno o más de los siguientes:

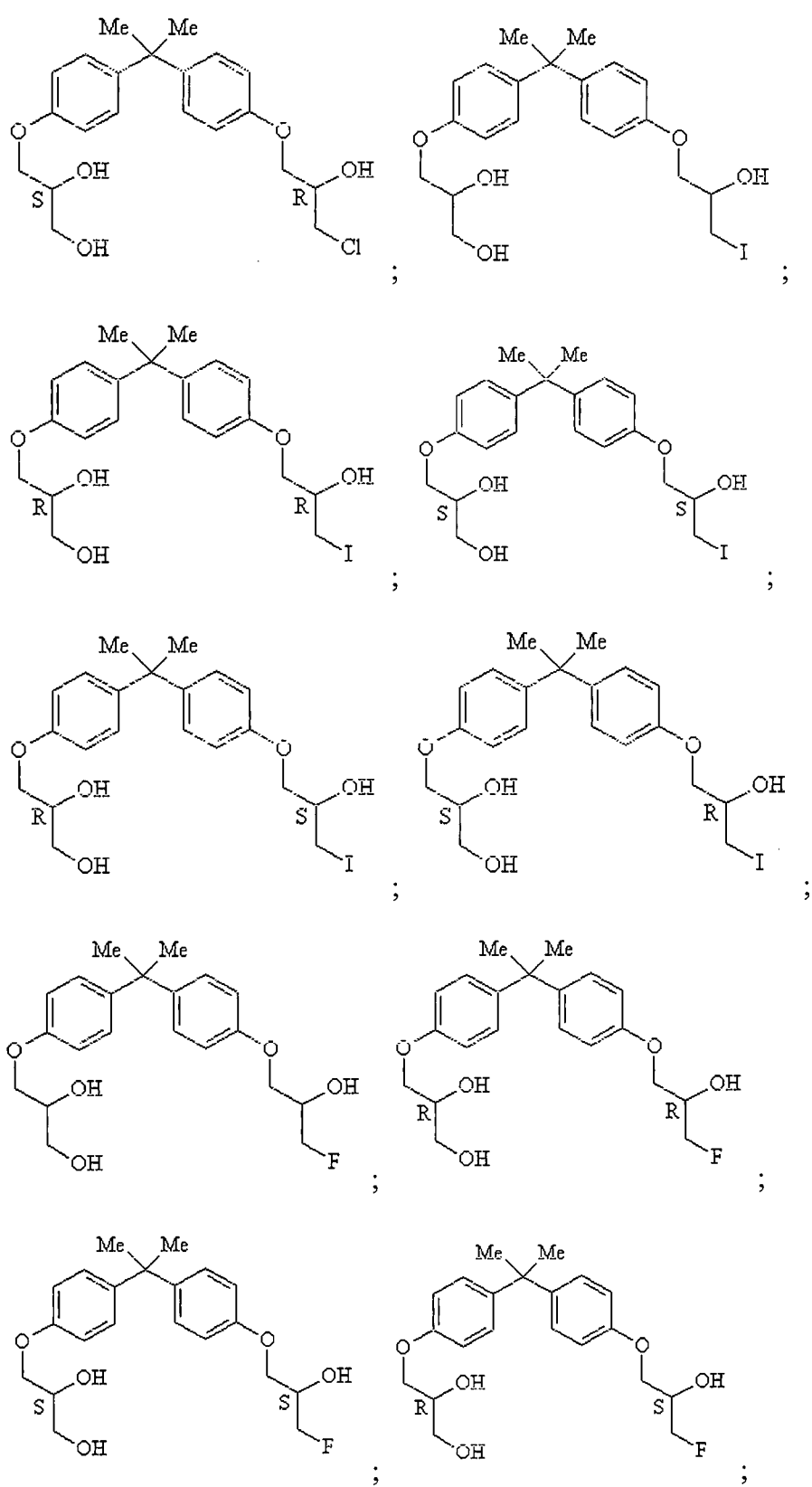


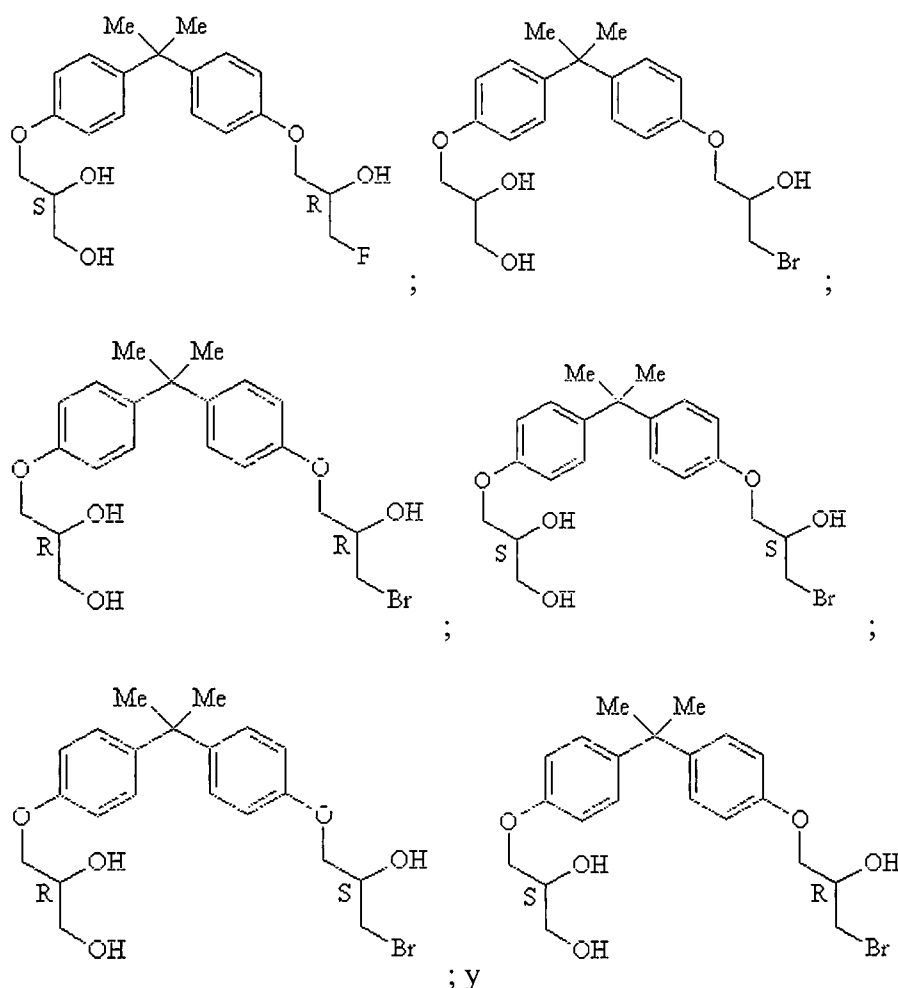
149



150

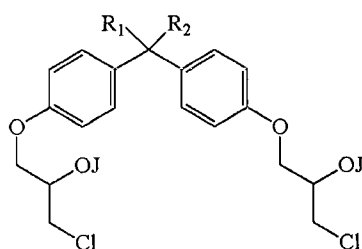




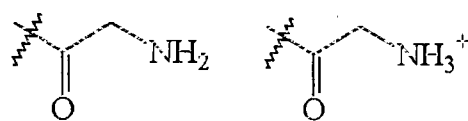


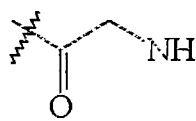
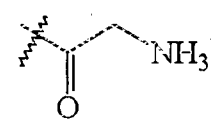
Los compuestos descritos en la presente pretenden incluir todas las mezclas racémicas y todos los enantiómeros individuales o combinaciones de los mismos, estén o no representados en la presente. De forma alternativa, uno o más de los grupos OH puede ser sustituido para reemplazar el H con un resto que se selecciona de la TABLA 1.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula:

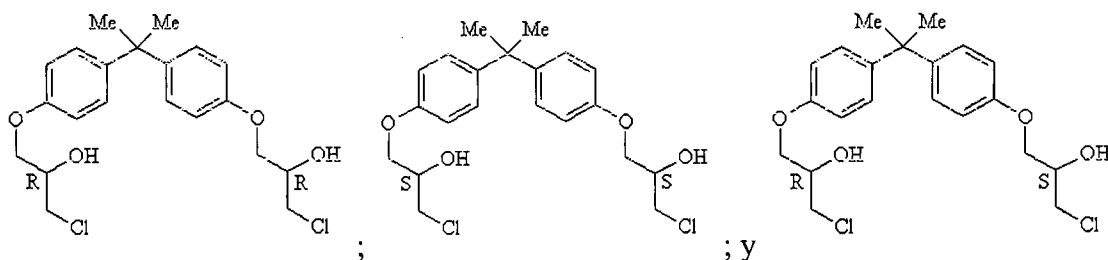


en donde, J puede ser un resto que se selecciona de la TABLA 1; R^1 y R^2 cada uno puede ser independientemente H, o un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C_3 - C_{10} sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; y en donde si está presente un sustituyente opcional puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''' , $COOH$, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2 , NHR , NR_2 , CN, SH, SF, SO_3H , SO_3R , SO_2R , OSO_3R y NO_2 en donde R puede ser un alquilo C_1 - C_{10} insustituido.



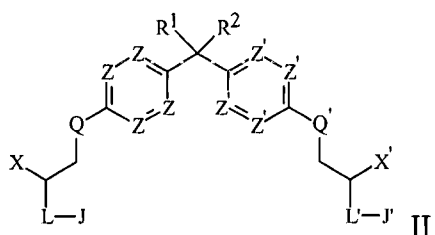
De forma alternativa, J puede ser  o  ; y R¹ y R² cada uno puede seleccionarse de H y CH₃.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto que tiene uno o más de las estructuras:



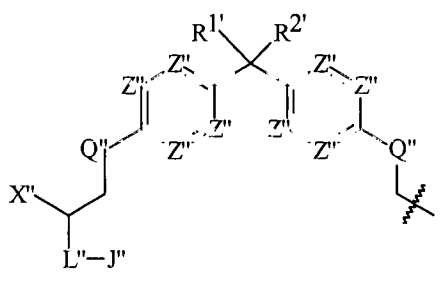
De forma alternativa, uno o más de los grupos OH de los compuestos precedentes puede ser sustituido para reemplazar el H con un resto que se selecciona de la TABLA 1.

De acuerdo con otra realización, se proporcionan compuestos que tienen estructuras representadas mediante la Fórmula II



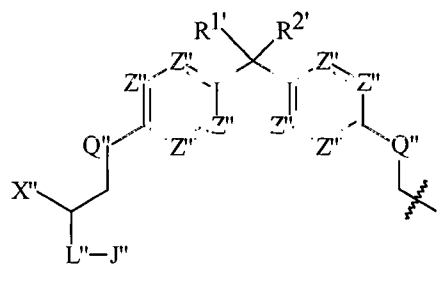
en donde cada J y J' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; cada L y L' puede ser independientemente O, S, NH, NG, N⁺H₂ o N⁺HG; cada Q y Q' puede ser independientemente G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; cada Z y Z' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂, CSG, CSOG o CSO₂G; R¹ y R² cada uno puede ser independientemente H; o un alquilo C₂-C₁₀ ramificado o no ramificado, sustituido o insustituido o a sustituido C₁ alquilo o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; X puede ser CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂Cl, CH₂I, CH₂Br, CH₂F o CH₂NG₂; X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, o

154



R^1 y R^2 cada uno puede ser independientemente H, o un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, o R^1 y R^2 juntos forman un alquilo C_3 - C_{10} sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; cada J'' y J''' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; L'' puede ser O, S, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ; cada Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G; Q'' puede ser G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂; y cada uno G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C_1 - C_{10} ramificado o no ramificado, cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado; en donde si está presente un sustituyente opcional puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂ en donde R puede ser un alquilo C_1 - C_{10} insustituido.

De forma alternativa, cada J y J' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; cada L y L' puede ser independientemente O, S, NH, NG, N^+H_2 o N^+HG ; cada Q y Q' puede ser independientemente G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; cada Z y Z' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G; R^1 y R^2 cada uno puede ser independientemente H; o un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C_3 - C_{10} sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; X puede ser CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂I, CH₂Br o CH₂F; X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, o



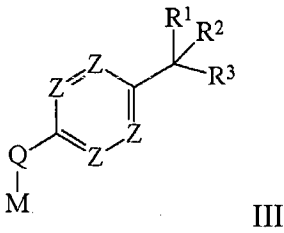
R^1 y R^2 cada uno puede ser independientemente H, o un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, o R^1 y R^2 juntos forman un alquilo C_3 - C_{10} sustituido

155

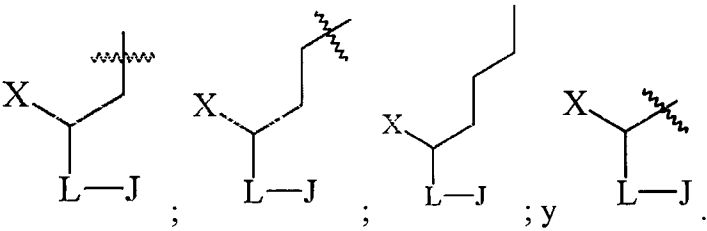
o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; cada J'' y J''' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; L'' puede ser O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG; cada Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G; Q'' puede ser G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂; y cada uno G, G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₁₀ ramificado o no ramificado, cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado; en donde si está presente un sustituyente opcional puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂ en donde R puede ser un alquilo C₁-C₁₀ insustituido.

De acuerdo con otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo cualquiera de los compuestos precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un método para detectar sistemáticamente compuestos moduladores del receptor de andrógenos, en donde los compuestos detectados sistemáticamente se seleccionan a partir de compuestos que tienen la Fórmula III:



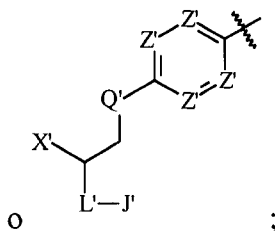
en donde, Q puede ser G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; cada Z puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G; R¹ y R² cada uno puede ser independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; cada G G' y G'' puede ser independientemente un alquilo C₁-C₁₀ saturado o insaturado, sustituido o insustituido, cíclico aromático o cíclico no aromático, ramificado o no ramificado; M puede seleccionarse de lo siguiente:



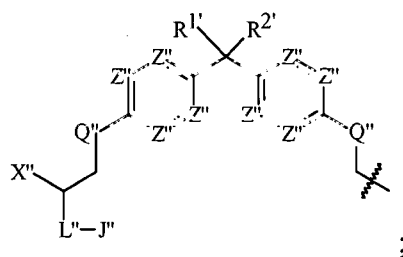
en donde J puede ser H o un resto que puede seleccionarse de la TABLA 1; L puede ser O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG; X puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂,

CCl_3 , CH_2Br , CHBr_2 , CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , $\text{CH}_2\text{OJ}'''$, G , CH_2OG , $\text{CH}_2\text{OGOG}'$, GOG' , $\text{GOG}'\text{OG}''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG o CH_2NG_2 ;

R^3 puede ser H, un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado,



J' puede ser H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; L' puede ser O, S, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ; cada Z' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G; Q' puede ser G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; X' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ^{'''}, G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, o



$\text{R}^{1'}$ y $\text{R}^{2'}$ cada uno puede ser independientemente H, o un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C_3 - C_{10} sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; cada J'' y J''' puede ser independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1; L'' puede ser O, S, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ; cada Z'' puede ser independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G; Q'' puede ser G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; y X'' puede ser H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ^{'''}, G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂; en donde si está presente un sustituyente opcional puede seleccionarse del grupo que consiste en: oxo (es decir = O), OJ^{'''}, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂ en donde R puede ser un alquilo C_1 - C_{10} insustituido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- Figura 1** muestra que el extracto PNG 01-185 bloqueó la inducción de la actividad de PSA-luciferasa (PSA-luc) mediante forskolina (FSK, 50 μM) y R1881 (1 nM).
- Figura 2** es una gráfica de flujo que muestra el fraccionamiento de compuestos de PNG 01-185 para identificar PNG 01-185-17-9.

- Figura 3** muestra los efectos de las fracciones de PNG 01-185-17 sobre la actividad de ARR3-luciferasa (ARR3-luc). Las fracciones 17-3 y 17-8 causaron un 50% de inhibición de la actividad de ARR3-luc.
- Figura 4** muestra que la fracción PNG01-185-17-8 inhibió la actividad de AR-NTDGal4-luc.
- Figura 5** El derivado estructural PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) de PNG01-185-17-8 bloqueó la FSK (50 μ M) (izquierda) y la interleuquina-6 (IL-6, 50 ng/ml) (derecha) indujo la transactivación del NTD del AR mientras que el antiandrógeno bicalutamida (BIC 10 μ M) no tuvo efecto.
- Figura 6** 185-9-2 (5 μ g/ml) inhibió la actividad transcripcional del AR en respuesta a ligando según se midió utilizando el constructo del gen reportero PSA(6,1kb)-luciferasa que contiene numerosos elementos de respuesta a andrógenos (ARE) bien caracterizados y funcionales. Se incluyó bicalutamida (BIC, 10 μ M) como testigo positivo. 185-9-2 NO inhibe la actividad del reportero elemento de respuesta a progesterona (PRE)-luciferasa ni del reportero elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE)-luciferasa en células LNCaP que se transfectaron con vectores de expresión para el receptor de progesterona (PR) y el receptor de glucocorticoides (GR) y sus constructos de gen reportero relevantes (PRE-luc o GRE-luc) y se expusieron a sus esteroides respectivos (10nM, barras negras). Las barras blancas representan no esteroides (testigo de etanol).
- Figura 7** PNG01-185-17-9-2 (185-9-2, 5 μ g/ml) inhibió la expresión del gen PSA endógeno (ARNm de PSA) inducida por R1881 (1 nM) según se midió por medio de QRT-PCR. Los niveles de ARNm de PSA se normalizaron hasta niveles de ARNm de GADPH. MNE es la expresión normalizada media.
- Figura 8** **A.** Análisis ChIP que mide el reclutamiento del AR con el PSA-ARE en la región potenciadora en células LNCaP tratadas durante 0, 3 hr, 16 hr con DHT con o sin 185-9-2 (B2, 10 μ g/ml). **B.** Los niveles de proteína del AR no se redujeron en extractos de células enteras de células tratadas durante 3 o 16 horas con 185-9-2 (B2). Análisis de Western blot de los niveles del AR utilizando un anticuerpo para el receptor de andrógenos. Los niveles de proteína b-actina están incluidos como un testigo de carga.
- Figura 9** AR en lisados de células enteras de células LNCaP mantenidas *in vitro* durante 48 hrs con 185-9-2 (B2) en presencia o ausencia de DHT. Los resultados son de 3 experimentos separados.
- Figura 10** **A.** Análisis de Western blot de los niveles de proteína del AR en citosol o núcleo en células LNCaP pretratadas durante 1 hr con 185-9-2 (B2) o DMSO (testigo) antes de 15, 30, 60 o 120 minutos de tratamiento con 10 nM DHT. **B.**

Microscopía de fluorescencia de células LNCaP transfectadas con AR-GFP pretratadas durante 1 hr con 185-9-2 (E2) or DMSO (testigo) antes de la adición de 10 nM DHT y se incubaron durante 2 horas adicionales.

Figura 11 Interacción N/C.

Las células CV1 fueron transfectadas con VP16-ARTAD, Gal4-ARLBD y el reportero Gal4-luciferasa y se trataron con R1881 más o menos 185-9-2 (10µg/ml) o bicalutamida (BIC, 10µM) durante 24 hr.

Figura 12 PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) bloqueó la proliferación andrógeno-dependiente de células LNCaP. Células LNCaP tratadas con bicalutamida (BIC, 10µM) o 185-9-2 (5 µg/ml) durante 1 hr antes de la adición de R1881 (0,1nM). Las células se cultivaron y se midió la incorporación de BrdU después de 4 días de tratamiento con andrógenos. $p=0,0001$ entre 185-9-2 más R1881 y tratadas solo con R1881.

Figura 13 PNG01-185-17-9-2 (185-9-2) NO bloquea la proliferación de células PC3 ($p<0,05$, prueba-t). Las células fueron tratadas con vehículo (DMSO) o 185-9-2 (5 µg/ml) durante 3 días antes de cosecharse y medirse la incorporación de BrdU. Las barras representan el error la media $\pm$ EEM (n=3 experimentos separados con 5 repeticiones por experimento).

Figura 14 A. Fotografías de xenoinjertos de LNCaP cosechados representativos desde el día 25 después de la 1^{ra} inyección intratumoral (I.T.) de DMSO (vehículo) o 185-9-2 en animales castrados. La barra negra representa 10 mm. B. Transcurso de tiempo que muestra el volumen del xenoinjerto de LNCaP durante el experimento. 185-9-2 redujo el tamaño de los tumores (n=10) mientras que los tumores tratados con DMSO continuaron creciendo (n=9). El volumen del tumor en la primera inyección se fijó en 100%. La línea continua representa animales tratados con DMSO y la línea discontinua representa animales tratados con 185-9-2. C. 185-9-2 no redujo el peso corporal. Peso corporal medido el día 0 y al final del experimento el día 25 en ratones con xenoinjertos de LNCaP que recibieron vehículo o molécula pequeña.

Figura 15 A. Transcurso de tiempo que compara la inyección intravenosa (I.V.) de 185-9-2 (B2) con la inyección intratumoral (I.T.) de 185-9-2 y BADGE.2HCl (B3, inyección I.T. de 20 mg/kg de peso corporal cada 5 días, n=3 para cada grupo) con respecto al volumen de xenoinjerto de LNCaP durante los experimentos. 185-9-2 (B2) y BADGE.2HCl (B3) redujeron el tamaño de los tumores mientras que los tumores tratados con DMSO continuaron creciendo. El volumen del tumor en la primera inyección se fijó en 100%. B. Fotografías de xenoinjertos de LNCaP cosechados representativos de animales inyectados por

vía intravenosa con testigo (vehículo de DMSO) o 185-9-2 (50 mg/kg de peso corporal día por medio) en animales castrados 2 días después de la última inyección. La barra negra representa 10 mm. Tinción de secciones del tumor mostrado con TUNEL como indicación de apoptosis, o Ki67 como marcador de proliferación. **C.** La inyección intravenosa (I.V.) de 185-9-2 no redujo el peso corporal.

Figura 16 Histología de los órganos principales cosechados de animales inyectados por vía I.V. (ver la Figura 15) con 185-9-2 (50 mg/kg de peso corporal) día por medio para un total de 5 inyecciones. Los xenoinjertos se cosecharon 2 días después de la última inyección I.V. y se tiñeron con H&E. DMSO es el vehículo testigo que también se administró por vía I.V.

Figura 17 *In vivo*, 185-9-2 no reduce los niveles de proteína del AR. **A.** Los xenoinjertos se cosecharon de animales inyectados por vía I.V. con 185-9-2 o DMSO (ver la Figura 15) y las secciones se tiñeron para el AR utilizando un anticuerpo monoclonal para el NTD. **B.** Análisis de Western blot de los niveles de proteína del AR en lisados de células enteras preparados a partir de xenoinjertos cosechados el día 25 de animales inyectados por vía I.T. con 185-9-2 (ver la Figura 14). Los carriles 1 y 2 son xenoinjertos de 2 animales diferentes tratados con DMSO (Testigo 1 y 2). Las líneas 3 y 4 son xenoinjertos de 2 animales diferentes tratados con 185-9-2 (B2-1 y B2-2). También se tiñeron manchas para detectar citoqueratina 18, un marcador de células epiteliales.

Figura 18 ilustra que 185-9-2 redujo los niveles de proteína del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en xenoinjertos de LNCaP cosechados el día 25 de huéspedes castrados. VEGF es un factor de crecimiento importante involucrado en la angiogénesis. La columna de la izquierda muestra la tinción de un xenoinjerto tratado con vehículo testigo.

Figura 19 **A.** Fotografías de un xenoinjerto de PC3 cosechado representativo desde el día 25 después de 1^{ra} inyección intratumoral (I.T.) de DMSO (vehículo) o 185-9-2 (20 mg/kg de peso corporal) en animales no castrados. La barra negra representa 10 mm. **B.** PNG01-185-017-9-2 tuvo un bajo efecto sobre el crecimiento de tumor PC3 pero no redujo la carga tumoral. Transcurso de tiempo que muestra el volumen del xenoinjerto de PC3 durante el experimento. El volumen del tumor en la primera inyección se fijó en 100%. La línea continua representa animales tratados con DMSO y la línea discontinua representa animales tratados con 185-9-2. **C.** 185-9-2 no redujo el peso corporal. Peso corporal medido el día 0 y al final del experimento el día 25 en ratones con xenoinjertos de PC3 que recibieron vehículo o molécula pequeña.

Figura 20 El éster de glicina del BADGE.HCL.H₂O (A) se evaluó en células LNCaP transfectadas con un vector de expresión para la proteína quimérica Gal4DBD-AR1-558 con un gen reportero que contiene el sitio de unión de Gal4 como elementos de actuación cis (p5xGal4UAS-TATA-luciferasa). (B). El éster de glicina, Gly-B2-HCl de 185-9-2 (25µM) bloqueó la transactivación inducida por IL-6 (50ng/ml) del NTD del AR.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Como se utiliza en la presente, la frase “alquilo C_x-C_y” se utiliza como lo comprende normalmente un experto en la técnica y a menudo se refiere a una entidad química que tiene un esqueleto de carbono o cadena de carbono principal que comprende un número de x a y (con todos los números enteros individuales dentro del rango incluido, que incluye los números enteros x e y) de átomos de carbono. Por ejemplo, un “alquilo C₁-C₁₀” es una entidad química que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono en su esqueleto o cadena principal de carbono.

Como se utiliza en la presente, la frase “alquilo C_x-C_y cíclico” se utiliza como lo comprende normalmente un experto en la técnica y a menudo se refiere a un compuesto o una entidad química en la cual al menos una porción del esqueleto de carbono o cadena principal de la entidad química está unida de forma tal que se forma un “aro”, círculo o anillo de átomos que están unidos. Los átomos no tienen que estar todos directamente unidos entre sí, sino que pueden estar unidos directamente con tan solo dos átomos distintos en el “aro”. Ejemplos no taxativos de alquilos cíclicos incluyen benceno, tolueno, ciclopentano, bisfenol y 1-cloro-3-etilciclohexano.

Como se utiliza en la presente, el término “ramificado” se utiliza como lo comprende normalmente un experto en la técnica y a menudo se refiere a una entidad química que comprende un esqueleto o cadena principal que se divide en más de una cadena contigua. Las porciones del esqueleto o cadena principal que se divide en más de una dirección pueden ser lineales, cíclicas o cualquier combinación de las mismas. Ejemplos no taxativos de un alquilo ramificado son terc-butilo e isopropilo.

Como se utiliza en la presente, el término “ramificado” se utiliza como lo comprende normalmente un experto en la técnica y a menudo se refiere a una entidad química que comprende un esqueleto o cadena principal que no se divide en más de una cadena contigua. Los ejemplos no taxativos de alquilos sin ramificar son metilo, etilo, n-propilo, y n-butilo.

Como se utiliza en la presente, el término “sustituido” se utiliza como lo comprende normalmente un experto en la técnica y a menudo se refiere a una entidad química que tiene un grupo químico reemplazada por un grupo químico diferente que contiene uno o más heteroátomos. A menos que se indique lo contrario, un alquilo sustituido es un alquilo en el

cual uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos que no son hidrógeno. Por ejemplo, clorometilo es un ejemplo no taxativo de un alquilo sustituido, más particularmente un ejemplo de un metilo sustituido. Aminoetilo es otro ejemplo no taxativo de un alquilo sustituido, más particularmente es un etilo sustituido.

Como se utiliza en la presente, el término “insustituido” se utiliza como lo comprende normalmente un experto en la técnica y a menudo se refiere a una entidad química que es un carbohidrato y/o no contiene un heteroátomo. Los ejemplos no taxativos de alquilos insustituídos son metilo, etilo, tere-butilo y pentilo.

Como se utiliza en la presente, el término “saturado” con respecto a una entidad química se utiliza como lo comprende normalmente un experto en la técnica y a menudo se refiere a una entidad química que comprende solamente enlaces simples. Los ejemplos no taxativos de entidades químicas saturadas incluyen etano, tere-butilo y N^+H_3 .

Como se utiliza en la presente, alquilo C_1-C_{10} puede incluir, por ejemplo, a modo no taxativo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} saturados. Ejemplos no taxativos de alquilo C_1-C_{10} saturado pueden incluir metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, sec-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, sec-pentilo, t-pentilo, n-hexilo, i-hexilo, 1,2-dimetilpropilo, 2-etilpropilo, 1-metilo-2-etilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trietilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, sec-hexilo, t-hexilo, n-heptilo, i-heptilo, sec-heptilo, t-heptilo, n-octilo, i-octilo, sec-octilo, t-octilo, n-nonilo, i-nonilo, sec-nonilo, t-nonilo, n-decilo, i-decilo, sec-decilo y t-decilo. Ejemplos no taxativos de alquenilo C_2-C_{10} pueden incluir vinilo, alilo, isopropenilo, 1-propen-2-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1-buten-3-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, octenilo y decenilo. Ejemplos no taxativos de alquinilo C_2-C_{10} pueden incluir etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} saturados pueden ser, por ejemplo, y a modo a taxativo, interrumpidos por uno o más heteroátomos que son independientemente nitrógeno, azufre u oxígeno.

Como se utiliza en la presente, alquilo C_3-C_{10} cíclico puede incluir, por ejemplo, a modo no taxativo, cicloalquilo C_3-C_{10} saturado, cicloalquenilo C_3-C_{10} , cicloalquinilo C_3-C_{10} , arilo C_3-C_{10} , aril C_6-9 -alquilo C_1-4 , aril C_6-8 -alquenilo C_2-4 , aril C_6-8 -alquinilo C_2-4 , un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente nitrógeno, azufre u oxígeno, y como un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros y uno o más heteroátomos que son independientemente nitrógeno, azufre u oxígeno.

Ejemplos no taxativos del grupo cicloalquilo C_3-C_{10} pueden incluir ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, ciclounonano y ciclodecanilo.

Ejemplos no taxativos del grupo cicloalquenilo C₃-C₁₀ pueden incluir ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclónonanenilo y ciclodecanenilo. Ejemplos no taxativos del grupo arilo C₆-C₁₀ pueden incluir fenilo (Ph), pentalenilo, indenilo, naftilo, y azuleno. El grupo aril C₆₋₉ -alquilo C₁₋₄ puede ser, por ejemplo, a modo no taxativo, un grupo alquilo C₁₋₄ como se define en cualquier lugar que tiene un grupo arilo C₆₋₉ como se define en cualquier parte anteriormente como sustituyente. El grupo aril C₆₋₈ -alquenilo C₂₋₄ puede ser, por ejemplo, a modo no taxativo, un grupo alquenilo C₂₋₄ como se define en cualquier lugar que tiene un grupo arilo C₆₋₈ como se define en cualquier parte anteriormente como sustituyente. El grupo aril C₆₋₈ -alquinilo C₂₋₄ puede ser, por ejemplo, a modo no taxativo, un grupo alquinilo C₂₋₄ como se define en cualquier lugar que tiene un grupo arilo C₆₋₈ como se define en cualquier parte anteriormente como sustituyente. Ejemplos no taxativos del grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente nitrógeno, azufre u oxígeno pueden incluir pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, azetidino, oxetanilo, oxatolano, ftalimida y succinimida. Ejemplos no taxativos del grupo heterocíclico no aromático de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos que son independientemente nitrógeno, azufre u oxígeno pueden incluir pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, tiazolilo y oxazolilo.

Cada uno de alquilo C₁-C₁₀ y alquilo C₃-C₁₀ cíclico puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: oxo (=O), OJ^{'''}, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂F, OSO₃R, y NO₂ en donde R es un alquilo C₁-C₁₀ insustituido. Asimismo, uno o más sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: oxo (=O), OJ^{'''}, COOH, OH, F, Cl, Br, I, NH₂, SH, SO₃H, y NO₂. Asimismo, uno o más sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: oxo (=O), OJ^{'''}, COOH, OH, F, Cl, Br, y I. Asimismo, uno o más sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: oxo (=O), OH, F, Cl, Br, e I. Asimismo, uno o más sustituyentes pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en: oxo (=O), y OH. Asimismo, F puede ser un alquilo C₁-C₃ insustituido. Cada uno de alquilo C₁-C₁₀ y alquilo C₃-C₁₀ cíclico puede estar sustituido por, por ejemplo, a modo no taxativo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes.

Como se utiliza en la presente, el símbolo “” (en adelante denominado “punto de unión”) denota un enlace que es punto de unión entre dos entidades químicas, una de las cuales está representada como unida al punto de unión y la otra que no se representa como

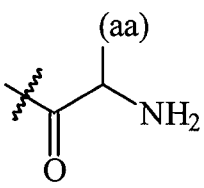
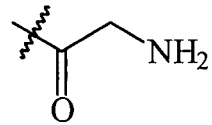
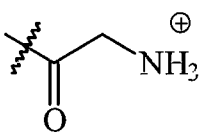
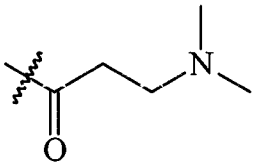
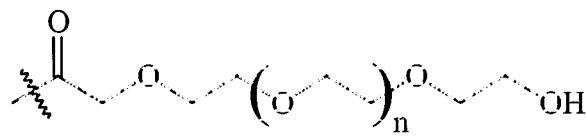
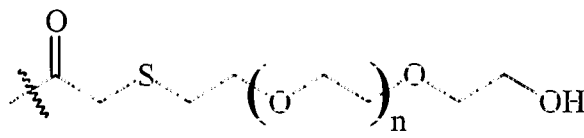
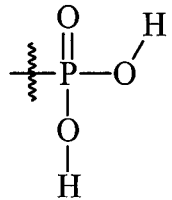
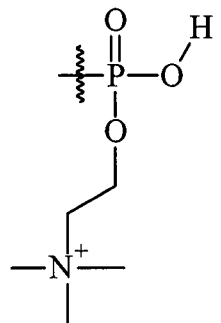
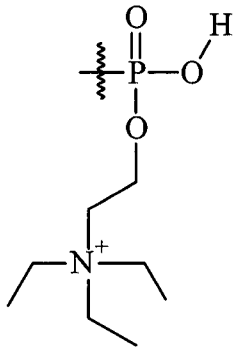
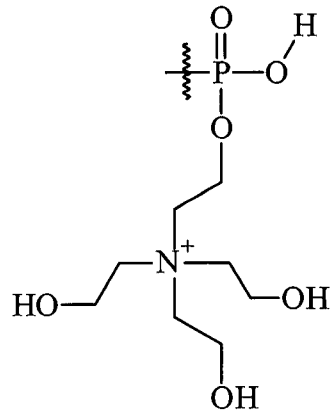
unida al punto de unión. Por ejemplo, “” indica que la entidad química “XY” está

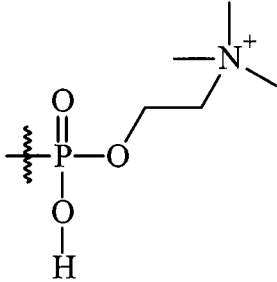
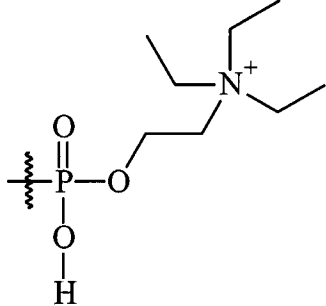
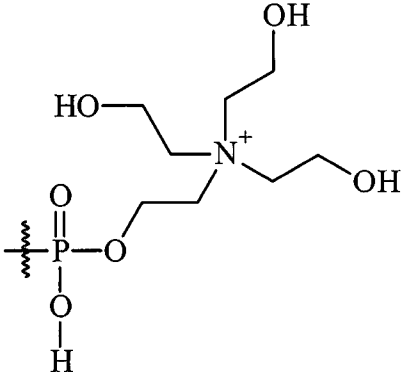
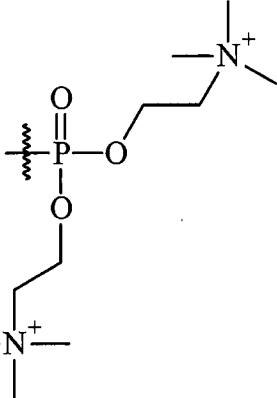
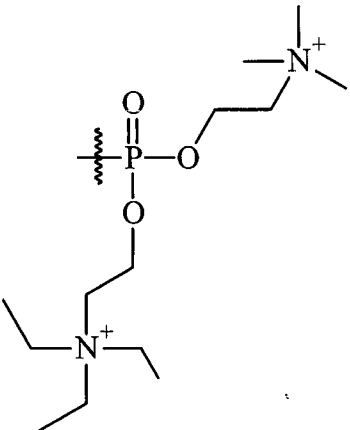
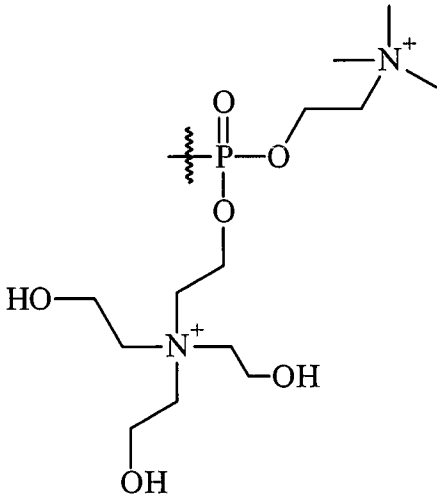
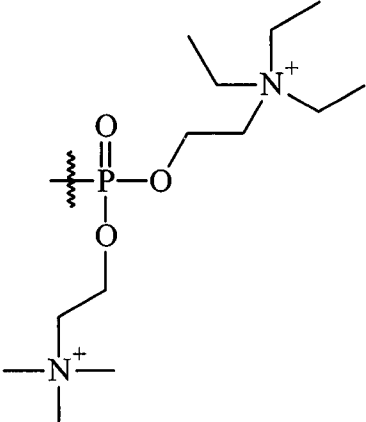
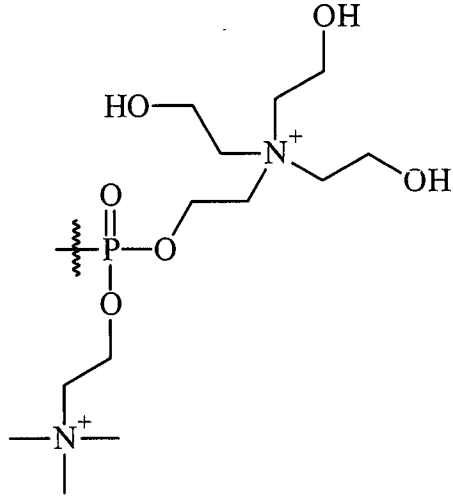
unida con otra entidad química por medio del punto de unión. Asimismo, el punto específico de unión con la entidad química no representada puede especificarse por inferencia. Por

ejemplo, en el compuesto $\text{CH}_3\text{-R}^3$, en donde R^3 es H o “ $\text{XY}-\frac{\text{X}}{\text{Y}}$ ” se deduce que cuando R^3 es “XY”, el punto de unión es el mismo enlace que el enlace por el cual R^3 está representado como unido a CH_3 .

Como se utiliza en la presente, el término “resto” se refiere a un resto que se indica en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

RESTOS	
Restos en base a aminoácido	
 (aa) = cualquier cadena lateral de aminoácidos natural	
	
Restos en base a polietilenglicol	
 n = 1-200	 n = 1-200
Restos en base a fosfato	
	
	

RESTOS	
	
	
	
	

166

RESTOS	

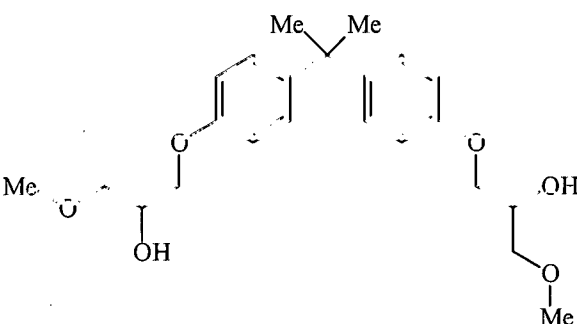
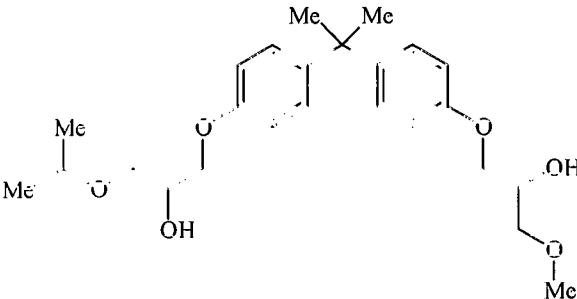
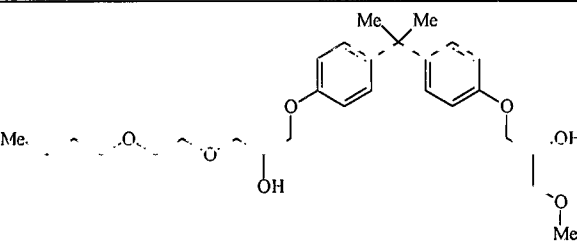
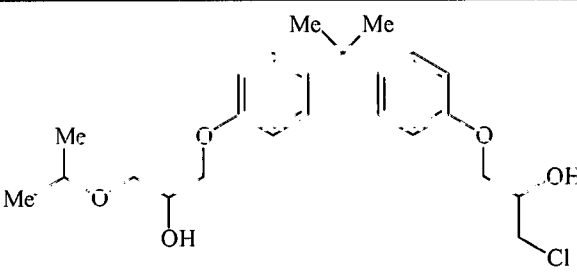
Los restos pueden estar, por ejemplo, a modo no taxativo, subdivididos en tres grupos: 1) restos de aminoácidos; 2) restos en base a polietilenglicol; y 3) restos en base a fosfato. En la Tabla de Restos 1 anterior, los primeros cuatro restos son restos en base a aminoácidos, el quinto y sexto son restos en base a polietilenglicol y los restos que quedan son restos en base a fosfato.

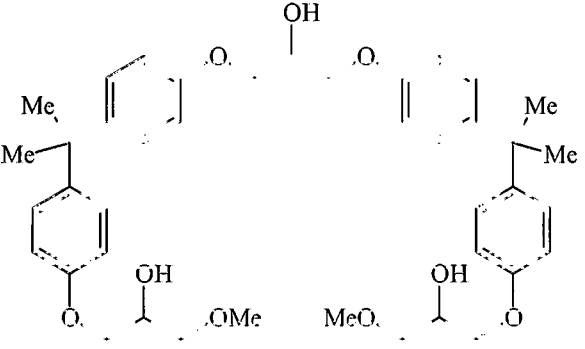
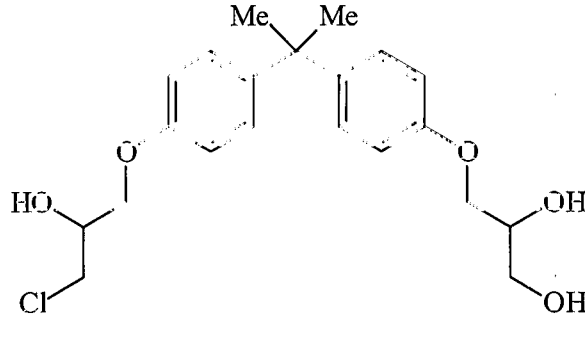
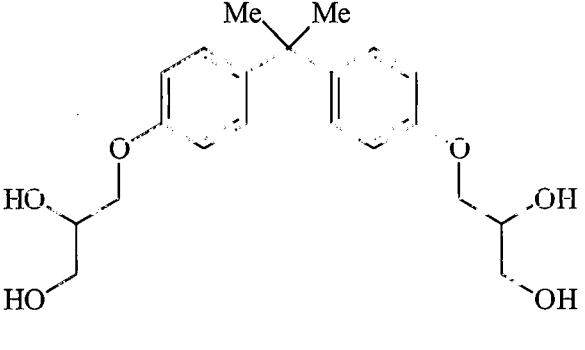
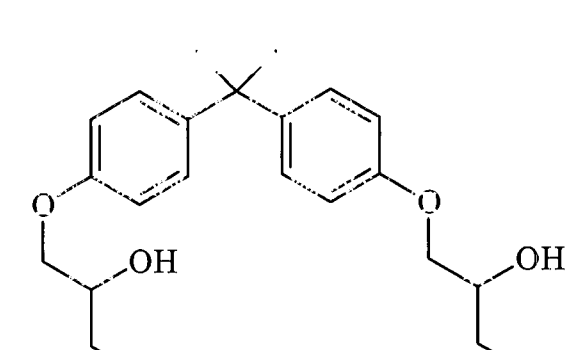
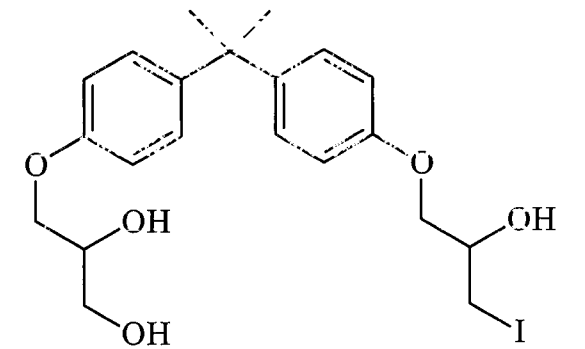
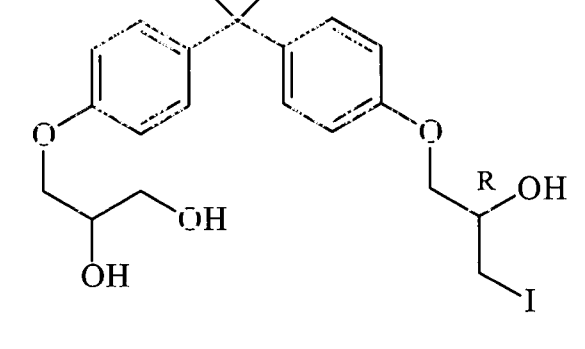
Las cadenas laterales de aminoácidos naturales (según se indican en la presente utilizando "(aa)") son bien conocidas por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en una variedad de libros de texto tales como "Molecular Cell Biology" por James Darnell *et al.* Tercera Edición, publicada por Scientific American Books en 1995. A menudo, los aminoácidos naturales están representados por la fórmula $(\text{NH}_2)\text{C}(\text{COOH})(\text{H})(\text{R})$, donde los grupos químicos entre paréntesis están unidos al carbono fuera de los paréntesis. R representa las cadenas laterales en esta fórmula particular.

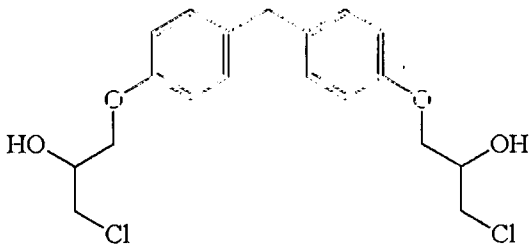
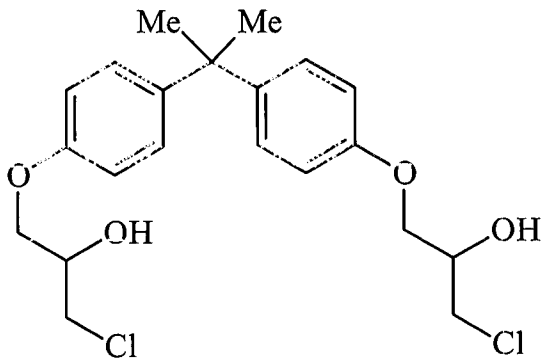
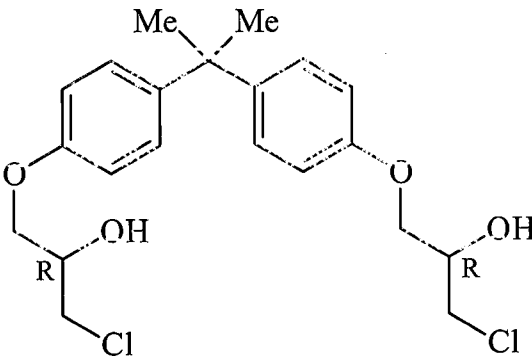
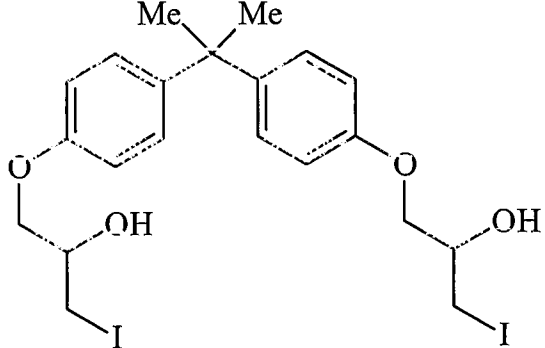
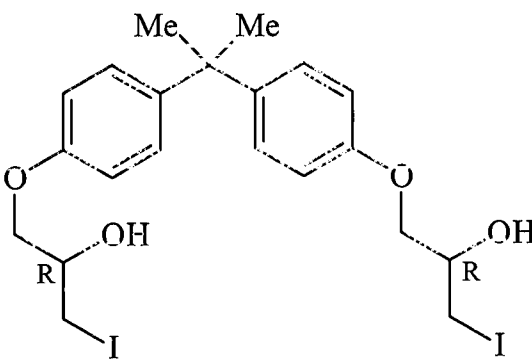
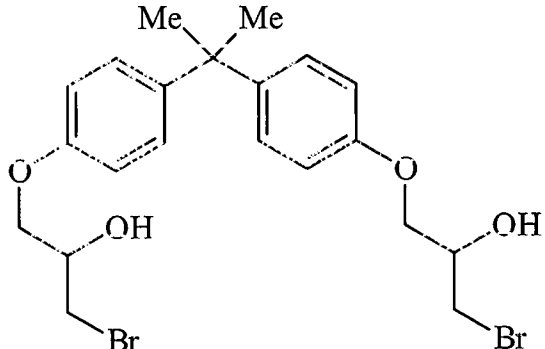
Los expertos en la técnica apreciarán que el punto de unión covalente del resto con los compuestos según se describe en la presente puede ser, por ejemplo, a modo no taxativo, escindido en condiciones específicas. Las condiciones específicas pueden incluir, por ejemplo, a modo no taxativo, medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*. La escisión del resto puede ocurrir, por ejemplo, a modo no taxativo, espontáneamente, o puede catalizarse, inducirse por medio de otro agente, o cambiar en un parámetro físico o parámetro ambiental, por ejemplo, una enzima, luz, ácido, temperatura o pH. El resto puede ser, por ejemplo, a modo no taxativo, un grupo protector que actúa para enmascarar un grupo funcional, un grupo que actúa como sustrato para uno o más mecanismos de transporte activo o pasivo, o un grupo que actúa para impartir o potenciar una propiedad del compuesto, por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad o localización.

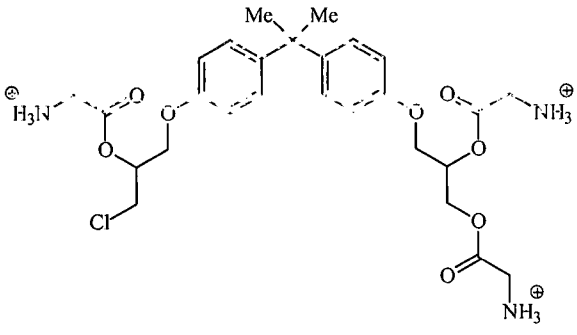
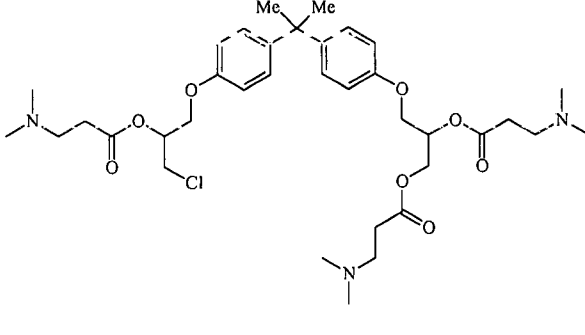
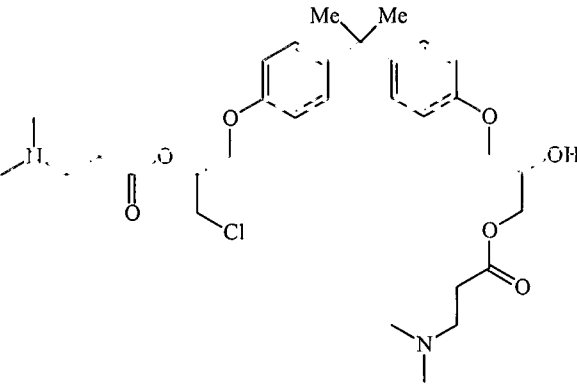
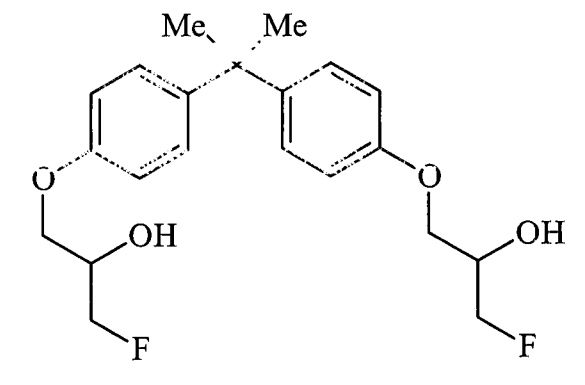
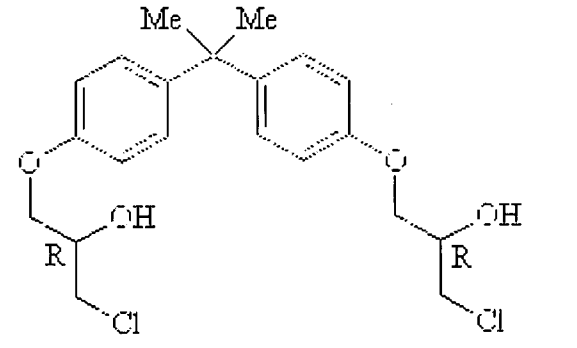
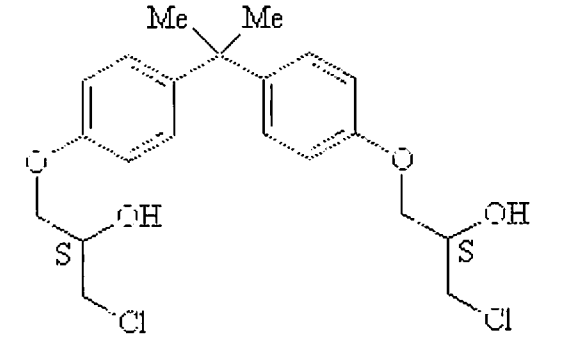
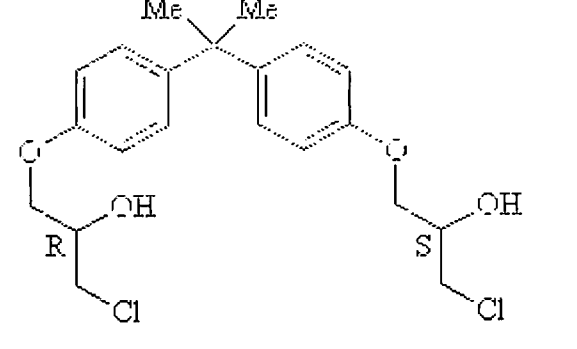
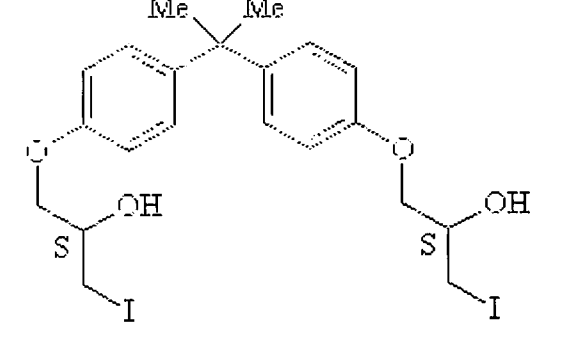
En otras realizaciones particulares de la Fórmula I y la Fórmula II anteriores, se proporcionan los siguientes compuestos en la Tabla 2:

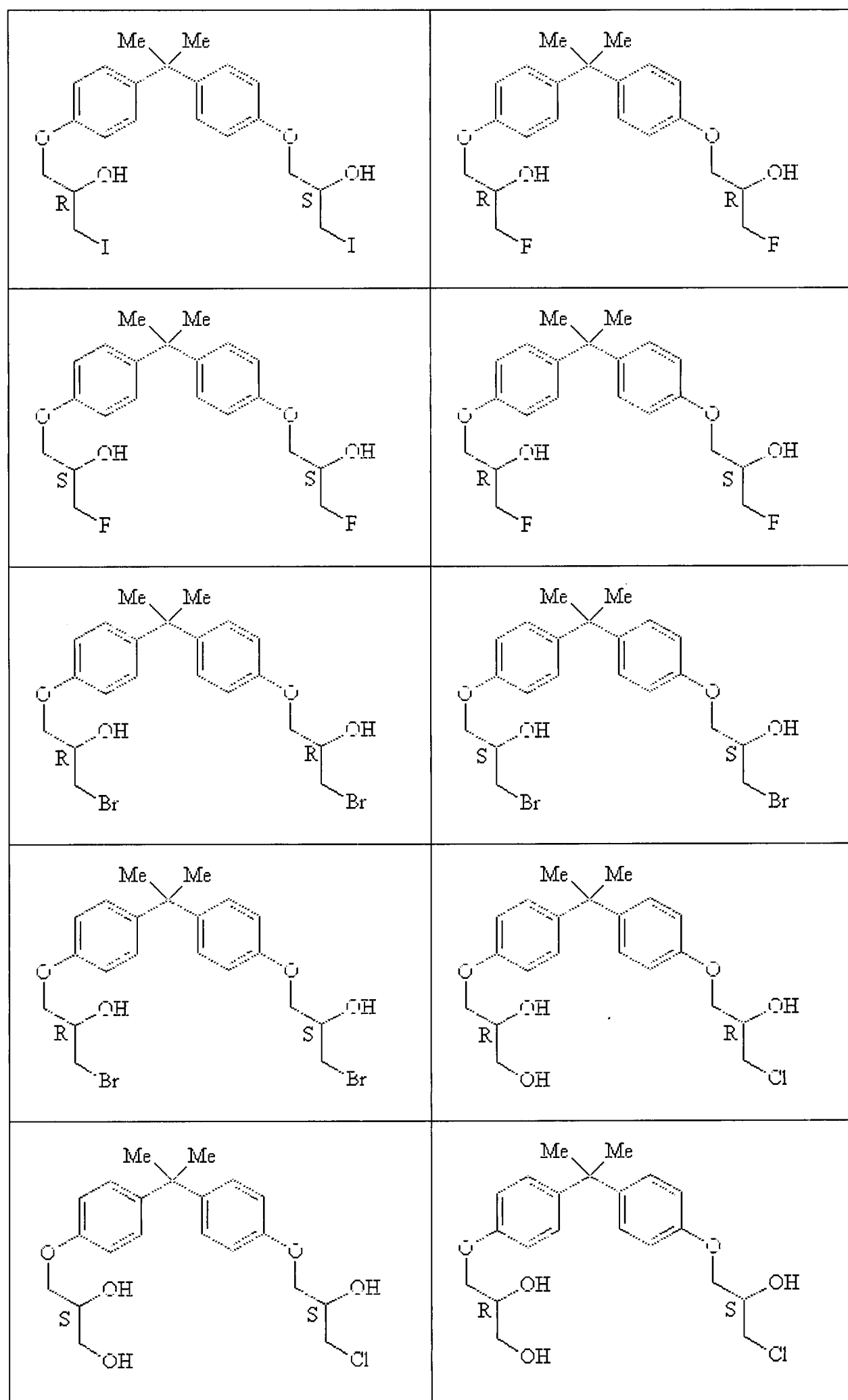
TABLA 2

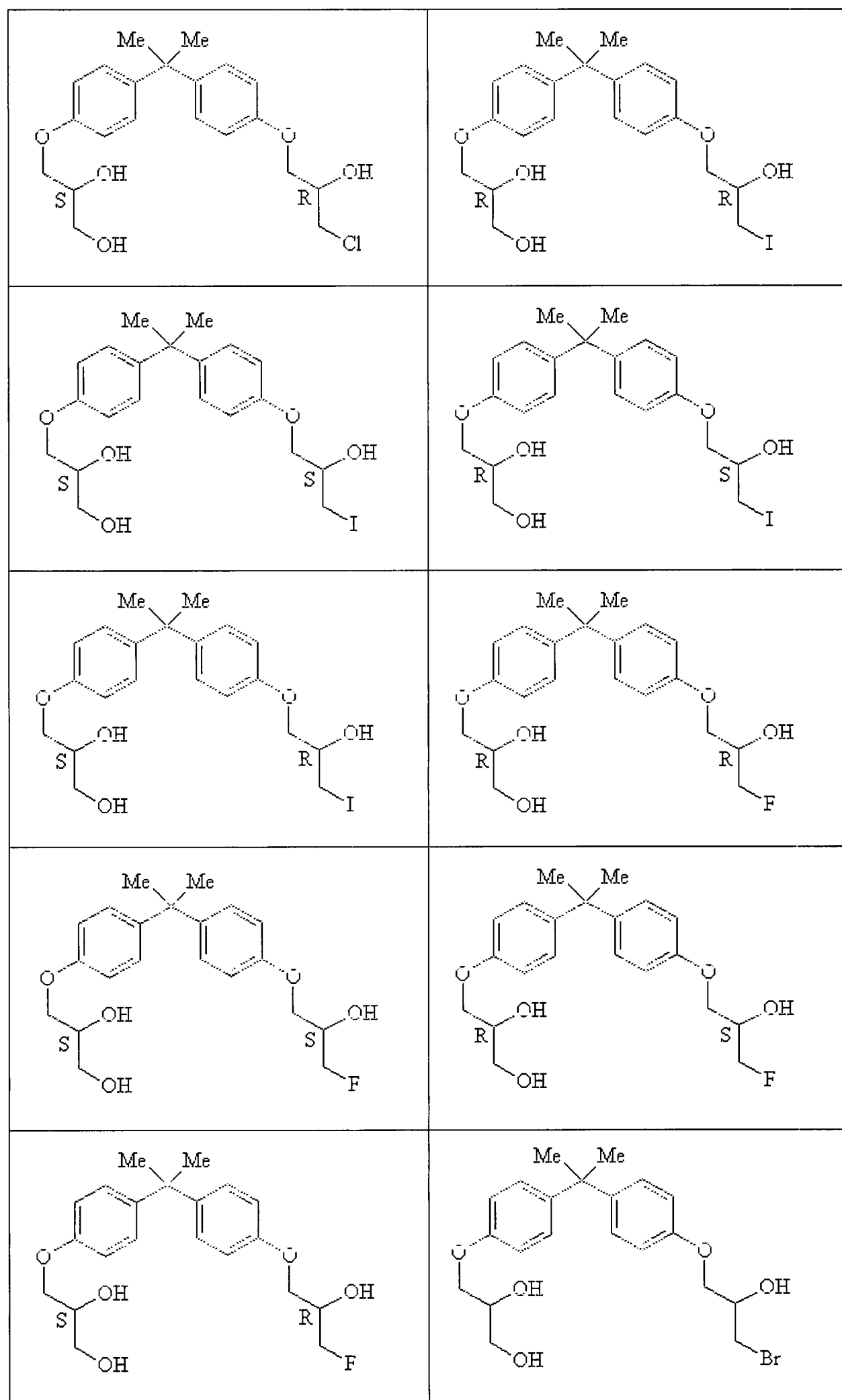
 Extracto de esponja: PNG01-185-017-2	 Extracto de esponja: PNG01-185-017-5
 Extracto de esponja: PNG01-185-017-6	 Extracto de esponja: PNG01-185-017-7

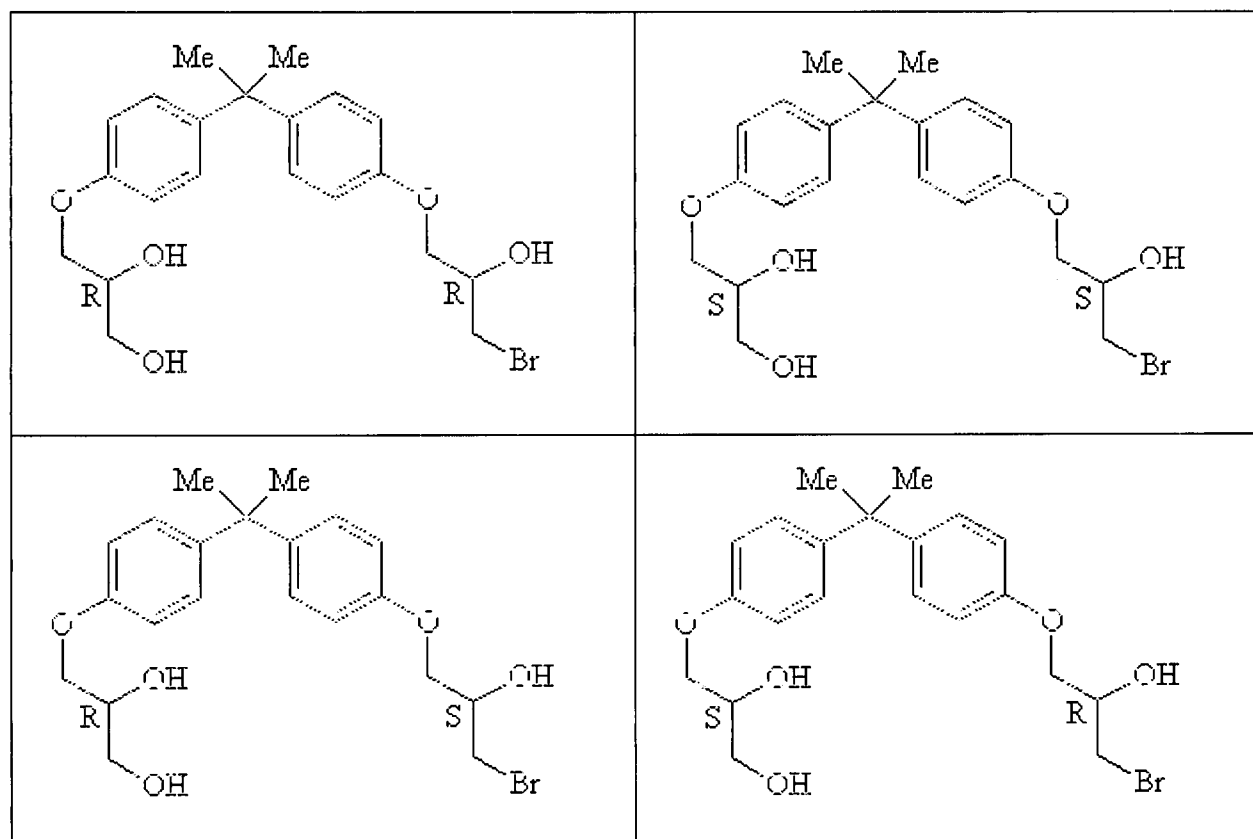
 Extracto de esponja: PNG01-185-017-8	 Extracto de esponja: PNG01-185-017-9-2 PNG01-185-17-9-2 185-9-2 B2
 PNG01-185-017-9-1 PNG01-185-17-9-1 185-9-1	
	 (R)-BADGE x HI x H₂O (2-R) Isómeros BADGE x HI x H₂O

	 BADGE x 2HCl BADGE.2HCl B3
 (<i>R</i>)-BADGE x 2HCl (12) (2-<i>R</i>) isómeros BADGE x 2HCl	 BADGE x 2 HI
 (<i>R</i>)-BADGE x 2HI (2-<i>R</i>) isómeros BADGE x 2HI	 BADGE x 2HBr

 Tri-Gly-BADGE x HCL x H₂O	
	 BADGE x 2HF
	
	

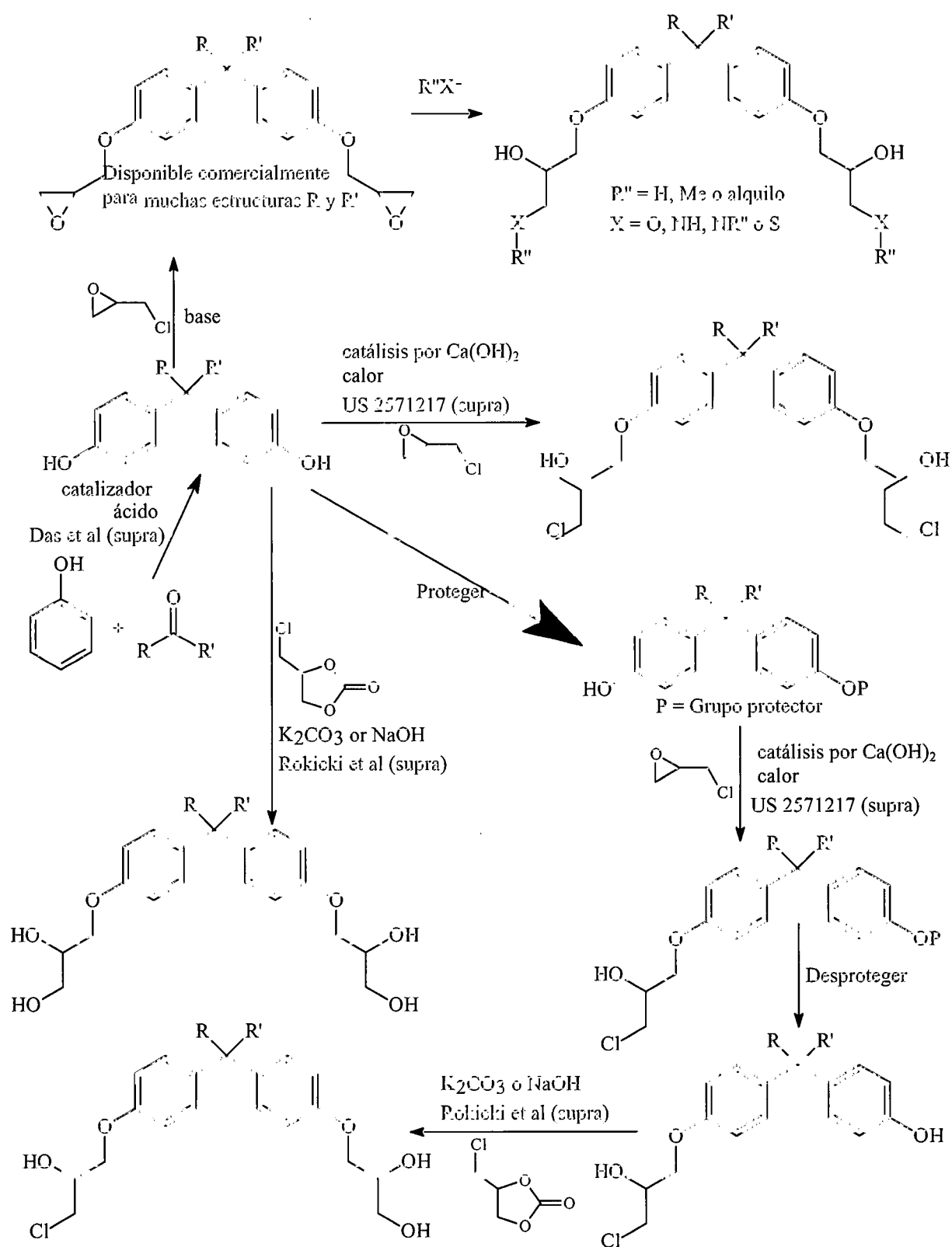






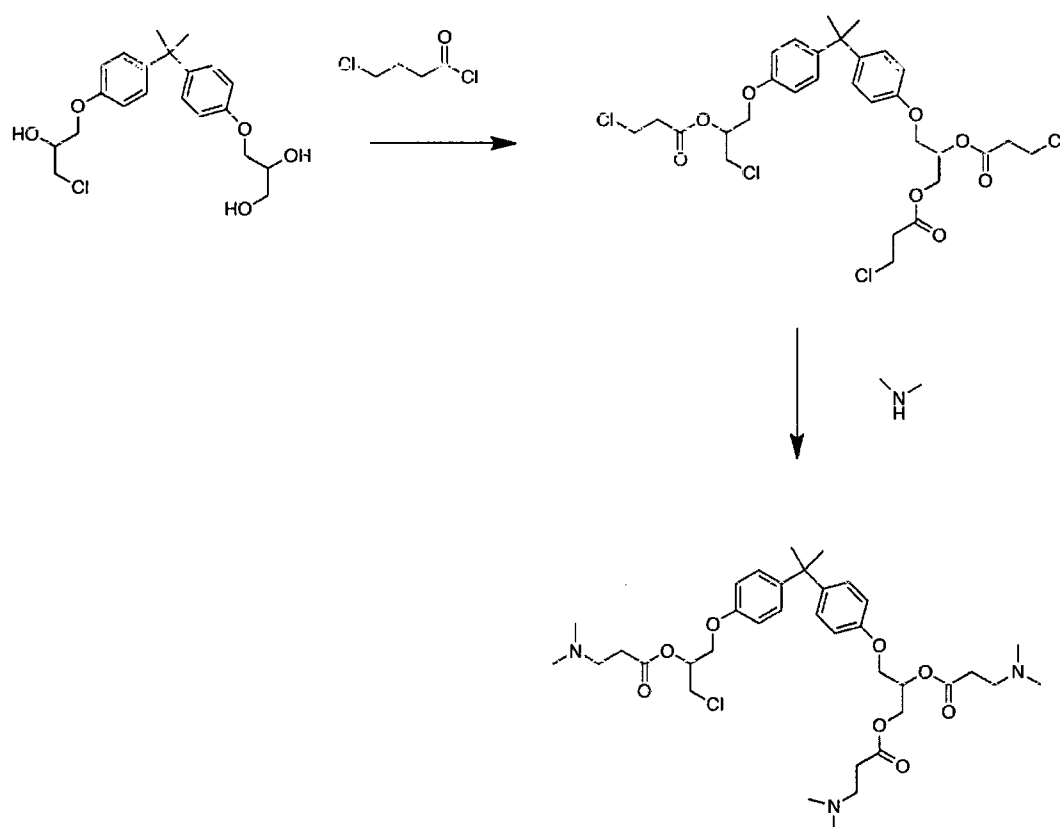
Los métodos de preparación o sintetización de compuestos de la presente también pueden ser comprendidos por los expertos en la técnica con referencia a principios de síntesis química conocida. Por ejemplo, Auzou *et al* 1974 *European Journal of Medicinal Chemistry* 9(5), 548-554 describe procedimientos sintéticos adecuados que pueden ser considerados y adaptados de manera adecuada para preparar compuestos de Fórmula I o Fórmula II. Otras referencias que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de Fórmula I o Fórmula II incluyen: Debasish Das, Jyh-Fu Lee y Soofin Cheng "Sulfonic acid functionalized mesoporous MCM-41 silica as a convenient catalyst for Bisphenol-A synthesis" *Chemical Communications*, (2001) 2178-2179; Patente de los Estados Unidos 2571217 Davis, Orris L.; Knight, Horace S.; Skinner, John R. (Shell Development Co.) "Halohydrin ethers of phenols." (1951); y Rolicki, G.; Pawlicki, J.; Kuran, W. "Reactions of 4-chloromethyl-1,3-dioxolan-2-one with phenols as a new route to polyols and cyclic carbonates." *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)* (1985) 327, 718-722.

La preparación química de compuestos de Fórmula I y Fórmula II se describe más adelante en los Ejemplos y por medio del siguiente esquema sintético ejemplar no taxativo.



En el esquema anterior R y R' pueden ser, por ejemplo, a modo no taxativo, independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, Me o alquilo.

Los compuestos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones pueden prepararse por medio de la siguiente reacción ejemplar.



Los expertos en la técnica podrán modificar los abordajes sintéticos descritos en la presente, en combinación o no con las técnicas de aislamiento descritas en la presente para preparar los Compuestos de Fórmula I y Fórmula II.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I o Fórmula II precedentes pueden utilizarse para el tratamiento sistémico de al menos una indicación que se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida del cabello, acné, hirsutismo, quistes de ovario, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular asociada con la edad. En algunas realizaciones compuestos de Fórmula I o Fórmula II pueden utilizarse en la preparación de un medicamento o una composición para el tratamiento sistémico de una indicación descrita en la presente. En algunas realizaciones, también se proporcionan métodos para tratar sistemáticamente cualquiera de las indicaciones descritas en la presente.

Los compuestos como se describen en la presente pueden estar en forma libre o en forma de una sal de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos como se describen en la presente pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, que se conoce en la técnica (Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1). La sal farmacéuticamente aceptable como se utiliza en la presente incluye, por ejemplo, sales que tienen la actividad farmacológica deseada del compuesto base (sales que retienen la efectividad y/o las propiedades biológicas del compuesto base y que no son indeseables biológicamente y/o de otro modo). Los compuestos como se describen en la presente que tienen uno o más grupos funcionales capaces de formar una sal pueden formarse, 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. Sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de, por ejemplo, a modo no taxativo, 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 glucocerofosfórico, ácido glicólico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidriódico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, 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 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 a modo no taxativo, bases inorgánicas en base a 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 naturales, aminas cíclicas o resinas básicas de intercambio de iones. Sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de, por ejemplo, a modo no taxativo, un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como amonio, sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso o aluminio, amoníaco, benzatina, meglumina, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, glucamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, procaína, N-etilpiperidina, teobromina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, morfolina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, dicitclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenotilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina o resinas de poliamina. En algunas realizaciones, los compuestos como se describe en la presente pueden contener tanto grupos ácidos como grupos básicos y pueden estar en forma de sales internas o zwitteriones, por ejemplo, a modo no taxativo, betainas. Las sales como se describen en la presente pueden prepararse por medio de procesos convencionales conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, a modo no taxativo, haciendo reaccionar la forma libre con un ácido orgánico o ácido o base inorgánica, o por

medio de intercambio de aniones o intercambio de cationes de otras sales. Los expertos en la técnica apreciarán que la preparación de sales pueda ocurrir *in situ* durante el aislamiento y que la purificación de los compuestos o la preparación de sales pueda ocurrir haciendo reaccionar por separado un compuesto aislado y purificado.

En algunas realizaciones, los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos (por ejemplo, formas libres, sales, polimorfos, formas isoméricas) como se describen en la presente 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 la sal de los mismos. El disolvente puede ser, por ejemplo, a modo no taxativo, un disolvente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es un alcohol.

En algunas realizaciones, los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos (por ejemplo, formas libres, sales, solvatos, formas isoméricas) como se describe en la presente pueden incluir formas cristalinas y amorfas, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, polimorfos conformacionales, formas amorfas, o una combinación de los mismos. Los polimorfos incluyen diferentes arreglos de envase de cristal de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos generalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma de cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y/o solubilidad. Los expertos en la técnica apreciarán que varios factores que incluyen disolvente de recristalización, velocidad de cristalización y temperatura de almacenamiento puedan hacer que predomine una única forma de cristal.

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

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención pueden comprender una sal de dicho compuesto, preferiblemente una sal farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Las preparaciones farmacéuticas generalmente comprenderán uno o más portadores, excipientes o diluyentes aceptables para el modo de administración de la preparación, ya sea por inyección, inhalación, administración tópica, lavado y otros modelos adecuados para el tratamiento seleccionado. Portadores, excipientes o diluyentes adecuados son los que se conocen en la técnica para utilizar en dichos modos de administración.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden formularse por medios conocidos en la técnica y su modo de administración y dosis puede ser determinada por un médico. Para

administración parenteral, un compuesto puede disolverse en agua estéril o solución salina o un vehículo farmacéuticamente aceptable utilizado para administración de compuestos no solubles en agua tales como aquellos utilizados para vitamina K. Para administración enteral, el compuesto puede administrarse en un comprimido, cápsula o disolverse en forma líquida. El comprimido o cápsula puede tener un recubrimiento entérico, o en una formulación para liberación sostenida. Se conocen muchas formulaciones adecuadas, incluidas micropartículas poliméricas o de proteínas que encapsulan un compuesto a ser liberado, ungüentos, pastas, geles, hidrogeles o soluciones que pueden utilizarse tópicamente o localmente para administrar un compuesto. Puede emplearse un parche de liberación sostenida o implante para proporcionar liberación en un período de tiempo prolongado. Muchas técnicas conocidas por los expertos en la técnica se describen en *Remington: the Science & Practice of Pharmacy* por Alfonso Gennaro, 20^{ma} ed., Lippencott Williams & Willins, (2000). Las formulaciones para administración parenteral pueden, por ejemplo, contener excipientes, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados. Puede utilizarse un polímero de lactida biodegradable, copolímero de lactida/glicólido o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno biocompatibles para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para compuestos moduladores incluyen partículas de copolímero de acetato de etilenvinilo, 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 polioxietilen-9-laurilo, glicocolato y desoxicolato, o pueden ser soluciones oleosas para administración en forma de gota nasales, o como un gel.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención o para utilizar en esta invención pueden administrarse por medio de un dispositivo o mecanismo médico tal como un implante, injerto, prótesis, stent, etc. Además, pueden diseñarse implantes que contienen y liberan dichos compuestos o composiciones. Un ejemplo sería un implante hecho de material polimérico adaptado para liberar el compuesto en un período de tiempo.

Una “cantidad efectiva” de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención incluye una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva. Una “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad efectiva, en dosificaciones y por períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado, tal como tamaño de tumor reducido, una mayor vida útil o una mayor expectativa de vida. Una cantidad terapéuticamente efectiva 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 de provocar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad terapéuticamente efectiva también es una cantidad en la cual cualquier efecto tóxico o perjudicial del compuesto pesan más por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una

“cantidad profilácticamente efectiva” se refiere a una cantidad efectiva, en dosificaciones y por períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado, tal como tumores más pequeños, mayor vida útil, mayor expectativa de vida o prevención de la evolución de cáncer de próstata a una forma andrógeno-independiente. Generalmente, se utiliza una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa temprana de la enfermedad de forma tal que una cantidad profilácticamente efectiva puede ser menos que una cantidad terapéuticamente efectiva.

Se observará que los valores de dosificación pueden variar con la gravedad de la afección que debe aliviarse. Para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos pueden ajustarse con el transcurso del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Los rangos de dosificación indicados en la presente son únicamente ejemplares y no limitan los rangos de dosificación y pueden ser seleccionados por médicos. La cantidad de compuesto activo en la composición puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del sujeto. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas en el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según lo indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en una forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación.

En algunas realizaciones, pueden utilizarse todos los compuestos y todas las formas diferentes de los mismos como se describen en la presente, por ejemplo, a modo no taxativo, 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, pérdida de cabello, acné, hirsutismo, quiste de ovario, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, y degeneración macular asociada con la edad. Por ejemplo, pueden utilizarse compuestos y todas sus formas diferentes como se describe en la presente como terapia neoadyuvante (antes), conjunta (durante) y/o adyuvante (después) con cirugía, radiación (braquiterapia o haz externo) u otras terapias (por ejemplo, HIFU).

En general, los compuestos de la invención deberían utilizarse sin causar gran toxicidad. La toxicidad de los compuestos de la invención puede determinarse utilizando técnicas estándar, por ejemplo, evaluando en cultivos celulares o animales experimentales y determinando el índice terapéutico, es decir, la relación entre el LD50 (la dosis letal al 50% de la población) y LD100 (la dosis letal al 100% de la población). Sin embargo, en algunas circunstancias, tales como condiciones severas de enfermedad, puede ser necesario administrar un exceso considerable de las composiciones. Algunos compuestos de esta invención pueden ser tóxicos en algunas concentraciones. Los estudios de titulación pueden utilizarse para determinar concentraciones tóxicas y no tóxicas. La toxicidad puede evaluarse

examinando una especificidad particular del compuesto o composición en todas las líneas celulares utilizando células PC3 como testigo negativo que no expresa AR. Pueden utilizarse estudios en animales para proporcionar una indicación de si el compuesto tiene efectos sobre otros tejidos. Es poco probable que la terapia sistemática dirigida al AR cause problemas importantes a otros tejidos debido a que los antiandrógenos y el síndrome de insensibilidad a andrógenos no son fatales.

Los compuestos como se describen en la presente pueden administrarse a un sujeto. Como se utiliza en la presente, un “sujeto” puede ser un humano, primate no humano, rata, ratón, vaca, caballo, cerdo, oveja, cabra, perro, gato, etc. Puede sospecharse o puede haber riesgo de que el sujeto tenga cáncer, tal como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario o cáncer de endometrio, o puede sospecharse o puede haber riesgo de que sujeto tenga acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna, quiste de ovario, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, o degeneración macular asociada con la edad. Los expertos en la técnica conocen métodos de diagnóstico para varios cánceres, tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario o cáncer de endometrio, y métodos de diagnóstico para acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna, quiste de ovario, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, o degeneración macular asociada con la edad y la delineación clínica de cáncer, tal como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario o cáncer de endometrio, diagnósticos y la delineación clínica del acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna, quiste de ovario, enfermedad de ovario poliquístico, pubertad precoz, o degeneración macular asociada con la edad.

Las definiciones utilizadas incluyen activación ligando-dependiente del receptor de andrógenos (AR) por parte de andrógenos tales como dihidrotestosterona (DHT) o el andrógeno sintético (R1881) utilizado con fines de investigación. La activación ligando-independiente del AR se refiere a la transactivación del AR en ausencia de andrógeno (ligando) por parte medio de, por ejemplo, la estimulación de la vía de la proteína quinasa dependiente de cAMP con forskolina (FSK). Algunos compuestos y composiciones de esta invención pueden inhibir tanto la inducción de FSK como la de R1881 de ARE-luciferasa (ARE-luc) (Ver el Ejemplo 1). Dichos compuestos pueden bloquear un mecanismo que es común a la activación ligando-dependiente y a la activación ligando-independiente del AR. Esto podría implicar cualquier etapa en la activación del AR, incluida la disociación de proteínas de choque de calor, modificaciones postranslacionales esenciales (por ejemplo, acetilación, fosforilación), translocación nuclear, interacciones proteína-proteína, formación del complejo transcripcional, liberación de co-represores y/o mayor degradación.

Algunos compuestos y composiciones de esta invención pueden inhibir únicamente R1881 y pueden interferir con un mecanismo específico para la activación ligando-dependiente (por ejemplo, accesibilidad del dominio de unión de ligando (LBD) para el andrógeno). Numerosos trastornos además del cáncer de próstata involucran al eje andrógeno

(por ejemplo, acné, hirsutismo, alopecia, hiperplasia prostática benigna) y pueden utilizarse compuestos que interfieren con este mecanismo para tratar dichas afecciones.

Algunos compuestos y composiciones de esta invención pueden inhibir solamente la inducción de FSK y pueden ser inhibidores específicos para la activación ligando-independiente del AR. Estos compuestos y composiciones pueden interferir con la cascada de eventos que normalmente ocurren con actividad de FSK y/o PKA o cualquier efecto aguas abajo que pueda participar en el AR (por ejemplo, FSK aumenta la actividad de MAPK, la cual tiene un potente efecto sobre la actividad del 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 vía de 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 dominio de N-terminal del receptor de andrógenos (AR-NTD). La interleuquina-6 (IL-6) también causa una activación ligando-independiente del AR en células LNCaP y puede utilizarse además de FSK.

Los compuestos y composiciones de esta invención pueden interactuar con el AR-NTD o con otra proteína necesaria para la transactivación del AR-NTD.

Varias realizaciones y ejemplos alternativos de esta invención se describen en la presente. Estas realizaciones y ejemplos son ilustrativos y no debe interpretarse que limitan el alcance de esta invención.

EJEMPLOS

METODOLOGÍAS GENERALES

Líneas celulares, andrógeno y reporteros

Las células LNCaP se emplearon inicialmente para todos los experimentos debido a que son células de cáncer de próstata humano bien diferenciadas en las cuales se ha caracterizado la activación ligando-independiente del AR por FSK (Nazareth *et al* 1996 *J. Biol. Chem.* 271, 19900-19907; y Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783). Las células LNCaP expresan AR endógeno y secretan un antígeno prostático específico (PSA) (Horoszewicz *et al* 1983 *Cancer Res.* 43, 1809-1818). Las células LNCaP pueden cultivarse como monocapas en cultivo celular o como tumores en el modelo de xenoinjerto bien caracterizado que evoluciona a independencia de andrógenos en huéspedes castrados (Sato *et al* 1996 *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58, 139-146; Gleave *et al* 1991 *Cancer Res.* 51, 3753-3761; Sato *et al* 1997 *Cancer Res.* 57, 1584-1589; y Sadar *et al* 2002 *Mol. Cancer Ther.* 1(8), 629-637). Las células de cáncer de próstata humano PC3 no expresan el AR funcional (Kaighn *et al* 1978 *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 49, 17-21) y se utilizaron para evaluar la

especificidad del compuesto para el AR. Las moléculas pequeñas que apuntan específicamente al AR-NTD no deberían tener efecto sobre las células PC3. Esto significa que no debería alterar la proliferación de células PC3 si bloquean específicamente el AR para mediar sus efectos inhibidores. Se empleó R1881 debido a que es estable y evita los problemas asociados con la dihidrotestosterona (DHT) de ligando fisiológica lábil. La especificidad del reportero puede determinarse utilizando varios constructos de gen reportero alternativos. Algunos constructos de gen reportero impulsados por ARE bien caracterizados que han sido muy utilizados son el potenciador/promotor de PSA (6,1 kb) que contiene varios ARE y es altamente inducible por andrógenos, así como también por FSK (Ueda *et al* 2002 *A. J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085) y la ARR3-timidina quinasa (tk)-luciferasa, que es un constructo reportero artificial que contiene tres repeticiones en serie de las regiones ARE1 y ARE2 de probasina de rata aguas arriba de un reportero de luciferasa (Snoek *et al* 1996 *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 59, 243-250). Se empleó CMV-luc (sin ARE y constitutivamente activo) para determinar que un compuesto no tuviera un efecto inhibidor general sobre la transcripción.

Modelos animales

Algunos experimentos implicaron el uso de ratones SCID. Se eligieron ratones SCID porque las líneas celulares y tumores transplantables humanos sobreviven en animales inmunocomprometidos y los ratones SCID muestran las mejores tasas de aceptación. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética de Animales de la Universidad de British Columbia y son revisados anualmente. En caso de emergencia cuando no se puede proporcionar el cuidado animal adecuado, los animales son sacrificados a criterio de los veterinarios o el Equipo de Cuidado Animal. Los veterinarios son responsables de realizar inspecciones y consultas. El Certificado de Cuidado Animal firmado establece específicamente: "El Comité de Cuidado Animal ha examinado y aprobado el uso de animales para el proyecto experimental o curso educativo precedente y se le ha asegurado que los animales involucrados serán cuidados de acuerdo con los principios contenidos en Care of Experimental Animals – A Guide for Canada, publicado por el Consejo Canadiense de Cuidado Animal".

Xenoinjertos subcutáneos

Ratones machos SCID atímicos de seis a ocho semanas de edad fueron inoculados por vía subcutánea en la región de la ijada por medio de una aguja calibre 27 con una suspensión de 150 µl de células de cáncer de próstata LNCaP o PC3 (1×10^6 células). Las inoculaciones se realizaron mientras que el animal estaba bajo anestesia de isoflurano. La tasa de aceptación del tumor es de aproximadamente 75%. Los ratones con tumores de 100 mm³ fueron asignados aleatoriamente a grupos de tratamiento. La castración se llevó a cabo como se describe más adelante. El volumen del tumor (fórmula: $L \times A \times H \times 0,5236$) se midió en

ratones con tumores subcutáneos LNCaP que se volvieron palpables o visibles y de al menos 40 mm³. Los animales se monitorearon a diario y los tumores se midieron cada 5 días.

Duración de los experimentos

La evaluación del volumen del tumor (que no debía exceder los 1000 mm³) fue el criterio para determinar la terminación de los experimentos de xenoinjerto subcutáneo.

Histología e inmunohistoquímica

Para la histología de rutina, los principales órganos y xenoinjertos se cosecharon luego de completado el experimento y se fijaron en formalina tamponada neutra al 10% y luego se fijaron en parafina. Las secciones fijas se cortaron y tiñeron con H&E. Para determinar los posibles efectos de los compuestos sobre las velocidades de proliferación y apoptosis en xenoinjertos, se llevaron a cabo la inmunotinción con Ki-67 y el ensayo de TUNEL. La inmunotinción con Ki-67 utilizó el anticuerpo monoclonal MIB-1 a una concentración IgG de 0,5 µg/ml (1:50) sobre secciones de tejido procesadas. Los niveles del AR se determinaron por inmunohistoquímica o análisis de Western blot.

Supresión de andrógenos para inducir el avance

La supresión de andrógenos fue completada mediante castración. Bajo anestesia con isoflurano, se utilizó una incisión vertical de 5mm para retirar cuidadosamente la almohadilla de grasa epididimal, a la cual estaban unidos los testículos, y para extraer los testículos del cuerpo. El cordón que conecta los testículos con el suministro de sangre se ligó con una sutura y luego se cortó. El cordón se volvió a colocar en la cavidad abdominal. Se utilizó una sutura quirúrgica para cerrar la incisión. Para aliviar el dolor se inyectó buprenorfina (0,05mg/kg) antes de la cirugía.

Extracción de xenoinjertos y órganos

Todos los xenoinjertos y órganos principales se extrajeron para los análisis. La extracción se llevó a cabo después del sacrificio por paro cardíaco por medio de gas CO₂ y se extrajeron los xenoinjertos u órganos para el análisis de inmunohistoquímica.

Eutanasia

Los animales fueron sacrificados por paro cardíaco por medio de gas CO₂. Este método es la política fijada por el Comité de Cuidado Animal y es ambientalmente sensible, efectivo, económico y éticamente aprobado.

Síntesis química

Todas las reacciones se llevaron a cabo en matraces con fondo redondeado secados por llama. Los matraces se equiparon con septos de goma y las reacciones se llevaron a cabo bajo una presión positiva de argón, a menos que se especifique lo contrario. Se utilizaron jeringas de acero inoxidable para transferir líquidos sensibles al aire y la humedad. Se realizó una cromatografía instantánea en columna como se describe en Still *et al.* (Still, W. C., Kahn, M., Mitra, A., *J. Org. Chem.* 1973, 43, 2923) utilizando un gel de sílice de malla 230-400. La cromatografía en capa fina se llevó a cabo utilizando placas de aluminio pre-recubiertas con

0,25 nm de gel de sílice de malla 230-400 impregnadas con un indicador fluorescente (254 nm). Las placas de la cromatografía en capa fina se visualizaron por exposición a rayos ultravioletas y una solución de *p*-anisaldehído (*p*-anisaldehído al 1%, H₂SO₄ al 2%, ácido acético al 20% y etanol al 77%) seguido de calentamiento (~1 min) con una pistola de calentamiento (~250°C). Las soluciones orgánicas se concentraron sobre evaporadores giratorios Büchi B-114 a ~25 torr a 25-30°C.

Los reactivos y disolventes comerciales se utilizaron tal como fueron recibidos. Todos los disolventes utilizados para extracción y cromatografía fueron de grado HPLC. El gel de Sílice Sep paksTM de fase normal se obtuvo en Waters, Inc. Las placas de la cromatografía en capa fina fueron Kieselgel 60F₂₅₄. Todos los reactivos sintéticos se adquirieron en Sigma Aldrich Canadá.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (¹H NMR) se registraron a 25°C utilizando espectrómetros Bruker 400 con sonda inversa y Bruker 400, se reportan en partes por millón en la escala δ, y se hace referencia a los mismos desde el protio residual en el disolvente de NMR (CDCl₃: δ 7,24 (CHCl₃), DMSO-*d*₆: δ 2,50 (DMSO-*d*₆)). Los datos se reportan de la siguiente forma: desplazamiento químico [multiplicidad (s = singulete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, ddd = doble doblete de dobletes, dm = doble multiplete, t = triplete, m = multiplete), constantes de acoplamiento en hercios, integración]. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (¹³C NMR) se registraron con un espectrómetro Bruker 400, se reportan en partes por millón en la escala δ y se hace referencia a los mismos a partir de las resonancias de carbono del disolvente (CDCl₃: δ 77,23, DMSO-*d*₆: δ 39,51). Los datos se reportan de la siguiente forma: desplazamiento químico. Los espectros de resonancia magnética de flúor (¹⁹F NMR) se registraron a 25°C utilizando un espectrómetro Bruker 300 y se reportan en partes por millón en la escala δ. Los datos se reportan de la siguiente forma: desplazamiento químico [multiplicidad (td = triplete de dobletes), constante(s) de acoplamiento en hercios].

EJEMPLO 1

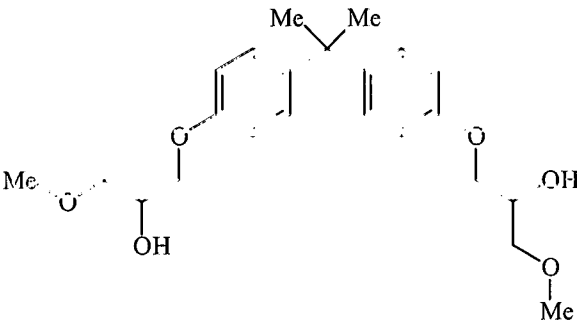
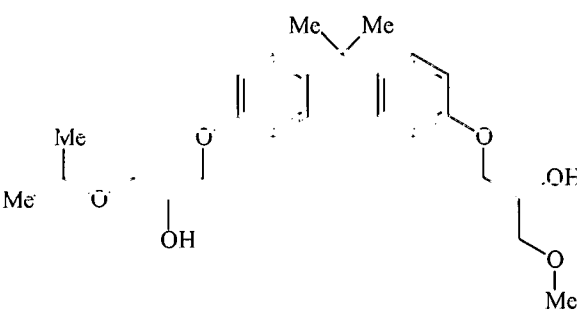
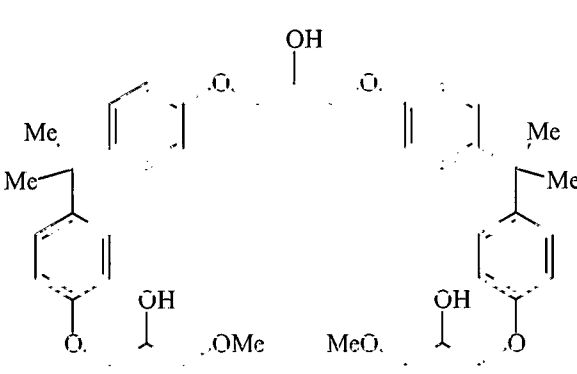
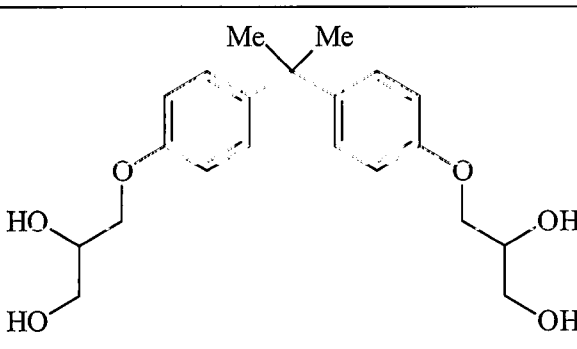
Se utilizó la aplicación de una serie de detecciones sistemáticas para identificar los compuestos activos que inhibieron la actividad de NTD del AR. La detección sistemática inicial consistió en un ensayo basado en células que comprendía células LNCaP mantenidas en cultivo. El ensayo consiste en activar el AR utilizando tanto andrógeno (ligando-dependiente) como forskolina (ligando-independiente) y medir los niveles de PSA secretados por las células LNCaP en presencia y ausencia de extractos brutos. PSA es un gen andrógeno-regulado que contiene varios ARE bien caracterizados. Los aumentos andrógeno-independientes en la expresión del gen PSA se producen en células de cáncer de próstata por medio de un mecanismo dependiente del AR. Se observó que el extracto PNG 01-185 bloqueaba la secreción de PSA inducida por andrógeno y forskolina.

Para asegurarse de que los efectos inhibidores del extracto PNG 01-185 sobre proteína PSA endógena estuvieran en el nivel transcripcional, también se examinaron constructos del gen reportero. La activación del AR endógeno se midió en células de cáncer de próstata humano LNCaP midiendo reporteros andrógeno-sensibles que contienen elementos que responden a andrógenos (ARE) tales como el constructo del gen reportero PSA-luciferasa o el reportero ARR3-luciferasa. Las células LNCaP mantenidas como monocapas se transfectaron con PSA-luciferasa y se utilizaron para detectar sistemáticamente los extractos brutos preparados a partir de esponjas marinas, así como también algunos compuestos comerciales seleccionados. La medición de PSA-luc y ARR3-luc se llevó a cabo debido a que PSA-luc es altamente inducido por andrógeno y en ausencia de andrógenos inducido por FSK. Se utilizó R1881 (1nM) para mediar la activación ligando-dependiente del AR y se utilizaron concentraciones de FSK (50µM) para mediar la activación ligando-independiente del AR. Se observó que PNG 01-185 bloqueó la actividad de PSA-luciferasa inducida por R1881 y FSK (Figura 1). Los testigos incluyeron experimentos paralelos con líneas celulares que no expresan AR y otros reporteros que no contienen ARE.

El extracto PNG 01-185 se fraccionó de acuerdo con el esquema que se muestra en la Figura 2 para producir PNG 01-185-17. En cada fracción de PNG 01-185-17 se reevaluó la actividad de ARR3-luc y las fracciones 3 y 8 mostraron al menos un 50% de inhibición (Figura 3). Se evaluó luego la capacidad de estas fracciones de inhibir el NTD AR. Las células LNCaP se cotransfectaron con el vector de expresión para Gal4DBD-AR₁₋₃₅₈ y el reportero 5XGal4UAS-luciferasa complementario como se muestra en la Figura 4. La inducción de este reportero por parte de FSK es una medida de la transactivación de la proteína fusión Gal4DBD-AR₁₋₃₅₈ (Sadar 1999 *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783). Se detectaron sistemáticamente los extractos identificados anteriormente mediante dichos ensayos, al igual que algunos compuestos adquiridos de proveedores comerciales. R1881 no induce dichos ensayos (se une con el dominio de unión a ligando (LBD) del AR que no está presente en la quimera Gal4DBD-AR₁₋₃₅₈) y, por lo tanto, no se utilizó salvo como testigo negativo. Estos estudios mostraron que el PNG 01-185-17-8 inhibió la activación del NTD de AR.

Lo que sigue en la Tabla 3 son estructuras químicas para compuestos de extractos de esponja o compuestos disponibles comercialmente que mostraron actividad utilizando los ensayos descritos anteriormente:

TABLA 3

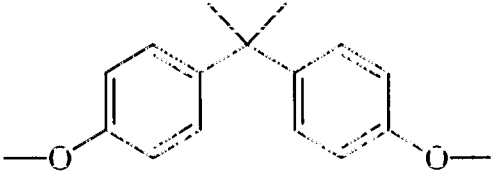
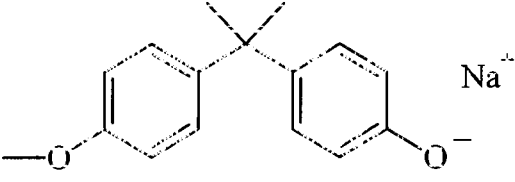
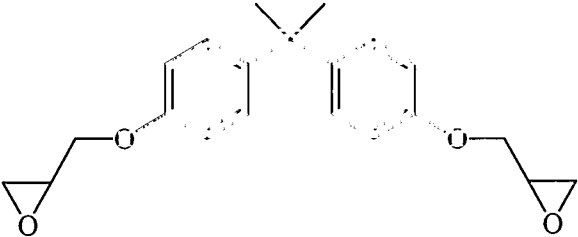
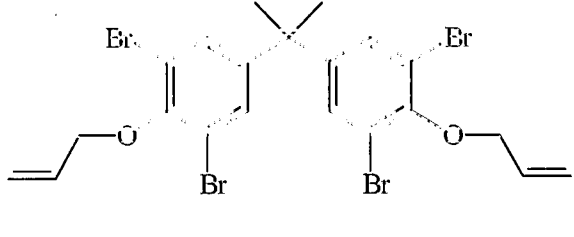
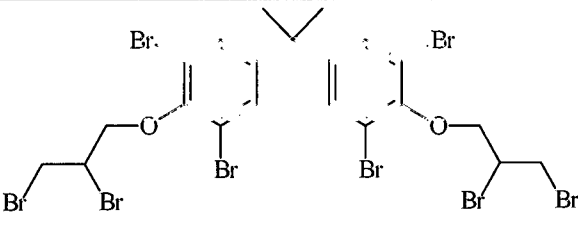
 Extracto de esponja: PNG01-185-017-2	 Extracto de esponja: PNG01-185-017-5
 Extracto de esponja: PNG01-185-017-6	 Extracto de esponja: PNG01-185-017-7
 Extracto de esponja: PNG01-185-017-8	 Extracto de esponja: PNG01-185-017-9-2 PNG01-185-17-9-2 185-9-2 B2
 Compuesto adquirido comercialmente (Aldrich) PNG01-185-017-9-1	

PNG01-185-17-9-1	
185-9-1	

Se determinaron las CI50 para cada acierto que mostró una respuesta a la dosis. Los extractos identificados se utilizaron para aislar una forma purificada del compuesto de la biblioteca de compuestos naturales que midió el efecto inhibitor sobre la transactivación del AR como se describe en el Ejemplo 2, y luego las detecciones sistemáticas secundarias descritas en el Ejemplo 3.

Los siguientes compuestos en la Tabla 4 no mostraron actividad en los ensayos descritos anteriormente.

TABLA 4

La similitud estructural de algunos de los compuestos activos de BADGE (éter diglicídico de bisfenol A) indica que es más probable que sean de origen industrial. La esponja recolectada bioacumuló presumiblemente los compuestos del agua de mar contaminada. Este fue un evento fortuito debido a que es poco probable que estos compuestos hayan sido evaluados en los bioensayos en cualquier otra circunstancia.

EJEMPLO 2

Se aisló compuesto activo purificado de los extractos descritos en el Ejemplo 1. Se recolectaron especímenes de *Geodia lindgreni* (Lendenfeld, 1903) a mano utilizando SCUBA a una profundidad de 5 M bajo rocas en un arrecife protegido cerca de la Isla Loloata, en Papua Nueva Guinea. La esponja congelada (890 g) posteriormente se extrajo exhaustivamente con MeOH y se observó que los extractos brutos eran activos en los ensayos descritos anteriormente en el Ejemplo 1. El fraccionamiento del extracto guiado por

bioensayo mediante la aplicación secuencial de Sephadex LH20, cromatografía instantánea en columna en fase inversa y HPLC de gradiente en fase inversa proporcionó muestras purificadas de PNG01-185-017-2, -5, -6, -7 y -8 (Figura 2). Las estructuras se han dilucidado por medio de análisis de datos de NMR y MS y se muestran anteriormente en el Ejemplo 1.

El fraccionamiento guiado por bioensayo de extractos activos siguió un protocolo estándar. Inicialmente, el extracto bruto se suspendió en agua y se extrajo secuencialmente con hexanos, CH_2Cl_2 , y EtOAc para generar cuatro subfracciones de polaridad diferente. La primera cromatografía que se llevó a cabo sobre la fracción activa de esta partición inicial fue una cromatografía Sephadex LH20 utilizando metanol puro o un sistema disolvente mixto como eluyente. Los fraccionamientos posteriores se llevaron a cabo por cromatografía instantánea en gel de sílice de columna abierta o instantánea en fase inversa, HPLC (fase normal y/o fase inversa) o cromatografía en contracorriente centrífuga (en un aparato Ito Coil), etc., según justificara la situación. La dilucidación de la estructura de metabolitos nuevos se logró por análisis espectroscópico, utilizando técnicas de NMR 1D y 2D y espectrometría de masas, incluido un espectrómetro NMR Bruker AV600 equipado con una criosonda y el espectrómetro NMR NANUC Varian 800 MHz en Edmonton, Alberta, Canadá. Se evaluó la actividad de los compuestos purificados utilizando los ensayos descritos anteriormente en el Ejemplo 1 (actividades de ARE-luciferasa y transactivación de NTD) y luego se utilizaron para detecciones sistemáticas secundarias descritas en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 3

Los compuestos se validaron por medio de la aplicación de detecciones sistemáticas secundarias. Se evaluó la capacidad de los compuestos purificados de inhibir: la actividad del dominio N-terminal del receptor de andrógenos (AR NTD); otros receptores de esteroides (especificidad); la expresión endógena de APNm de PSA; la interacción del AR en AREs; la interacción N/C; y la proliferación de las células de cáncer de próstata en respuesta a andrógeno.

Transactivación del NTD del AR

En ausencia de suero y andrógeno, tanto forskolina (FSK), que estimula la actividad de PKA, como IL-6 aumentan la expresión del gen PSA en células de cáncer de próstata por medio de un mecanismo que implica la transactivación del NTD del AR (Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783 (1999); Ueda, T., Bruchovsky, N., Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 277, 7076-7085 (2002); Ueda, T., Mawji, N.R., Bruchovsky, N., Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 277, 38087-38094 (2002 B); Quayle SN, Mawji NR, Wang J, Sadar M.D., *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 2007 en 23;104(4):1331-6.) La capacidad de 185-9-2 de inhibir la transactivación del AR NTD se evaluó clonando los aminoácidos 1-558 del AR NTD humano en el extremo C terminal de Gal4DBD. Los vectores de expresión de estas proteínas quiméricas se cotransfectaron en células LNCaP con un gen reportero que contenía el sitio de unión de Gal4 como elementos de actuación *cis* (p5xGal4UAS-TATA-luciferasa). Las

células fueron pretratadas con bicalutamida (BIC, 10 μ M) o 185-9-2 (5 μ g/ml = 12 μ M)) antes de la adición de FSK o IL-6. Los testigos incluyeron bicalutamida que no afecta dichos ensayos debido a que se une con el LBD del AR que no está presente en la quimera Gal4DBD-AR₁₋₅₃₈. Se observó que 185-9-2 redujo la transactivación inducida por FSK y la transactivación inducida por IL-6 del NTD del AR hasta niveles base (Figura 5). Se observó que 185-9-2 tiene un CI₅₀ de ~6,6 μ M para la inhibición de la transactivación del NTD del AR.

Especificidad del receptor de esteroides

Las similitudes de secuencia de aminoácidos en el AR con los receptores de esteroides humanos relacionados PR y receptor de glucocorticoides (GR) son importantes en algunos dominios tales como el DBD. El NTD del AR comparte menos del 15% de homología con PR y GR, pero estos receptores interactúan con algunas de las mismas proteínas (por ejemplo, SRC-1 y CBP). Por lo tanto, se utilizaron ensayos de gen reportero para determinar si los compuestos candidatos que bloquean la actividad del AR tienen algún efecto sobre la actividad transcripcional de GR y PR. Las células fueron cotransfectadas con plásmidos de expresión para hGR de largo completo, PR β y el reportero relativo (es decir, reporteros pGR-Luc o PRE-E1b-Luc). Las células fueron tratadas luego con vehículo de etanol, dexametasona (GR), 4-pregnen-3,20 diona (progesterona) (PR) con posterior medición de la actividad de luciferasa. 185-9-2 inhibió la actividad transcripcional de AR pero NO inhibió las actividades de PRE-luciferasa o GRE-luciferasa en respuesta a ligando (Figura 6). En contraste, la bicalutamida (10 μ M) inhibió la actividad transcripcional de PR. Algunos antiandrógenos actualmente utilizados en la clínica tienen actividades progestacionales y glucocorticoidales. En machos adultos, el rol de la actividad de PR no está claro. 185-9-2 no inhibe la transactivación de otros receptores de esteroides. Estos estudios también proporcionaron pruebas de que 185-9-2 no tiene efectos no específicos y generales sobre la transcripción o translación dado que no inhibió la inducción de estos reporteros de luciferasa en respuesta a sus ligandos cognados. Debido a que 185-9-2 bloquea la actividad del gen reportero PSA-luciferasa que contiene varios ARE y es inducible por andrógenos y FSK respalda que sus efectos inhibidores están en el nivel de la transcripción. Estos estudios sugieren que 185-9-2 es específico para el AR, lo que implica que debería haber menos efectos secundarios por la administración sistémica en oposición a si se afectan otros receptores de esteroides.

Expresión de genes endógenos

La inducción de ARNm de PSA por medio de R1881 (ligando-dependiente) y FSK (ligando-independiente) en células LNCaP depende del AR (Sadar, M.D., *J. Biol. Chem.* 274, 7777-7783 (1999); Wang G, Jones SJ, Marra MA, Sadar MD, *Oncogene* 2006;25:7311-23.). Para evaluar si los compuestos tienen un efecto sobre la expresión de genes endógenos, se midieron los niveles de ARNm de PSA en células LNCaP expuestas a R1881 Las células LNCaP (en medios libres de suero y libres de rojo fenol) se incubaron con compuestos

durante 1 hora antes de la adición de R1881 (1 nM) durante 16 horas adicionales antes de la cosecha y aislamiento de ARN total. Los niveles de ARNm se midieron utilizando QPCR. Los niveles de ARNm de PSA se normalizaron hasta niveles de ARNm de GAPDH. Se observó que 185-9-2 bloqueó la inducción de ARNm de PSA endógeno por medio de R1881 hasta casi niveles base (Figura 7).

Interacción del AR con ARE en el ADN

Se utilizó inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) para evaluar si 185-9-2 evitó la unión del AR con los ARE endógenos en la región potenciadora del gen PSA en el contexto fisiológico de la estructura de cromatina. El AR muestra la ocupación constitutiva en el ARE promotor de PSA, mientras que el potenciador ARE tiene ocupación inducible en respuesta a andrógenos (Jia L, Coetzee GA., *Cancer Res.* 2005 sep 1;65(17):8003-8). La ocupación del AR en estas regiones reguladoras alcanza su pico a las 16 hr del tratamiento con andrógenos (Jia L, Chóong CS, Ricciardelli C, Kim J, Tilley WD, Coetzee GA., *Cancer Res.* 2004 Apr 1;64(7):2619-26; Louie MC, Yang HQ, Ma AH, Xu W, Zou JX, Kung HJ, Chen HW., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Mar 4;100(5):2226-30; Wang Q, Carroll JS, Brown M., *Mol Cell.* 2005 Sep 2;19(5):631-42.). Las células LNCaP fueron tratadas durante un período de tiempo corto (3 h) u óptimo (16 h) con DHT más o menos 185-9-2, antes de la reticulación con formaldehído al 1% y la cosecha de las células. Las células fueron lisadas, sonicadas y los extractos se utilizaron para la inmunoprecipitación con anticuerpos anti-AR. 185-9-2 inhibió la interacción del AR con el ARE en el potenciador de PSA en células LNCaP en respuesta a andrógenos (Figura 8A). No se preveía que la disminución de la interacción del AR con ARE redujera los niveles de proteína del AR. El análisis de Western blot de proteína del AR de lisados enteros preparados a partir de células LNCaP cosechadas en estos mismos puntos de tiempo reveló que 185-9-2 NO redujo los niveles de proteína del AR (Figura 8B). La incubación a largo plazo de células LNCaP con 185-9-2 tampoco redujo los niveles de proteína del AR (Figura 9). Por lo tanto, se cree que 185-9-2 no inhibe la actividad transcripcional del AR mediante reducción de los niveles de proteína del AR. Esto sugiere que el mecanismo de acción de 185-9-2 es único con respecto a otros compuestos tales como el ribozima cabeza de martillo de ARNm del AR, ARNsi del AR, piranocoumarina, calpaína, isotiocianato de fenetilo, fulvestrant, decursina, LAQ824 y baicaleína que reducen los niveles de proteína del AR y están siendo estudiados en otros laboratorios.

19/

185-9-2 no evita la translocación nuclear del AR

Otro mecanismo posible por el cual cualquiera de estos inhibidores puede reducir la transactivación del AR podría implicar la prevención de translocación nuclear de la proteína del AR. En ausencia de andrógenos o estimulación por vías alternativas, el AR es principalmente citoplásmico. El fraccionamiento celular y la microscopía fluorescente (Figura 10 A, B) revelaron que 185-9-2 no causó translocación nuclear del AR por sí mismo en ausencia de andrógeno ni evitó la translocación nuclear de la proteína del AR en respuesta a andrógeno (dihidrotestosterona, DHT).

Interacción N/C

La actividad ligando-dependiente del AR requiere de la interacción entre los extremos amino (N) y carboxi (C) terminales para la formación de dímeros antiparalelos (He B, Kempainen JA, Voegel JJ, Gronemeyer H, Wilson EM., *J Biol Chem.* 1999, 274(52):37219-25.). Antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida y acetato de ciproterona no estimulan esta interacción por sí mismos, y cada uno inhibe la interacción N/C inducida por andrógeno (Wong, C. I., Zhou, Z. X., Sar, M., and Wilson, E. M. (1993) *J. Biol. Chem.* **268**, 19004-19012; Langley, E., Zhou, Z. X., and Wilson, E. M. (1995) *J. Biol. Chem.* **270**, 29983-29990; Kempainen, J. A., Langley, E., Wong, C. I., Bobseine, K., Kelce, W. R., and Wilson, E. M. (1999) *Mol. Endocrinol.* **13**, 440-454; Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Ball SP. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 29, 26321-26326). Se utilizó un sistema de dos híbridos de mamíferos para medir esta interacción. Se cotransfectaron células CV1 con el vector de expresión para una proteína de fusión de los aminoácidos 1-565 del NTD del AR fusionada a VP16 en el extremo N terminal (VP16-ARTAD, el extremo N terminal), el vector de expresión para el DBD de Gal4 fusionado con el LED del AR (aminoácidos 628-919; Gal4-ARLBD; extremo C terminal), y el reportero Gal4-luciferasa (Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Ball SP. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 29, 26321-26326). No hubo interacción detectable entre el VP16-ARTAD y Gal4-ARLBD en ausencia de andrógenos (Figura 11). Los andrógenos estimularon esta interacción según se midió por actividad mejorada de luciferasa que fue bloqueada por bicalutamida (ver también, por ejemplo, Masiello D, Cheng S, Bubley GJ, Lu ML, Ball SP. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 29, 26321-26326). Es importante señalar que se observó que 185-9-2 inhibió la interacción N/C andrógeno-estimulada (comparar las columnas 6 y 2). Por lo tanto, se cree que 185-9-2 inhibe la actividad transcripcional del AR evitando la interacción N/C.

Ensayo de proliferación

La glándula prostática es un órgano andrógeno-dependiente donde los andrógenos son el estímulo mitogénico predominante (Isaacs JT, Scott WW, Coffey DS., *Prog Clin Biol Res.* 1979;33:133-44). Esta dependencia de andrógenos proporciona el fundamento subyacente del cáncer de próstata con castración química o quirúrgica. El andrógeno (0,1 nM) estimula la proliferación de las células LNCaP. Para evaluar si la interferencia de 185-9-2 con la función

AF-1 del AR reduce la proliferación andrógeno-dependiente de células LNCaP, similar a lo que se observa para los antiandrógenos utilizados clínicamente, las células LNCaP fueron pretratadas durante 1h con bicalutamida (10 μ M, testigo positivo) o 185-9-2 (5 μ g/ml) antes de la adición de R1881 0,1 nM. La incorporación de BrdU se midió 4 días después para indicar cambios en la proliferación en respuesta a andrógeno (Figura 12). R1881 (0,1nM) aumentó la proliferación con respecto al testigo (vehículo para R1881 y moléculas pequeñas). Se observó que 185-9-2 era tan efectivo como la bicalutamida en el bloqueo de la proliferación andrógeno-inducida. Se observó que 185-9-2 no bloquea la proliferación de células de cáncer de próstata humano PC3 (Figura 13, $p > 0,05$) que no expresan el AR funcional y, por lo tanto, no dependen del AR para su crecimiento y supervivencia (Kaighn *et al* 1978 *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 49, 17-21).

EJEMPLO 4

Se utilizaron modelos de xenoinjerto subcutáneo para evaluar si las moléculas pequeñas que inhiben la activación del receptor de andrógenos *in vitro* tienen algún efecto sobre estos tumores. Se evaluó PNG01-185-017-9-2 *in vivo* utilizando los modelos de xenoinjerto subcutáneo de LNCaP y PC3. Se realizaron experimentos *in vivo* para proporcionar información relevante para la toxicidad, el requisito para la expresión endógena de AR, y si PNG01-185-017-9-2 tenía un efecto sobre el crecimiento y el avance del tumor para la independencia de andrógenos. El volumen del tumor fue monitoreado en ambos modelos de xenoinjerto.

PNG01-185-017-9-2 redujo el volumen del tumor de xenoinjertos LNCaP

Las células de cáncer de próstata humano LNCaP expresan el receptor de andrógenos (AR) endógeno y el antígeno prostático específico (PSA) y la evolución hacia la independencia de andrógenos en huéspedes castrados. Las células LNCaP (10^6 /ml) se implantaron por vía subcutánea en ratones machos NOD-SCID de al menos 8 semanas de edad. Las células se suspendieron en 75 μ l de medio RPMI 1640 (FBS al 5%) con 75 μ l de Matrigel y se inyectaron en la región de la ijada del huésped bajo anestesia. Los animales fueron castrados cuando los tumores tenían aproximadamente 100 mm³ (media= 131,1 $\pm$ 24,9 mm³; n=19) y fueron aleatorizados en dos grupos. Una semana después de la castración, los animales fueron tratados cada 5 días con una dosis intratumoral (i.t) de 20mg/kg de peso corporal de 185-9-2 o volumen equivalente de vehículo (testigo, DMSO). Los animales fueron inyectados con 185-9-2 por un período de 25 días y se cosechó 5 días después de la última inyección. Se administró al animal un total de cinco dosis. El volumen del tumor y el peso corporal se midieron cada 5 días. Se observó que 185-9-2 redujo considerablemente los tumores, aun después de la primera inyección (Figura 14). Al cabo del experimento, los tumores tratados con 185-9-2 fueron de 35,4 $\pm$ 15,7 mm³, mientras que los tumores tratados con vehículo continuaron creciendo y fueron de 435,6 $\pm$ 334,9 mm³. Por lo tanto, se observó que 185-9-2 redujo el volumen del tumor y no solamente retrasó su crecimiento. Esto sugiere

que 185-9-2 puede ser curativo para cáncer de próstata andrógeno-independiente. También se observó que la administración I.T del compuesto relacionado, BADGE.2HCl (B3) racémico, redujo el volumen del tumor de $109,6 \pm 17,4 \text{ mm}^3$ a $79,0 \pm 63,6 \text{ mm}^3$ en comparación con la administración I.T. de DMSO que continuó creciendo (comenzando en $105,2 \pm 15,1 \text{ mm}^3$ hasta $256,6 \pm 73,4 \text{ mm}^3$) siguiendo el mismo régimen de tratamiento que para 185-9-2 (Figura 15A). Las mediciones de PSA en suero se correlacionaron con los datos de volumen de tumor (no se muestran los datos de PSA en suero).

Es importante destacar que la administración i.v mediante inyecciones en la vena de la cola día por medio (50 mg/kg de peso corporal) mostró una velocidad similar de citorreducción de los tumores (Figura 15A). En solo 2 semanas, se observó que la inyección i.v. de 185-9-2 redujo los tumores de $105,6 \pm 12,0 \text{ mm}^3$ a $64,3 \pm 29,6 \text{ mm}^3$, mientras que los tumores fueron de $187,9 \pm 42,8 \text{ mm}^3$ en animales que recibieron inyección i.v. de DMSO. Estos datos prometedores resaltan que la administración sistémica es efectiva para reducir el cáncer de próstata andrógeno-independiente. La inmunohistoquímica (IHC) utilizando un marcador para apoptosis (TUNEL) y proliferación (Ki67) muestra que la administración intravenosa de 185-9-2 aumentó la apoptosis y redujo la proliferación (Figura 15 B) de forma coherente con la citorreducción de los tumores. Los datos de IHC fueron preparados por un laboratorio comercial que no tenía acceso a los tratamientos. Se observó que 185-9-2 no causó toxicidad general a los animales indicados sin cambios en el comportamiento animal o peso corporal (Figura 14C y 15C). El análisis de patología de secciones de pulmón, corazón, hígado, bazo y riñón cosechadas de ratones que recibieron 185-9-2 o DMSO por administración i.v. no mostró signos de toxicidad (Figura 16).

Niveles de proteína del AR en xenoinjertos cosechados

La IHC (Figura 17A) y el análisis de Western blot (Figure 17B) proporcionaron pruebas de que la administración I.V. o I.T de 185-9-2 no redujo los niveles de proteína del AR en xenoinjertos en comparación con niveles de proteína del AR en xenoinjertos tratados con vehículo. Se midieron los niveles de citoqueratina 18 como una indicación de la cantidad de células epiteliales en las muestras de xenoinjertos.

Efectos en la angiogénesis

La angiogénesis en cáncer de próstata predominantemente depende del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La testosterona es un potente inductor de VEGF en la próstata (Häggström *et al* 1999 *J Urol.* 161, 1620-1625) y la re-expresión de VEGF en tumores andrógeno-independientes es coherente con la re-expresión de genes andrógeno-regulados (Gregory *et al* 1998 *Cancer Res.* 58, 5718-5724). La expresión de VEGF se asocia con la independencia de andrógenos (Mitsiades *et al* 2001 *Expert Opin Investig Drugs.* 10, 1099-1115) y enfermedad metastásica agresiva (Harper *et al* 1998 *J Pathol.* 186, 169-177; Balbay *et al* 1999 *Clin Cancer Res.* 5, 783-789; Melnyk *et al* 1999 *J Urol.* 161, 960-963). La

194

tinción de los tumores cosechados para VEGF revelan que PNG01-185-017-9-2 inhibió la expresión de VEGF (Figura 18).

Modelos de xenoinjerto de PC3 subcutáneo en huéspedes no castrados

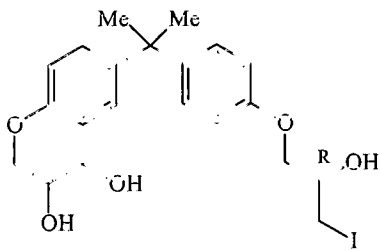
El modelo de xenoinjerto de PC3 se empleó para proporcionar una idea de si el AR endógeno debe expresarse para que los compuestos reduzcan la carga tumoral. PC3 son células de cáncer de próstata humano que no expresan el AR funcional y, por lo tanto, no deberían responder a terapia con estas moléculas pequeñas que se han seleccionado por su especificidad para bloquear la transactivación del AR-NTD. Las células PC3 se implantaron por vía subcutánea en ratones macho NOD-SCID. Los animales fueron aleatorizados en dos grupos cuando los tumores fueron de aproximadamente 100 mm³ (n=9 y 10; volumen medio del tumor = 112,1 ± 19,7 mm³). Los animales fueron tratados cada 5 días con una dosis subcutánea de 20mg/kg de peso corporal de PNG01-185-017-9-2 o volumen equivalente de vehículo (testigo, DMSO). El volumen del tumor y el peso corporal se midieron cada 5 días. En contraste con xenoinjertos de LNCaP, PNG01-185-017-9-2 no redujo los tumores pero retrasó levemente el crecimiento de xenoinjertos de PC3 (Figura 19A, B). De forma coherente con los experimentos anteriores que se muestran aquí, no se observó toxicidad según lo indicado por el comportamiento animal y la medición del peso corporal durante el transcurso de los tratamientos (Figura 19C).

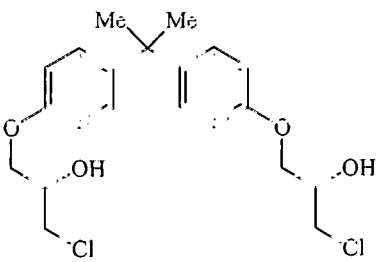
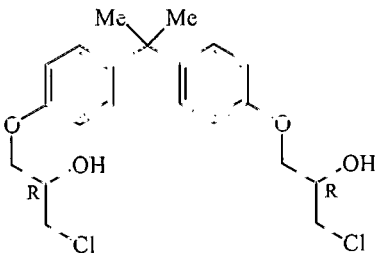
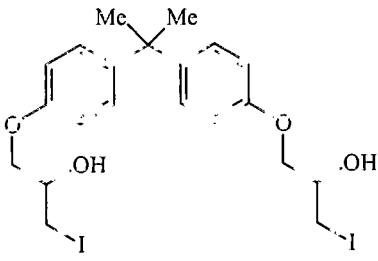
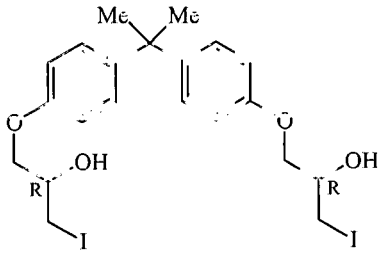
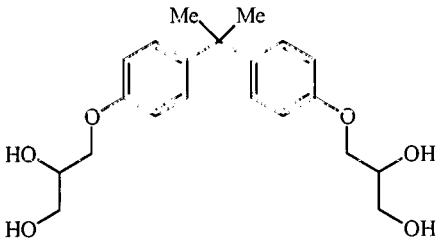
EJEMPLO 5

Para mejorar la administración de 185-9-2, se realizó un derivado de éster de glicina del BADGE.HCL.H₂O (Figura 20A). Es libremente soluble en agua. Este compuesto se proporcionó para pruebas en base a células y se observó que inhibió la transactivación del NTD del AR inducido por interlequina-6 (IL-6) (Figura 20B, comparar el carril 2 con el carril 4).

La siguiente Tabla 5 incluye datos experimentales relativos a los compuestos que se muestran.

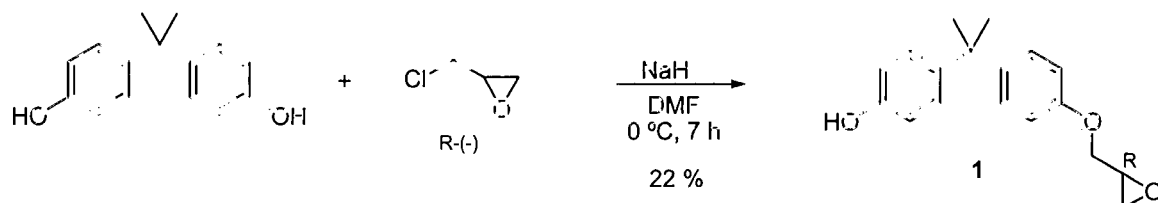
TABLA 5

COMPUESTO	DATOS EXPERIMENTALES
 (R)-BADGE x HI x H₂O (2-R) BADGE x HI x H₂O	Inhibición del 7% de la activación de Fsk de Gal4ARN a 20μM Inhibición del 33% de la activación de R1881 de p6.1luc a 20μM y 20% a 12,5 μM.

 BADGE x 2HCl racémico	Inhibición del 79% de la activación de FSK de gal4ARN a 12,5µM Inhibición del 69% de la activación de R1881 de p6.1luc a 12,5µM Inhibición del 63% de la activación de R1881 de p6.1luc a 12,5µM
 (R)-BADGE x 2HCl (2-R) isómeros BADGE x 2HCl	Inhibición del 88% de la activación de FSK de GalARN a 12,5µM Inhibición del 34,8% de la activación de R1881 de p6.1luc Inhibición del 55% de la activación de R1881 de p6.1luc a 12,5µM
 BADGE x 2 HI racémico	Inhibición del 33% de la activación de FSK de Gal4ARN a 20µM Inhibición del 35% de la activación de R1881 de p6.1luc a 12,5µM Inhibición del 33% de la activación de R1881 de p6.1luc a 12,5µM
 (R)-BADGE x 2HI (2-R) Isómeros BADGE x 2HI	Inhibición del 42% de la activación de R1881 de p6.1luc a 12,5µM Inhibición del 29% de la activación de R1881 de p6.1luc a 12,5µM
 Compuesto adquirido comercialmente (Aldrich)	Inhibición del 10% de la activación de R1881 de ARR3luc a 50µM

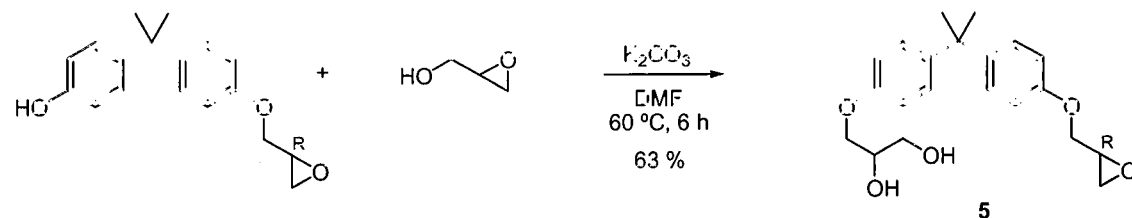
PNG01-185-017-9-1	
PNG01-185-17-9-1	
185-9-1	

EJEMPLO 6

(R)-BAGE (1)

Se suspendió NaH como una dispersión al 60% en aceite mineral (96 mg, 2,40 mmol, 2,2 equiv) en dimetilformamida anhidra (5 mL) bajo atmósfera de argón. La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó bisfenol A (250 mg, 1,09 mmol, 1 equiv). Después de 15 min, se agregó (*R*)-epiclorohidrina (214 µL, 2,73 mmol, 2,5 equiv, 99% ee) mediante jeringa y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 7 h. Luego, la solución se aplacó con agua desionizada (~ 3 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 mL). La capa orgánica se lavó con agua desionizada (2 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano y 2% de metanol en diclorometano) para proporcionar (*R*)-BAGE (67 mg, 22%) como un residuo espumoso blanco.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,13 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,8, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,8, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8, 2H), 4,25 (dd, *J* = 11,2, 2,8, 1H), 3,78 (dd, *J* = 11,2, 6,4, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,82 (t, *J* = 4,8, 1H), 2,68 (dd, *J* = 4,8, 2,4, 1H), 1,54 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 156,5, 155,6, 143,8, 141,3, 128,0, 127,9, 115,2, 114,4, 69,5, 50,4, 44,4, 41,7, 31,4. TLC (5% de metanol en diclorometano), R_f: 0,45 (UV, *p*-anisaldehído).

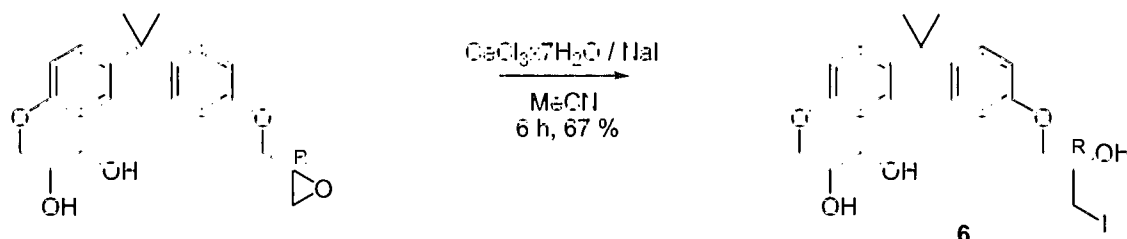
(R)-BADGE x H₂O (5)

A una solución agitada de (*R*)-BAGE (13 mg, 0,045 mmol, 1 equiv) en dimetilformamida anhidra (0,3 mL) a TA se agregó K₂CO₃ (6 mg, 0,045 mmol, 1 equiv) y glicidol racémico (9 µL, 0,135 mmol, 3 equiv). Después de agitar durante 6h a 60°C, se agregó agua desionizada (0,2 mL) a la solución marrón anaranjada resultante. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 mL). La capa orgánica se lavó con agua desionizada (2 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El

residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice Sep pak de 2 g (eluyente: diclorometano y 5% de metanol en diclorometano) para proporcionar (*R*)-BADGE x H₂O (10,3 mg, 63%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,08 (dd, *J* = 8,0, 5,2, 4H), 6,83 (dd, *J* = 10,8, 8, 4H), 4,89 (d, *J* = 5,2, 1H), 4,62 (t, *J* = 5,6, 1H), 4,26 (dd, *J* = 11,6, 2,8, 1H), 3,93 (dd, *J* = 9,6, 4,0, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,42 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,82 (t, *J* = 4,3, 1H), 2,68 (dd, *J* = 4,8, 2,4 *J* = 11,6, 2,8, 1H), 1,57 (s, 6H). TLC (5% de metanol en diclorometano), R_f: 0,36 (UV, *p*-anisaldehído).

(*R*)-BADGE x HI x H₂O (6)

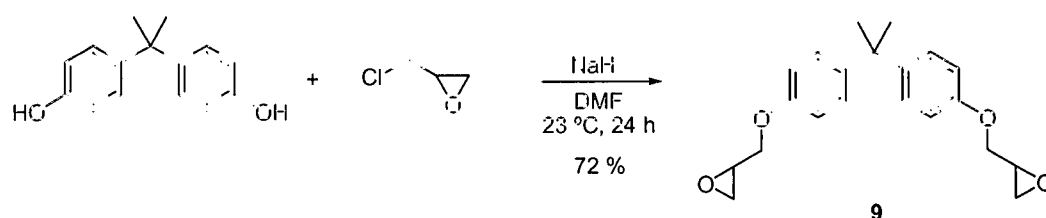


A una solución de (*R*)-BADGE x H₂O (10 mg, 0,029 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (0,5 mL) se agregó CeCl₃·7H₂O (21 mg, 0,057 mmol, 2 equiv) y NaI (9 mg, 0,057 mmol, 2 equiv). Después de agitar durante 6 h a TA, la suspensión amarilla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se disolvió con diclorometano (2 mL) y se lavó con H₂O (3 x 0,5 mL), la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice Sep pak de 2 g (eluyente: diclorometano y 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar (*R*)-BADGE x HI x H₂O (9 mg, 67%) como una espuma incolora.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,09 (m, 4H), 6,81 (m, 4H), 5,52 (d, *J* = 4,8, 1H), 4,86 (d, *J* = 4,8, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,6, 1H), 3,88 (m, 3H), 3,75 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 1,57 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,1, 156,7, 143,4, 143,0, 128,0, 127,9, 114,5, 114,4, 71,4, 70,6, 70,1, 68,6, 63,4, 41,8, 31,3, 12,7. TLC (5% de metanol en diclorometano), R_f: 0,30 (UV, *p*-anisaldehído).

EJEMPLO 7

BADGE racémico (9)

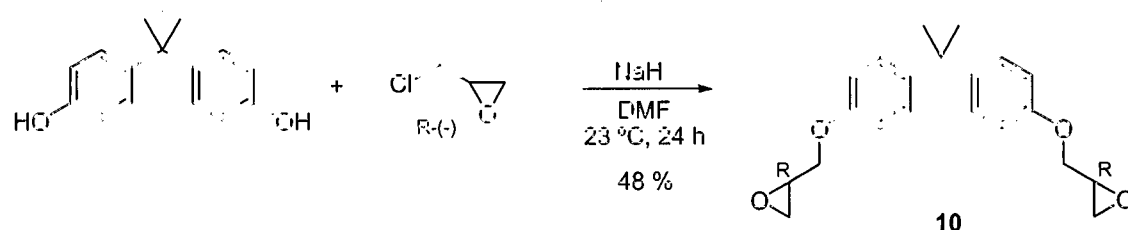


Un matraz de fondo redondo se cargó secuencialmente con NaH (200 mg, 4,80 mmol, 2,2 equiv) y bisfenol A (500 mg, 2,18 mmol, 1 equiv) y los contenidos se colocaron bajo una atmósfera de argón. Se introdujo dimetilformamida anhidra (5 mL) mediante jeringa y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agregó mediante

jeringa epiclorohidrina racémica (700 μ L, 8,96 mmol, 4,1 equiv) y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h. Luego, la solución se aplacó con agua desionizada (~ 1 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 4 mL). La capa orgánica se lavó con agua desionizada (2 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano) para proporcionar BADGE racémico (536 mg, 72%) como un residuo espumoso blanco.

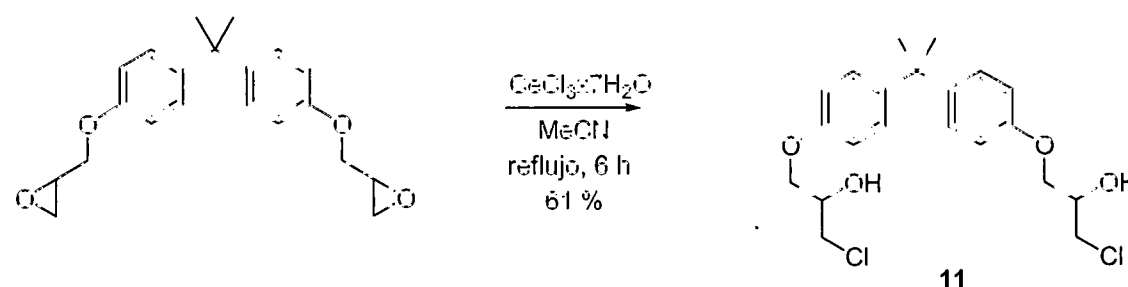
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,10 (d, $J = 8,8$, 4H), 6,84 (d, $J = 8,8$, 4H), 4,25 (dd, $J = 11,6$, 2,8, 2H), 3,78 (dd, $J = 11,2$, 6,4, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,81 (t, $J = 4,8$, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,60 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 156,6, 143,5, 128,0, 114,5, 69,5, 50,3, 44,4, 41,8, 31,3. TLC (5% de metanol en diclorometano), R_f : 0,77 (UV, *p*-anisaldehído).

(R)-BADGE (10)



Mismo procedimiento que el descrito previamente para BADGE *racémico*, pero utilizando (*R*)-epiclorohidrina.

BADGE *racémico* x 2HCl (11)

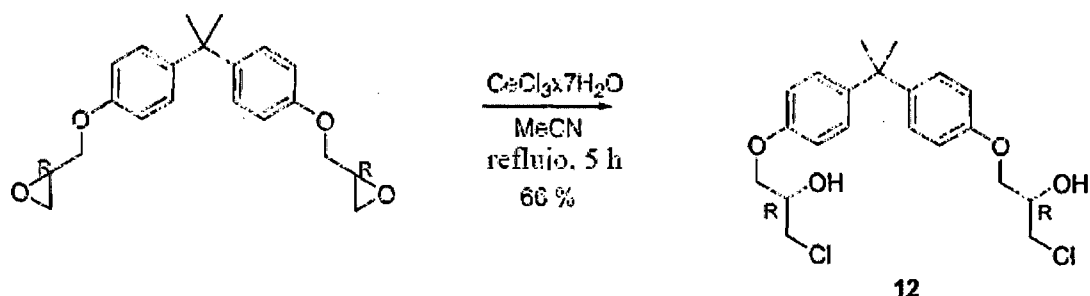


A una solución de BADGE *racémico* (95 mg, 0,279 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (208 mg, 0,558 mmol, 2 equiv) y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 h. La pasta blanca resultante se filtró con diclorometano y la suspensión clara se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice Sep pak de 2 g (eluyente: diclorometano y 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar BADGE *racémico* x 2HCl (70 mg, 61%) como una espuma incolora.

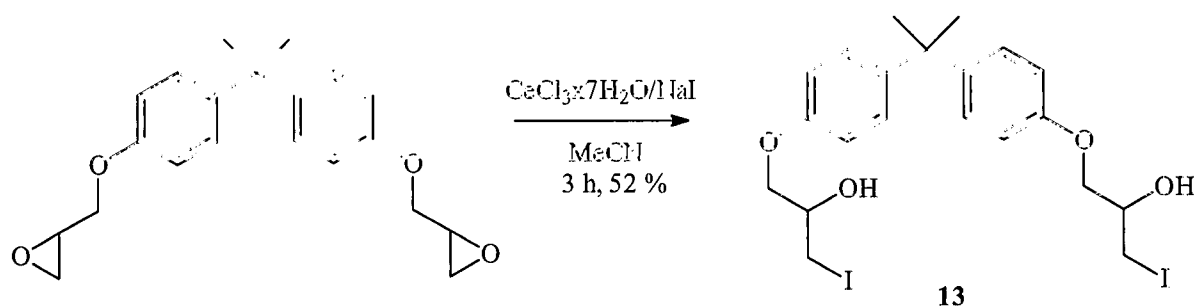
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,09 (d, $J = 8,8$, 4H), 6,83 (d, $J = 8,4$, 4H), 5,50 (d, $J = 5,2$, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,92 (d, $J = 5,6$, 4H), 3,73 (dd, $J = 11,2$, 4,4, 2H), 3,65 (dd, $J = 11,2$, 5,6, 2H), 1,57 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 156,7, 143,4, 128,0, 114,5, 69,5, 69,3, 47,4, 41,8, 31,3. TLC (5% de metanol en diclorometano), R_f : 0,31 (UV, *p*-anisaldehído).

EJEMPLO 8

199

(R)-BADGE x 2HCl (12)

Mismo procedimiento que el descrito previamente para BADGE *racémico* x 2HCl, pero utilizando (R)-BADGE como material de partida.

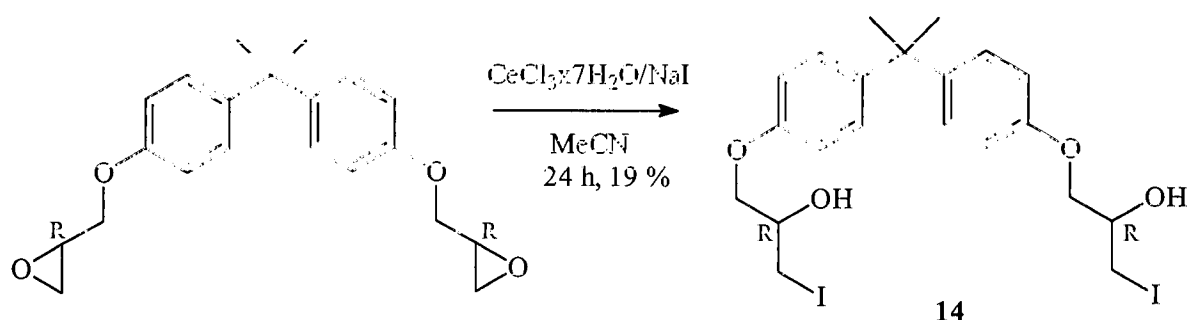
EJEMPLO 9**BADGE *racémico* x 2HI (13)**

A una solución de BADGE *racémico* (60 mg, 0,176 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (131 mg, 0,352 mmol, 2 equiv) y NaI (53 mg, 0,352 mmol, 2 equiv). Después de agitar durante 3 h a TA, la suspensión amarilla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se disolvió con diclorometano (3 mL) y se lavó con H_2O (3 x 1 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice Sep pak de 2 g (eluyente: diclorometano y 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar BADGE *racémico* x 2HI (55 mg, 52%) como una espuma marrón.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,09 (d, $J = 8,8$, 4H), 6,82 (d, $J = 8,8$, 4H), 5,53 (d, $J = 5,2$, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,71 (m, 2H), 3,40 (dd, $J = 10,4$, 4,8, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,57 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 156,7, 143,5, 128,1, 114,5, 71,4, 68,6, 41,8, 31,3, 12,7.

TLC (5% de metanol en diclorometano), R_f : 0,43 (UV, *p*-anisaldehído).

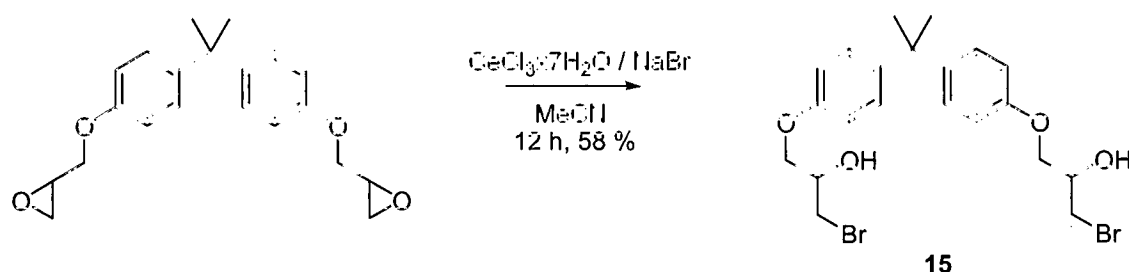
EJEMPLO 10**(R)-BADGE x 2HI (14)**



Mismo procedimiento que el descrito previamente para BADGE *racémico* x 2HI, pero utilizando (*R*)-BADGE como material de partida.

EJEMPLO 11

BADGE *racémico* x 2HBr (15)

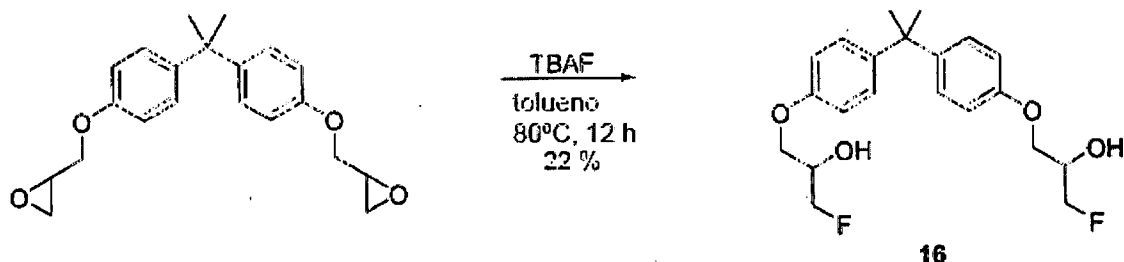


A una solución de BADGE *racémico* (60 mg, 0,176 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (131 mg, 0,352 mmol, 2 equiv) y NaBr (36 mg, 0,352 mmol, 2 equiv). Después de agitar durante toda la noche a TA, la suspensión se filtró con diclorometano (6 mL) y se lavó con H_2O (3 x 2 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice Sep pak: de 2 g (eluyente: diclorometano y 5 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar BADGE *racémico* x 2HBr (33 mg, 58%) como una espuma incolora.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,09 (d, $J = 8,4$, 4H), 6,83 (d, $J = 8,8$, 4H), 5,54 (d, $J = 5,2$, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,93 (d, $J = 5,6$, 4H), 3,62 (dd, $J = 10,0$, 4,4, 2H), 3,53 (dd, $J = 10,4$, 5,2, 2H), 1,57 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 156,7, 143,5, 128,1, 114,5, 70,2, 68,8, 41,8, 37,2, 31,3. TLC (5% de metanol en diclorometano), R_f : 0,53 (UV, *p*-anisaldehído).

EJEMPLO 12

BADGE *racémico* x 2HF (16)



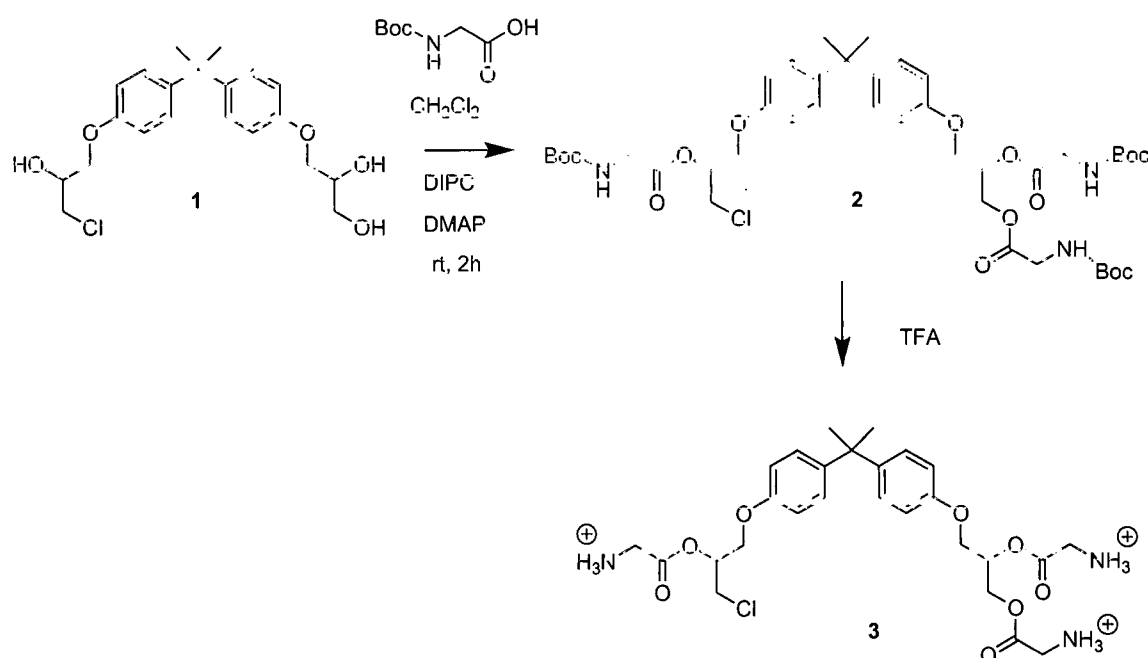
A una solución de BADGE *racémico* (60 mg, 0,176 mmol, 1 equiv) en tolueno anhidro (1,0 mL) se agregó solución 1M de TEAF en THF (0,88 mL, 0,88 mmol, 5 equiv) y

la mezcla se dejó agitar a 80°C durante 12h. La mezcla se sometió a una cromatografía en columna de trayectoria corta (eluyente: diclorometano y 5% de metanol en diclorometano) para eliminar el TBAF. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice Sep pack de 2 g (eluyente: 30% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar BADGE racémico x 2HF (14 mg, 22%) como una espuma incolora.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,09 (d, $J = 8,4$, 4H), 6,82 (d, $J = 8,8$, 4H), 5,40 (d, $J = 5,2$, 2H), 4,50 (ddd, $J = 47,6$, 9,6, 3,6, 2H), 4,39 (ddd, $J = 47,6$, 9,6, 3,6, 2H), 3,99 (dm, $J = 20,8$, 2H), 3,90 (m, 4H), 1,56 (s, 6H). ^{19}F NMR (282,4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -230,4 (td, $J = 50,4$, 22,2). TLC (5% de metanol en diclorometano), R_f : 0,38 (UV, *p*-anisaldehído).

EJEMPLO 13

Síntesis del éster de triglicina 3 de BADGE.HCl.H₂O



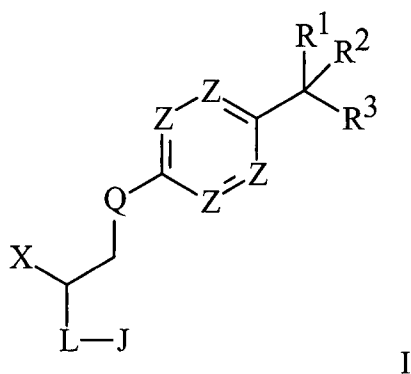
Sección experimental para la síntesis de la sal de TFA 3 de Tri-Gly-Badge.HCl.H₂O (1): a una solución de BADGE.HCl.H₂O (1) (8,80 mg, 0,02 mmol) en 1ml de CH_2Cl_2 se agregó BOC-Gly-OH (30,8 mg, 0,18 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y DIPC (0,03 mL, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y luego se filtró. El filtrado se agregó a 2ml de TFA, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se dividió entre EtOAc y agua y la capa de agua se concentró, se secó y luego se pasó a través de una columna LH-20 (eluida con 100% de MeOH) para proporcionar el producto 3 puro. Después de que se concentró el producto de sal de TFA se disolvió en 2ml de MeOH y luego se agregaron 2ml de HCl 2N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, se concentró bajo una corriente de N_2 y luego se secó al vacío durante toda la noche para proporcionar las sales HCl.

Si bien varias realizaciones de la invención se divulgan en la presente, pueden realizarse adaptaciones y modificaciones dentro del alcance de la invención de acuerdo con el conocimiento general común de los expertos en la técnica. Dichas modificaciones incluyen la

sustitución de equivalentes conocidos por cualquier aspecto de la invención con el fin de lograr el mismo resultado básicamente del mismo modo. Los rangos numéricos incluyen los números que definen el rango. La expresión "que comprende" se utiliza en la presente como una expresión abierta, básicamente equivalente a la frase "que incluye, a modo no taxativo", y la palabra "comprende" tiene un significado correspondiente. Como se utiliza en la presente, las formas singulares "un/a" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "una cosa" incluye más de una cosa. Las referencias citadas en la presente no admiten que dichas referencias sean técnicas previas a la presente invención. Cualquier documento de prioridad y todas las publicaciones, incluidas a modo no taxativo las patentes y publicaciones de patente citadas en la presente memoria descriptiva, se incorporan en la presente a modo de referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual debe incorporarse a modo de referencia en la presente. La invención incluye todas las realizaciones y variaciones básicamente como se describió anteriormente y con referencia a los ejemplos y dibujos.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I



en donde

J es H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L es O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG;

X es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂;

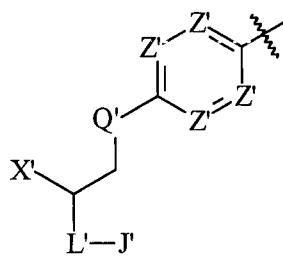
Q es G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG;

cada Z es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G;

R¹ y R² son cada uno independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada G G' y G'' es independientemente un alquilo C₁-C₁₀ saturado o insaturado, sustituido o insustituido, cíclico aromático o cíclico no aromático, ramificado o no ramificado;

R³ es H, un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, o



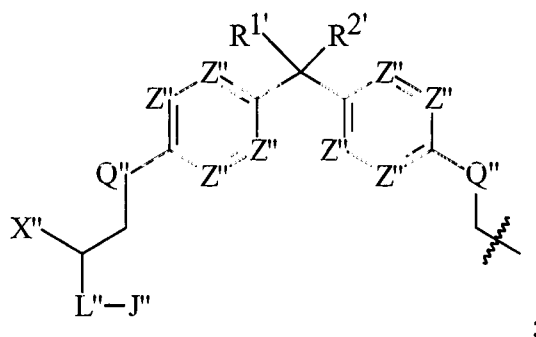
J' es H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L' es O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG;

cada Z' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G;

Q' es G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG;

X' es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, o



R^{1'} y R^{2'} son cada uno independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₂-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada J'' y J''' es independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L'' es O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG;

cada Z'' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G;

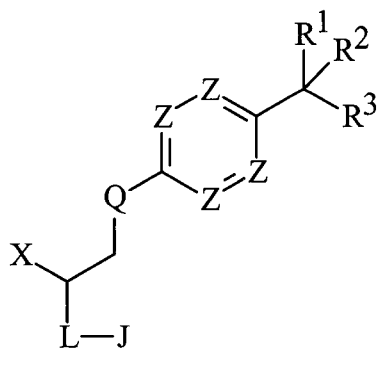
Q'' es G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; y

X'' es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂;

en donde el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en: oxo, OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂ en donde R es un alquilo C₁-C₁₀ insustituido;

para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR).

2. El uso de un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I



en donde

J es H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L es O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG;

X es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂;

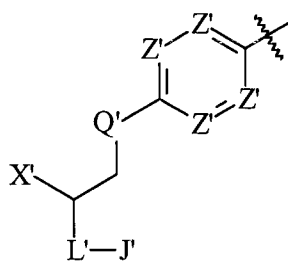
Q es G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG;

cada Z es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G;

R¹ y R² son cada uno independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada G, G' y G'' es independientemente un alquilo C₁-C₁₀ ramificado, no ramificado, cíclico aromático o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado;

R³ es H, un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, o



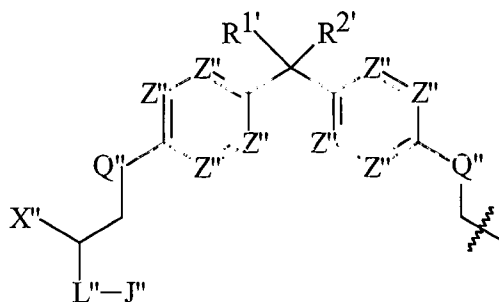
J' es H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L' es O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG;

cada Z' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G;

Q' es G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG;

X' es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, o



R^{1'} y R^{2'} son cada uno independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada J'' y J''' es independientemente H o un resto que se selecciona de la

TABLA 1;

L'' es O, S, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ;

cada Z'' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G;

Q'' es G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; y

X'' es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, Cl₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂;

en donde el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en: oxo, OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂ en donde R es un alquilo C₁-C₁₀ insustituido;

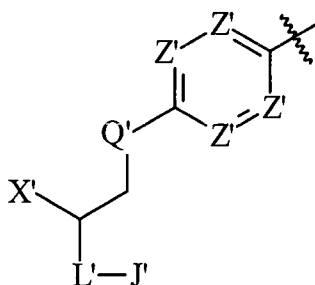
para la preparación de un medicamento para modular el receptor de andrógenos (AR).

3. El uso de la reivindicación 1 ó 2 en donde la modulación de la actividad del receptor de andrógenos (AR) es en una célula de mamífero.

4. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde cada X, X' y X'' es independientemente H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂; y

cada Z, Z' y Z'' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl o COH.

5. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R³ es



6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde cada Z, Z' y Z'' es independientemente CH, CF, CCl, CBr, o Cl.

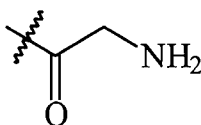
7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde cada Z, Z' y Z'' es CH.

8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde cada Q, Q' y Q'' son O.

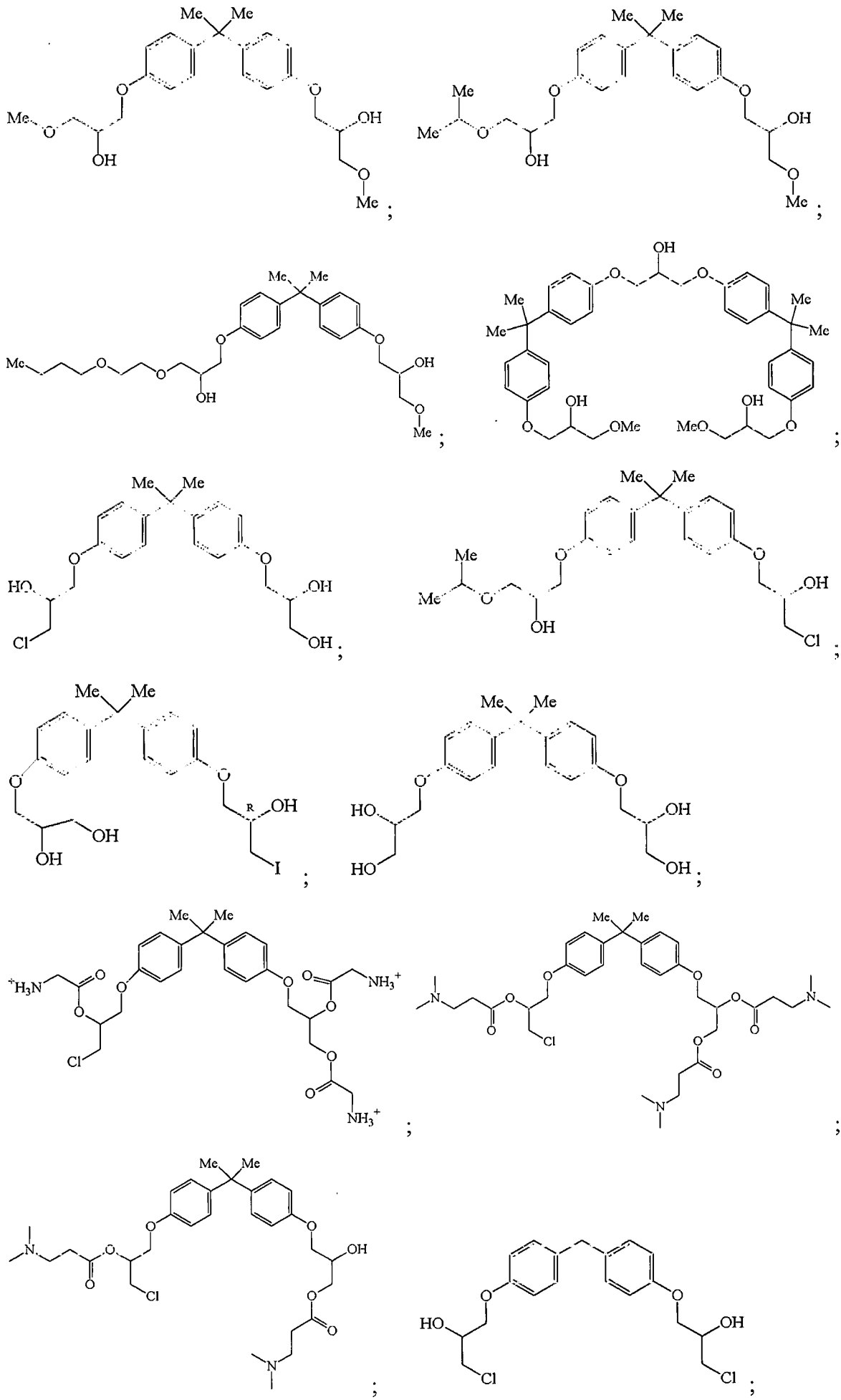
9. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde cada uno de R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} son independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado.

10. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} es CH₃.

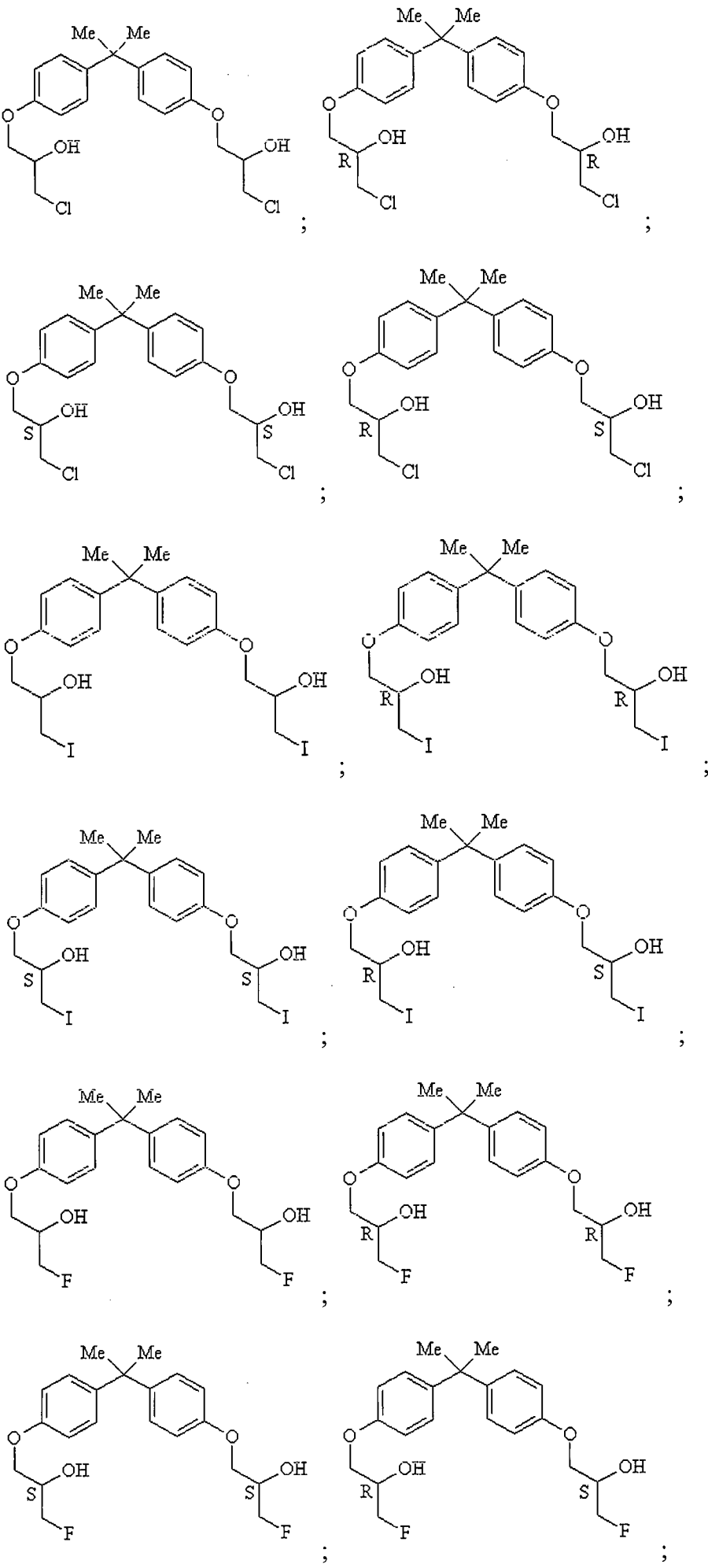
11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde X es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG o CH₂OGOG'.
12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde X es CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropilo) o CH₂OC₂H₄OC₄H₉.
13. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde X' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂.
14. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en donde X' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG o CH₂OGOG'.
15. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde X' es CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropilo) o CH₂OC₂H₄OC₄H₉.
16. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde X'' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG o CH₂OGOG'.
17. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde X'' es CH₂Cl, CH₂F, CH₂I, CH₂Br, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropilo) o CH₂OC₂H₄OC₄H₉.
18. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde X'' es CH₂OCH₃ y X es CH₂OCH₃.
19. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, es independientemente un resto en base a aminoácido o un resto en base a polietilenglicol que se selecciona de la TABLA 1.
20. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, es independientemente un resto en base a aminoácido que se selecciona de la TABLA 1.
21. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde cada J, J', J'' y J''', cuando está presente es

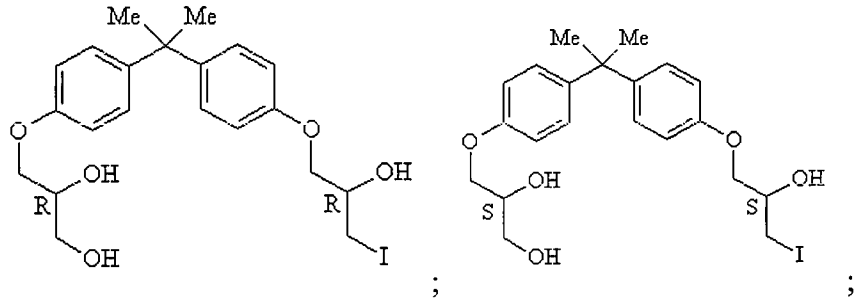
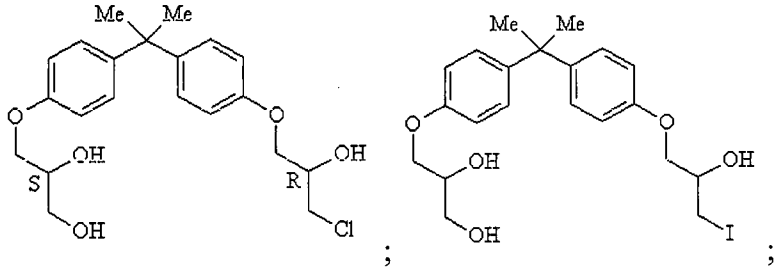
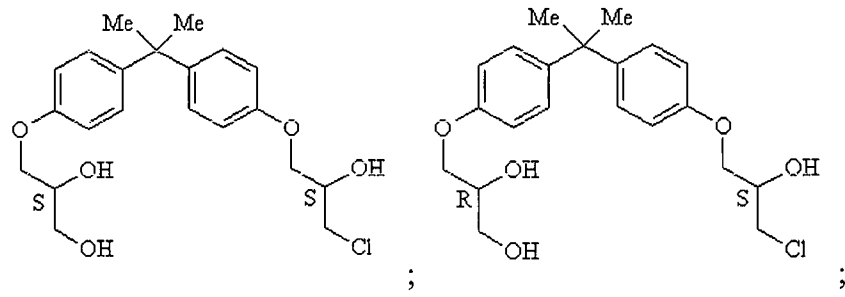
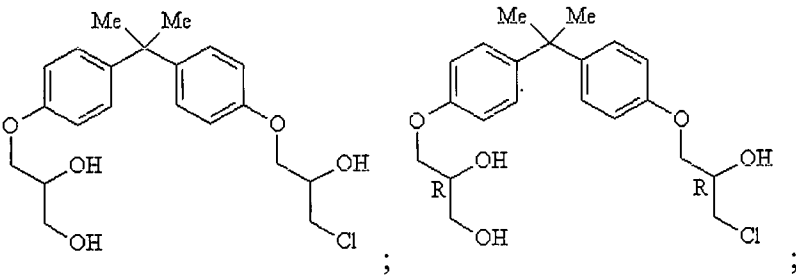
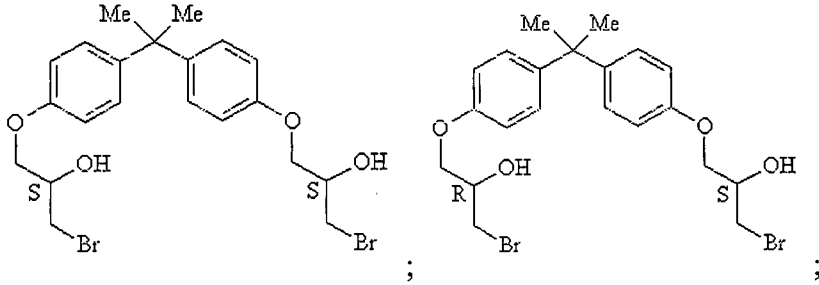
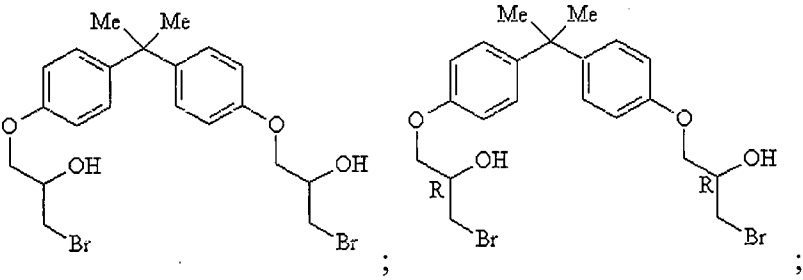


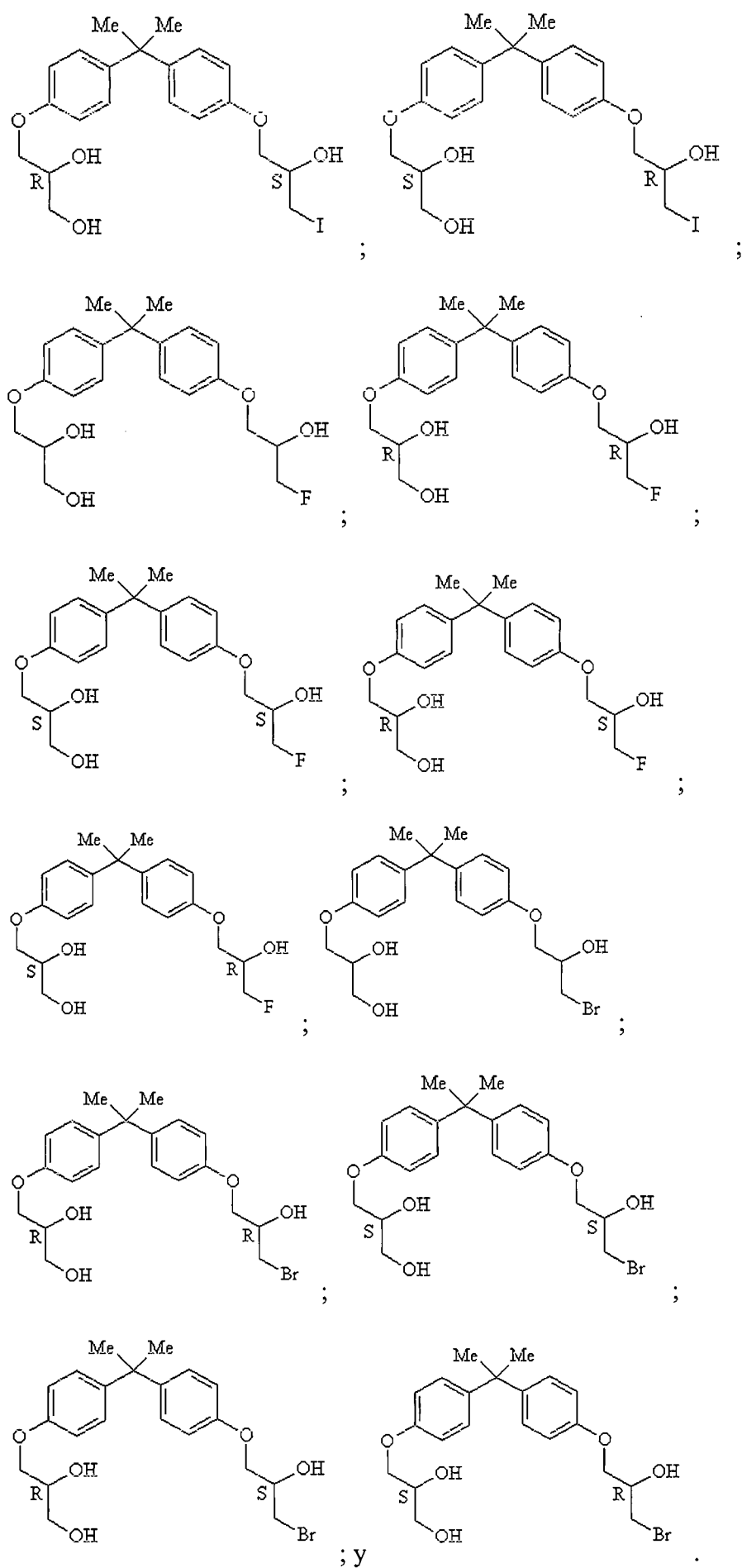
22. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, es H.
23. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en donde cada L, L' y L'', cuando está presente, es independientemente O, o S.
24. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en donde cada L, L' y L'', cuando está presente, es O.
25. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto se selecciona de uno o más de los siguientes:



209

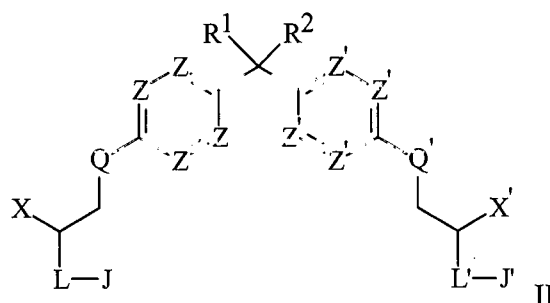






26. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en donde la célula de mamífero es una célula de humano.

27. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en donde la actividad moduladora del AR es para inhibir la actividad del dominio N-terminal del AR.
28. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en donde la actividad moduladora del AR es para inhibir la actividad del dominio N-terminal del AR (NTD).
29. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en donde la modulación es *in vivo*.
30. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en donde la actividad moduladora del AR es para el tratamiento de al menos una indicación que se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida del cabello, acné, hirsutismo, quistes de ovario, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular asociada con la edad.
31. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 en donde la indicación es cáncer de próstata.
32. El uso de la reivindicación 31 en donde el cáncer de próstata es cáncer de próstata andrógeno-independiente.
33. El uso de la reivindicación 31 en donde el cáncer de próstata es cáncer de próstata andrógeno-dependiente.
34. Un compuesto que tiene una estructura de Fórmula II



en donde

cada J y J' es independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

cada L y L' es independientemente O, NH, NG, N⁺H₂ o N⁺HG;

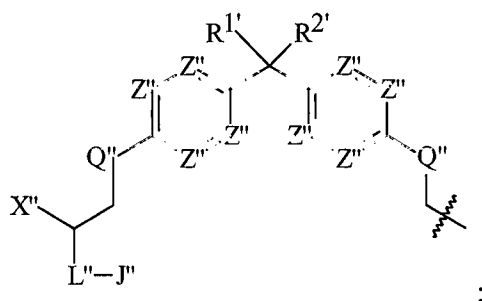
cada Q y Q' es independientemente G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG;

cada Z y Z' es independientemente N, CH, CF, CCl, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₂H, COPO₂H₂; CSG, CSOG o CSO₂G;

R¹ y R² son cada uno independientemente H; o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

X es CH₂OG, CH₂OGOG', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂I, CH₂Br, CH₂F o CH₂NG₂;

X' es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, o



R^{1'} y R^{2'} son cada uno independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, o R^{1'} y R^{2'} juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada J'' y J''' es independientemente H o un resto que se selecciona de la

TABLA 1;

L'' es O, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG;

cada Z'' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₂H, COPO₂H₂; CSG, CSOG o CSO₂G;

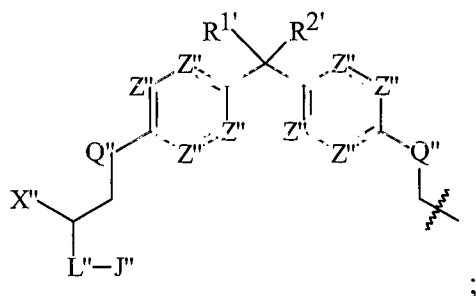
Q'' es G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG;

X' es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂; y

cada G, G' y G'' es independientemente un alquilo C₁-C₁₀ ramificado o no ramificado, cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado;

en donde el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en: oxo, OJ''', COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂ en donde R es un alquilo C₁-C₁₀ insustituido.

35. El compuesto de la reivindicación 34 en donde X' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, o

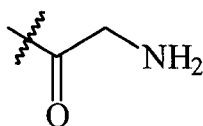


X' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂; y

cada Z, Z' y Z'' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl o COH.

36. El compuesto de la reivindicación 34 o 35 en donde cada Z, Z' y Z'' es independientemente CH, CF, CCl, CBr, o Cl.
37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36 en donde cada Z, Z' y Z'' es CH.
38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 37 en donde cada Q, Q' y Q'' son O.
39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 38 en donde cada uno de R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} son independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado.
40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 39 en donde cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} es CH₃.
41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 40 en donde X es CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂OG o CH₂OGOG'.
42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 41 en donde X es CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropilo) o CH₂OC₂H₄OC₄H₉.
43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 42 en donde X' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂.
44. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 43 en donde X' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OG o CH₂OGOG'.
45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 44 en donde X' es CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂Cl, CH₂OG o CH₂OGOG'.
46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 44 en donde X' es CH₂I, CH₂Br, CH₂F, CH₂Cl, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropilo) o CH₂OC₂H₄OC₄H₉.
47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 42 en donde X'' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG o CH₂OGOG'.
48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 42 en donde X'' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I o CH₂OJ'''.
49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 42 en donde X'' es CH₂Cl, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropilo) o CH₂OC₂H₄OC₄H₉.
50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 42 en donde X'' es CH₂OCH₃ y X es CH₂OCH₃.
51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 50 en donde cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, es independientemente un resto en base a aminoácido o un resto en base a polietilenglicol que se selecciona de la TABLA 1.
52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 50 en donde cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, es independientemente un resto en base a aminoácido que se selecciona de la TABLA 1.

53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 50 en donde cada J, J',



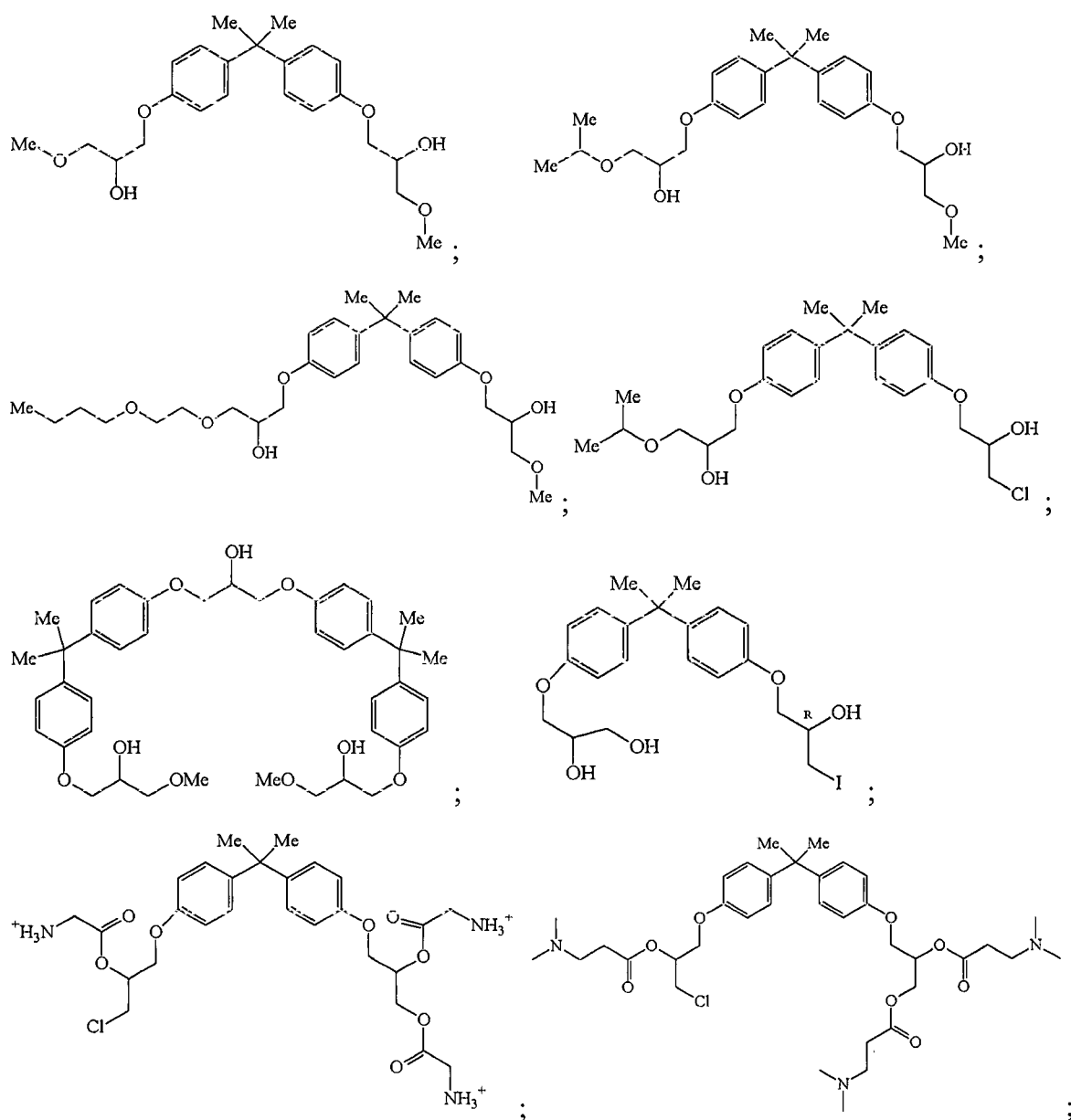
J'' y J''' cuando está presente, es

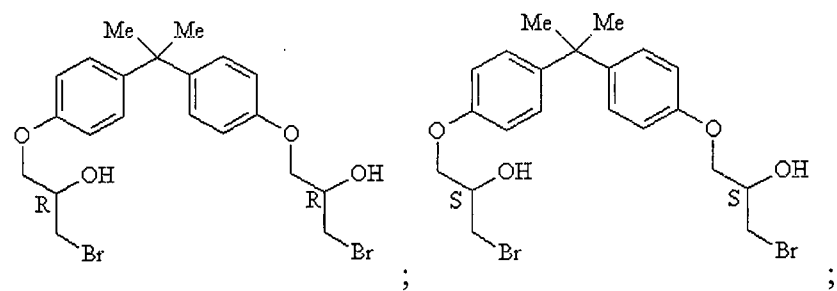
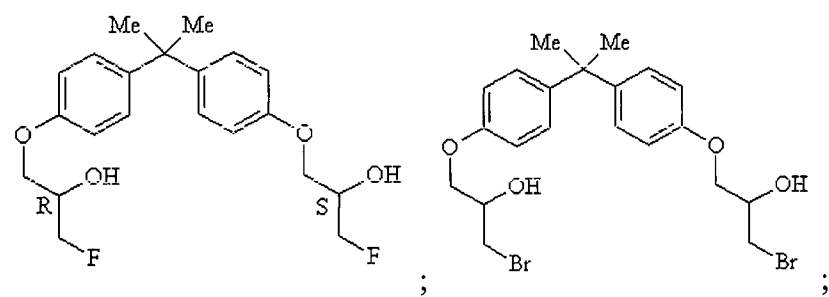
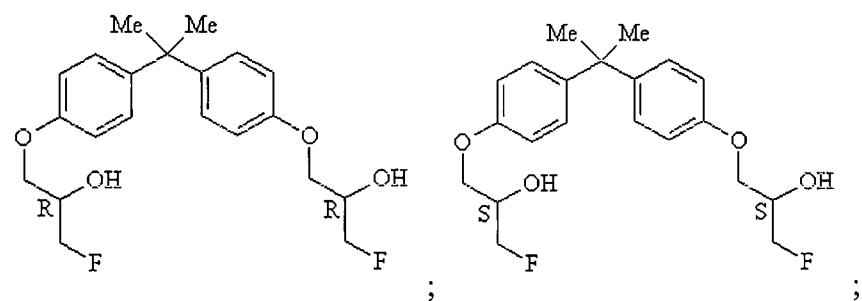
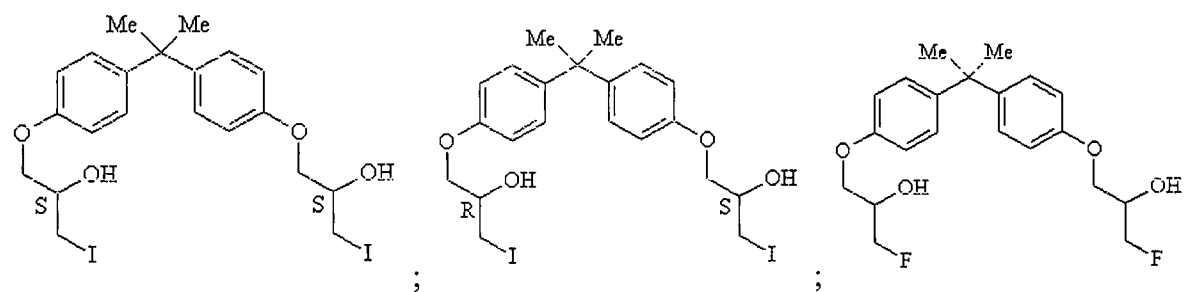
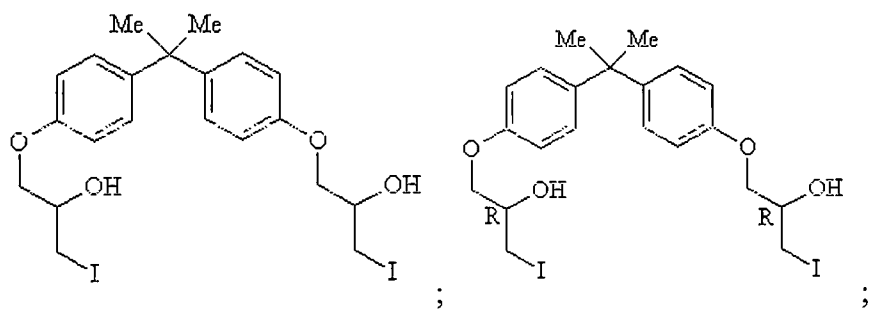
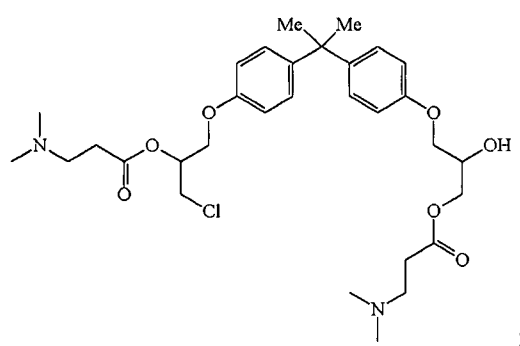
54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 50 en donde cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, es H.

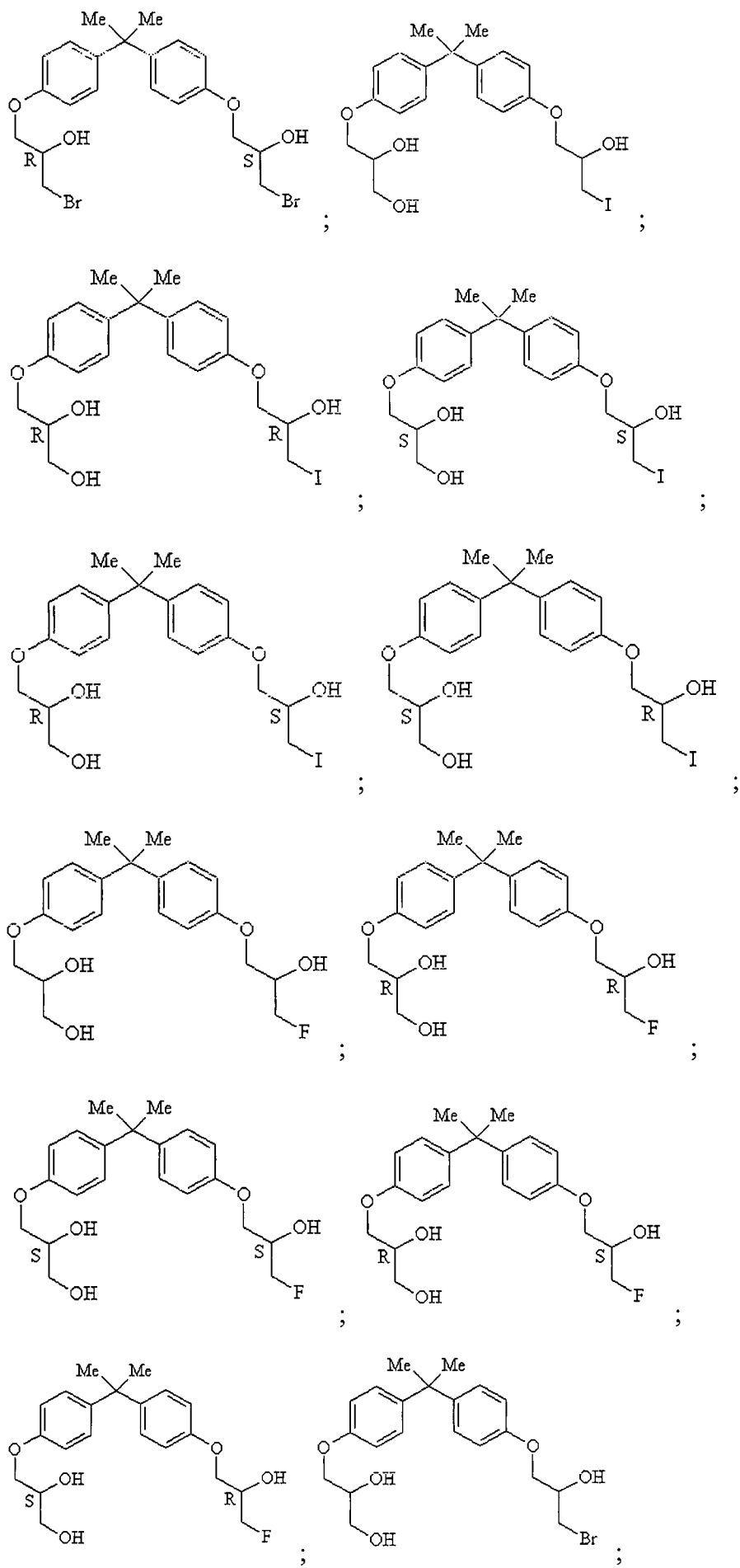
55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 53 en donde cada L, L' y L'', cuando está presente, es independientemente O, NH o N⁺H₂.

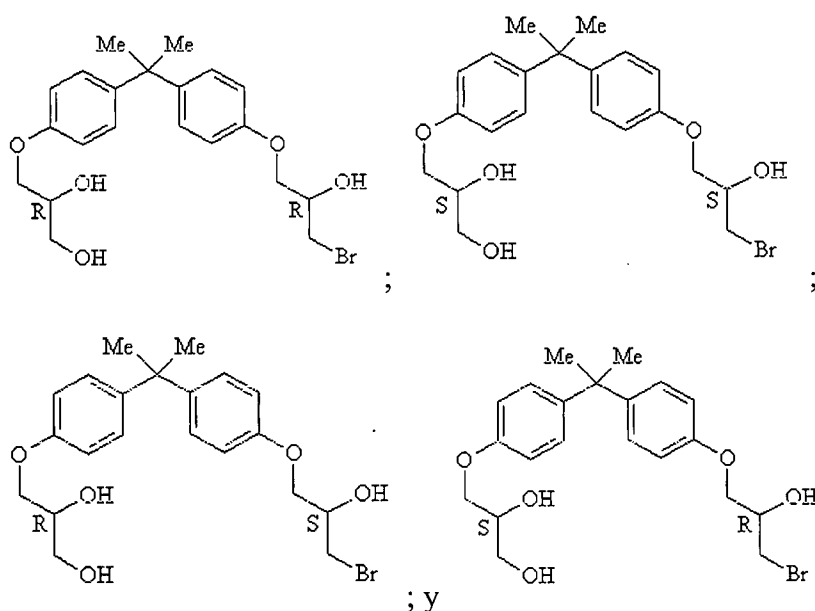
56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 54 en donde cada L L' y L'', cuando está presente, es O.

57. El compuesto de la reivindicación 34 en donde el compuesto se selecciona de uno o más de los siguientes:

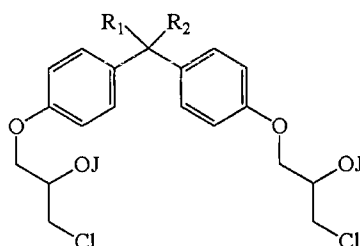








58. Un compuesto que tiene la fórmula:



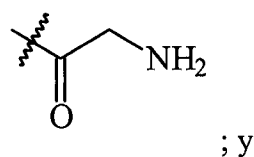
en donde,

J es un resto que se selecciona de la TABLA 1;

R¹ y R² son cada uno independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₂-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático; y

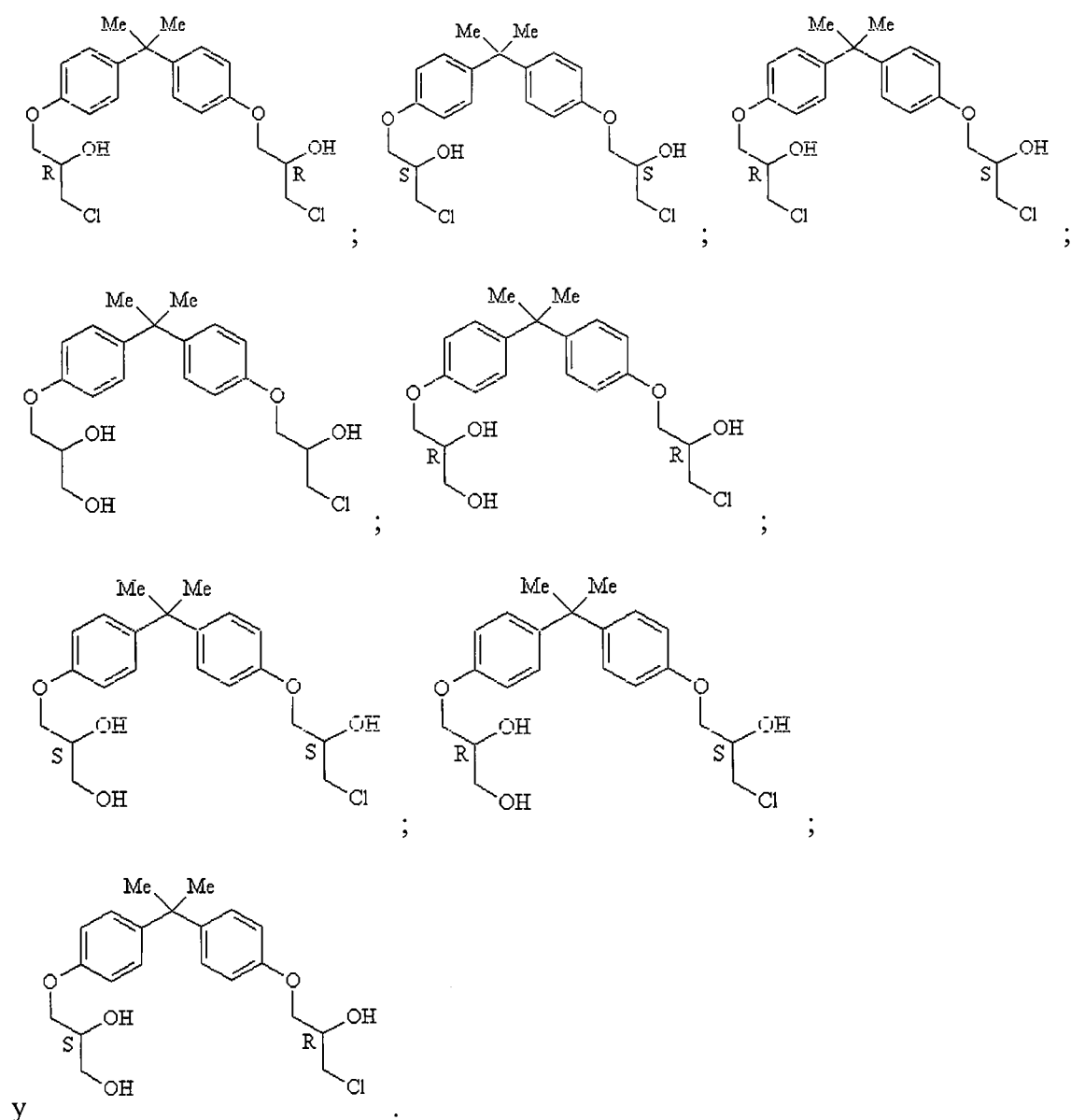
en donde el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en: oxo, OJ^{'''}, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₃H, SO₃R, SO₂R, OSO₃R y NO₂ en donde R es un alquilo C₁-C₁₀ insustituido.

59. El compuesto de la reivindicación 58, en donde J es

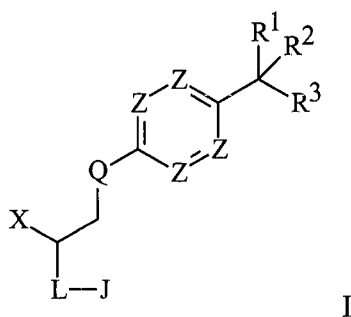


cada R¹ y R² se selecciona de H o CH₃.

60. Un compuesto que se selecciona de uno o más de los siguientes:



61. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
62. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I



en donde

J es H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L es O, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ;

X es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂;

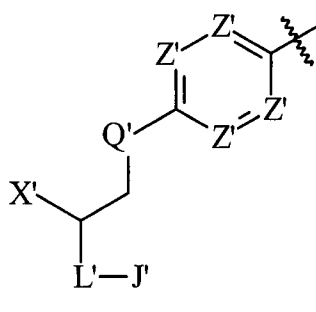
Q es G, O, CH₂, CHG, OG₂, S, NH o NG;

cada Z es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G;

R¹ y R² son cada uno independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada G, G' y G'' es independientemente un alquilo C₁-C₁₀ ramificado o no ramificado, cíclico aromático o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado;

R³ es H, un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, o



;

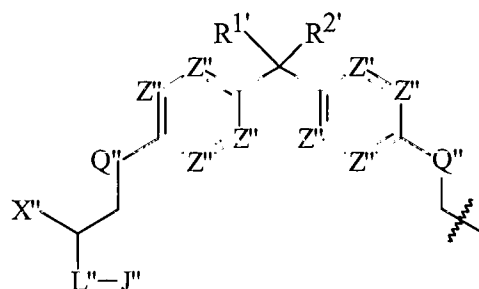
J' es H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L' es O, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG;

cada Z' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂; CSG, CSOG o CSO₂G;

Q' es G, O, CH₂, CHG, OG₂, S, NH o NG;

X' es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OJ''', G, CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG, CH₂NG₂, o



;

R^{1'} y R^{2'} son cada uno independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada J'' y J''' es independientemente H o un resto que se selecciona de la

TABLA 1;

L'' es O, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ;

cada Z'' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , CNHG, CNG_2 , $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG o CSO_2G ;

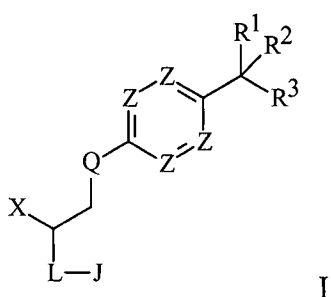
Q'' es G, O, CH_2 , CHG, CG_2 , S, NH o NG; y

X'' es H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2OJ''' , G, CH_2OG , CH_2OGOG' , GOG' , $GOG'OG''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG o CH_2NG_2 ;

en donde el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en: oxo, OJ''' , $COOH$, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2 , NHR, NR_2 , CN, SH, SR, SO_3H , SO_3R , SO_2R , OSO_2R y NO_2 en donde R es un alquilo C_1 - C_{10} insustituido;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

63. Un método para modular la actividad del AR, comprendiendo el método administrar a una célula de mamífero un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I:



en donde

J es H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L es O, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ;

X es H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2OJ''' , G, CH_2OG , CH_2OGOG' , GOG' , $GOG'OG''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG o CH_2NG_2 ;

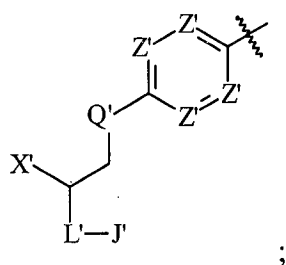
Q es G, O, CH_2 , CHG, CG_2 , S, NH o NG;

cada Z es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , CNHG, CNG_2 , $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG o CSO_2G ;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, o un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C_3 - C_{10} sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada G, G' y G'' es independientemente un alquilo C_1 - C_{10} ramificado, no ramificado o cíclico aromático o cíclico no aromático, sustituido o insustituido, saturado o insaturado;

R^3 es H, un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, o



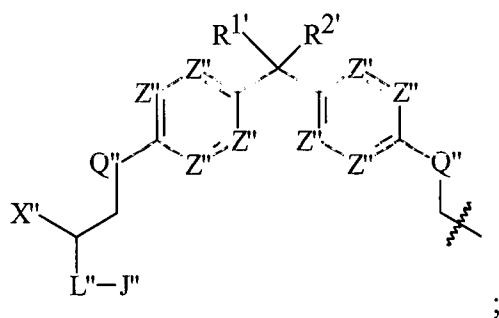
J' es H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L' es O, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ;

cada Z' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , $CNHG$, CNG_2 , $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG o CSO_2G ;

Q' es G, O, CH_2 , CHG, CG_2 , S, NH o NG;

X' es H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2OJ''' , G, CH_2OG , CH_2OGOG' , GOG' , $GOG'OG''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG , CH_2NG_2 , o



$R^{1'}$ y $R^{2'}$ son cada uno independientemente H, o un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C_3 - C_{10} sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada J'' y J''' es independientemente H o un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L'' es O, NH, NG, N^+H_2 , o N^+HG ;

cada Z'' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl, COH, CG, COG, CNH_2 , $CNHG$, CNG_2 , $COSO_3H$, $COPO_3H_2$; CSG, CSOG o CSO_2G ;

Q'' es G, O, CH_2 , CHG, CG_2 , S, NH o NG; y

X'' es H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2Cl , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2Br , $CHBr_2$, CBr_3 , CH_2I , CHI_2 , CI_3 , CH_2OJ''' , G, CH_2OG , CH_2OGOG' , GOG' , $GOG'OG''$, CH_2SG , CH_2NH_2 , CH_2NHG o CH_2NG_2 ;

en donde el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en: oxo, OJ''' , $COOH$, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH_2 , NHR , NR_2 , CN, SH, SR, SO_3H , SO_3R , SO_2R , OSO_3R y NO_2 en donde R es un alquilo C_1 - C_{10} insustituido .

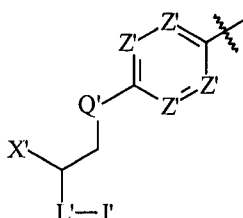
64. El método de la reivindicación 63 en donde la administración es *in vivo*.

65. El método de la reivindicación 63 ó 64 en donde la administración es a un mamífero.

66. El método de la reivindicación 64 ó 65 en donde la administración es a un mamífero que lo necesite y en una cantidad efectiva para el tratamiento de al menos una indicación que se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, pérdida del cabello, acné, hirsutismo, quistes de ovario, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y degeneración macular asociada con la edad.

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 66 en donde cada X, X' y X'' es independientemente H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂; y cada Z, Z' y Z'' es independientemente N, CH, CF, CCl, CBr, Cl o COH.

68. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 67 en donde R³ es



69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 68 en donde cada Z, Z' y Z'' es independientemente CH, CF, CCl, CBr, o Cl.

70. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 69 en donde cada Z, Z' y Z'' es CH.

71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 70 en donde cada Q, Q' y Q'' son O.

72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 71 en donde cada uno de R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} son independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado.

73. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 72 en donde cada R¹, R^{1'}, R² y R^{2'} es CH₃.

74. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 73 en donde X es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG o CH₂OGOG'.

75. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 74 en donde X es CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropilo) o CH₂OC₂H₄OC₄H₉.

76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 75 en donde X' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG, CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂.

77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 76 en donde X' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG o CH₂OGOG'.

78. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 77 en donde X' es CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropilo) o CH₂OC₂H₄OC₄H₉.

79. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 75 en donde X'' es H, CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OJ''', CH₂OG o CH₂OGOG'.

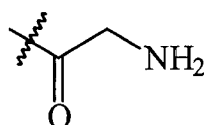
80. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 75 en donde X'' es CH₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂O(isopropilo) o CH₂OC₂H₄OC₄H₉.

81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 75 en donde X'' es CH₂OCH₃ y X es CH₂OCH₃.

82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 81 en donde cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, es independientemente un resto en base a aminoácido o un resto en base a polietilenglicol que se selecciona de la TABLA 1.

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 81 en donde cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, es independientemente un resto en base a aminoácido que se selecciona de la TABLA 1.

84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 81 en donde cada J, J', J''



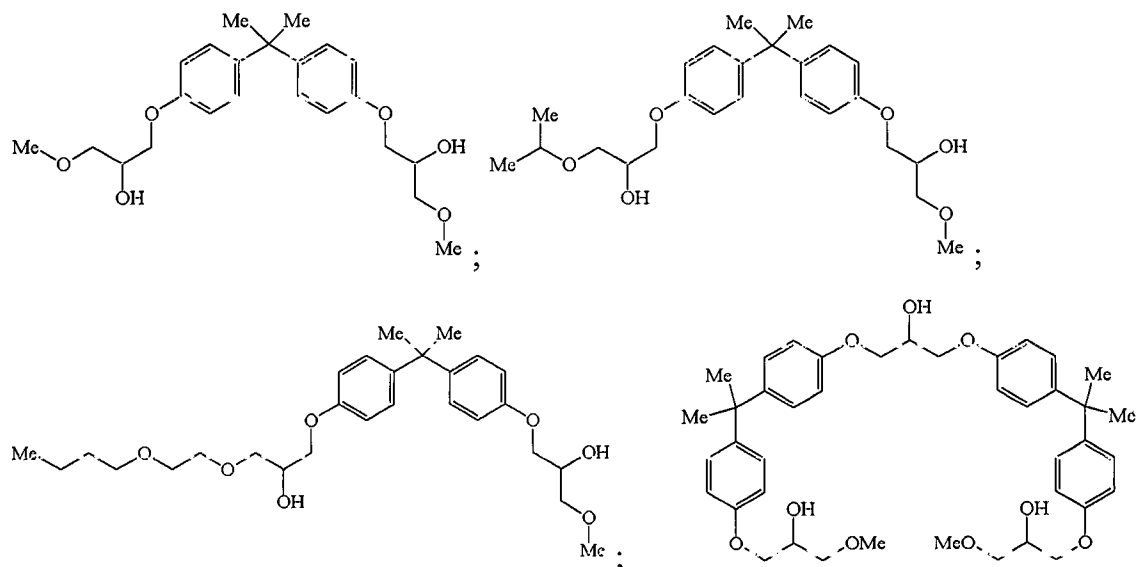
y J''', cuando está presente, es

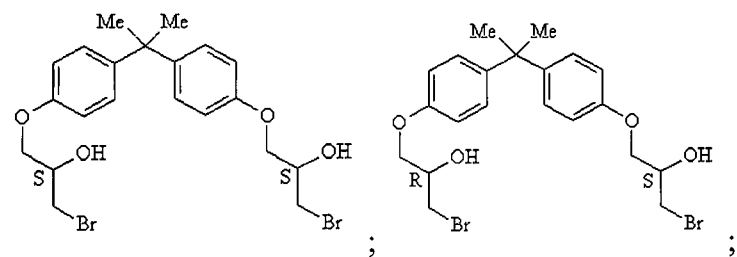
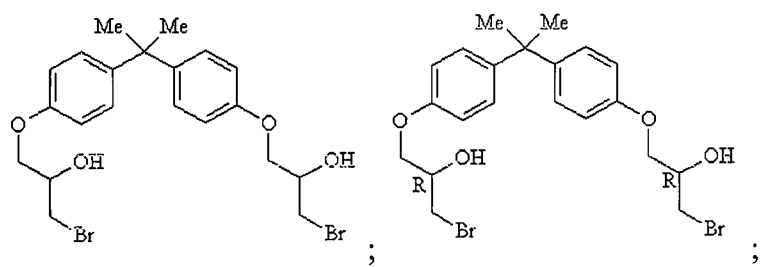
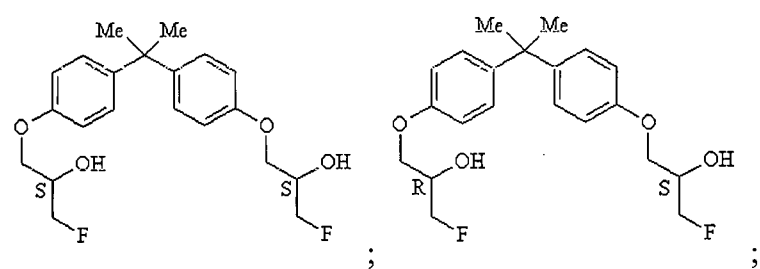
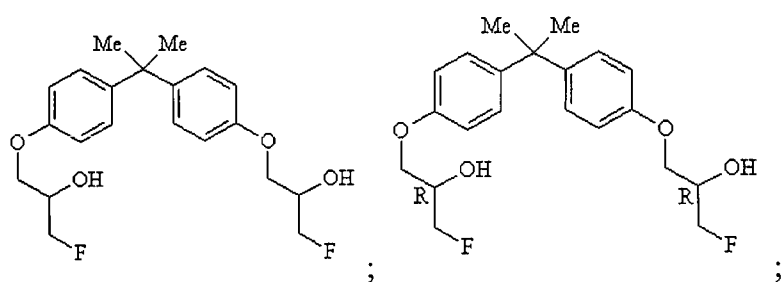
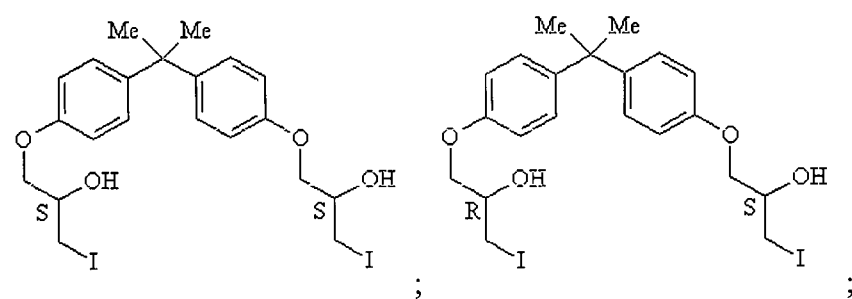
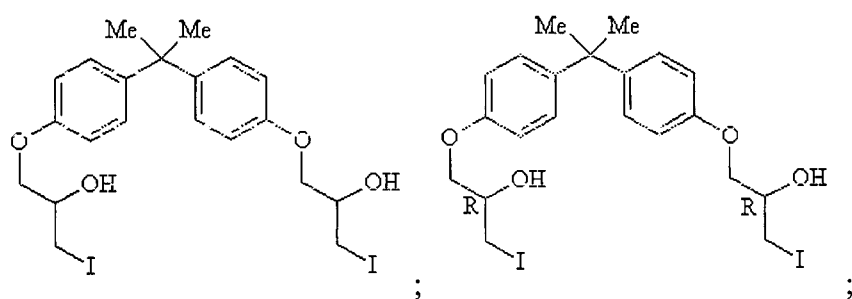
85. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 81 en donde cada J, J', J'' y J''', cuando está presente, es H.

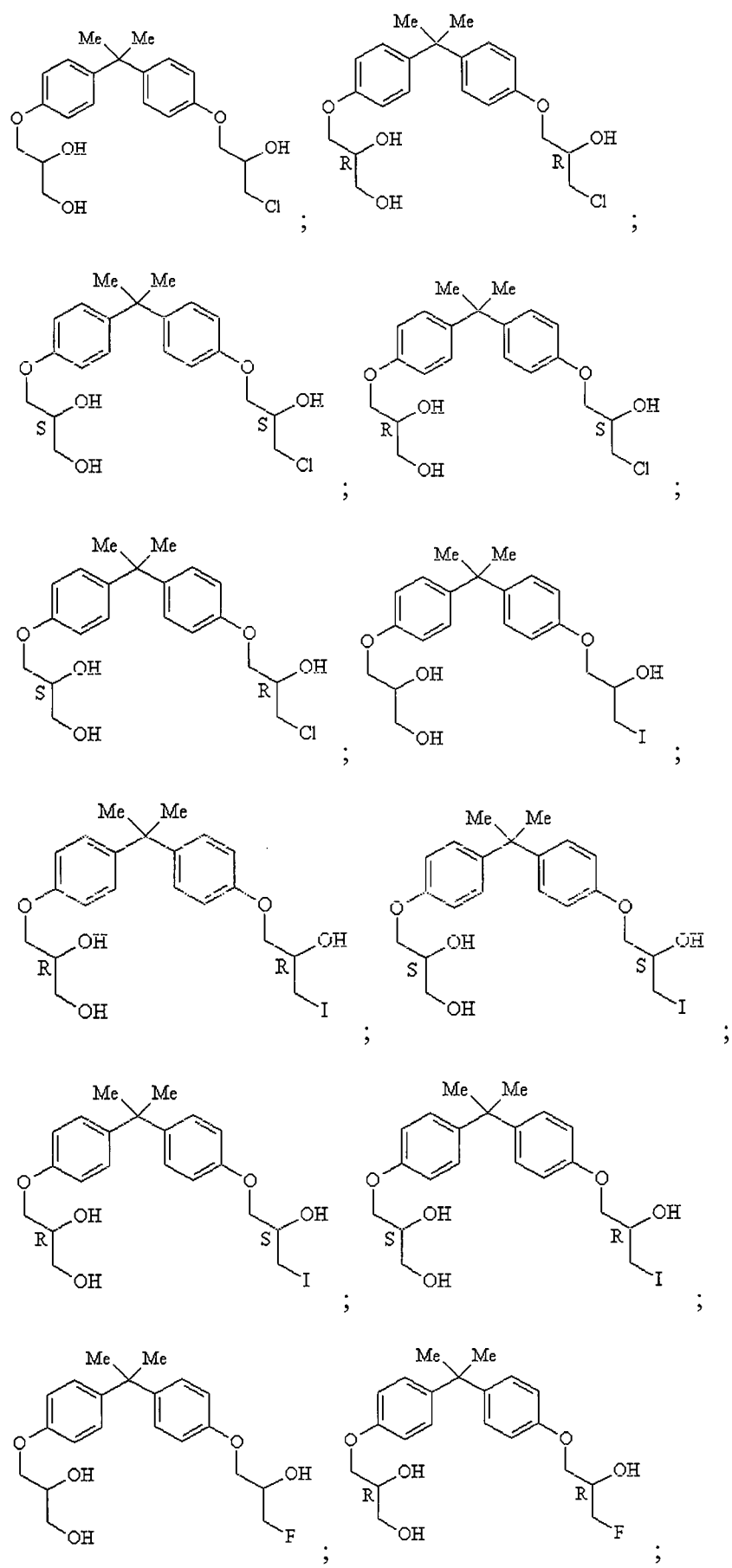
86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 85 en donde cada L, L' y L'', cuando está presente, es independientemente O, NH o N⁺H₂.

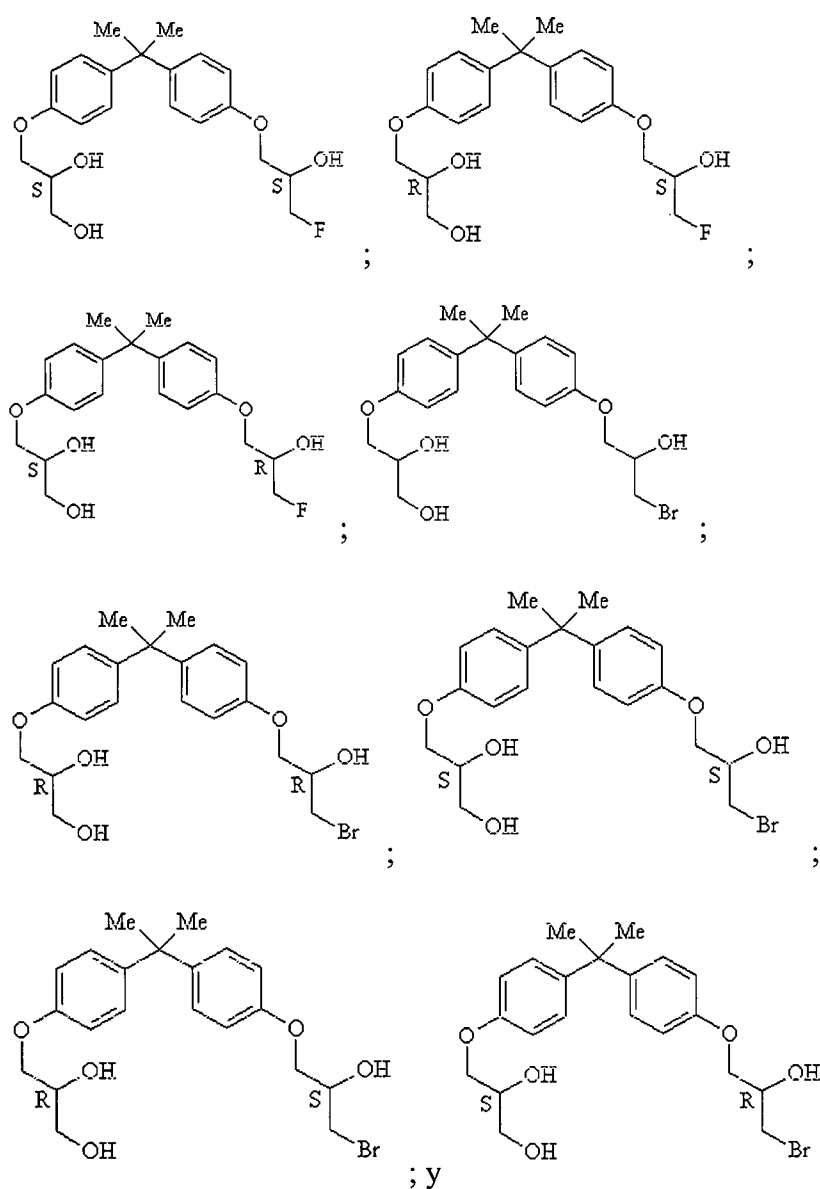
87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 86 en donde cada L, L' y L'', cuando está presente, es O.

88. El método de la reivindicación 63 en donde el compuesto se selecciona de uno o más de los siguientes:







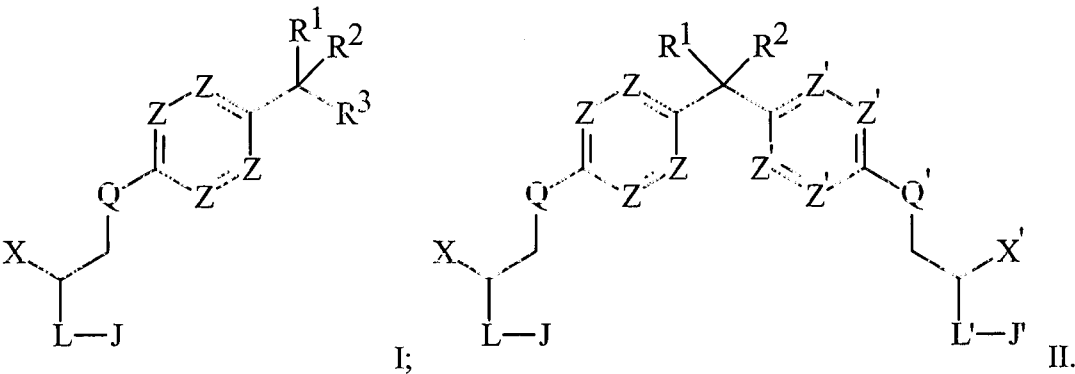


S9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 66 a 88 en donde la indicación es cáncer de próstata.

229

RESUMEN

Esta invención proporciona compuestos que tienen una estructura de Fórmula I o
Fórmula II



También se proporcionan usos de dichos compuestos para el tratamiento de varias indicaciones, incluyendo cáncer de próstata, así como métodos de tratamiento que involucran dichos compuestos.

FIGURA 1

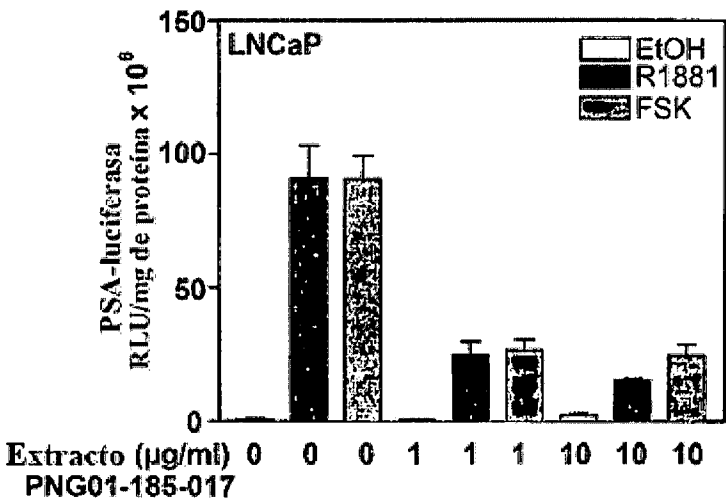


FIGURA 2

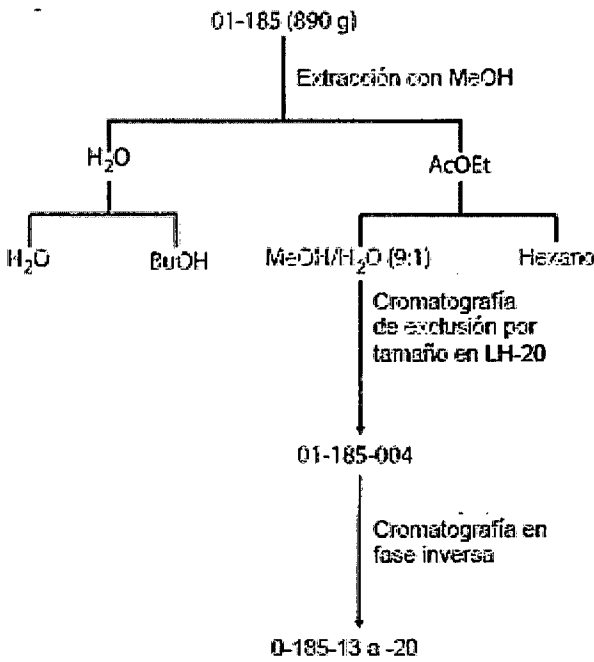


FIGURA 3

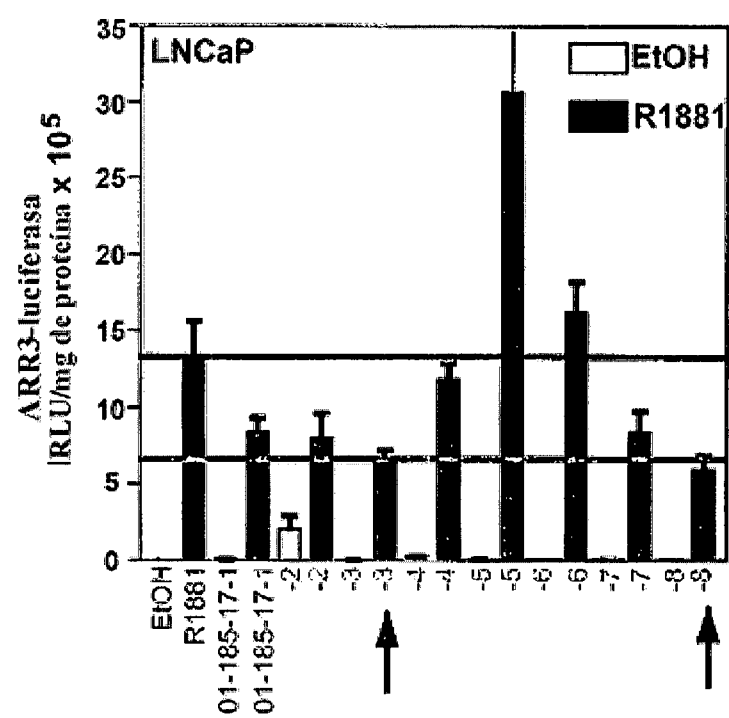


FIGURA 4

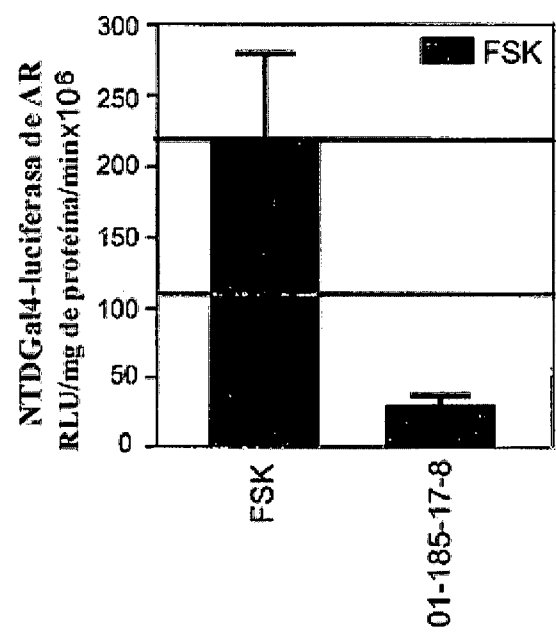


FIGURA 5

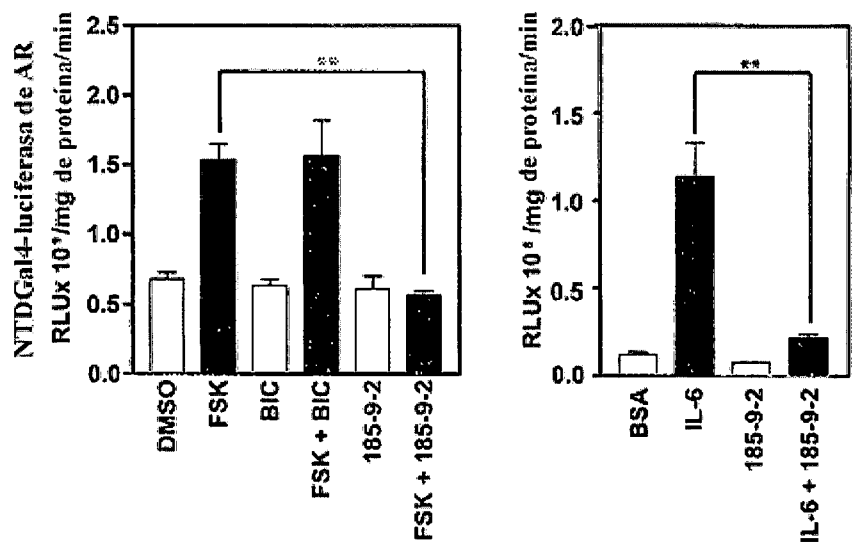


FIGURA 6

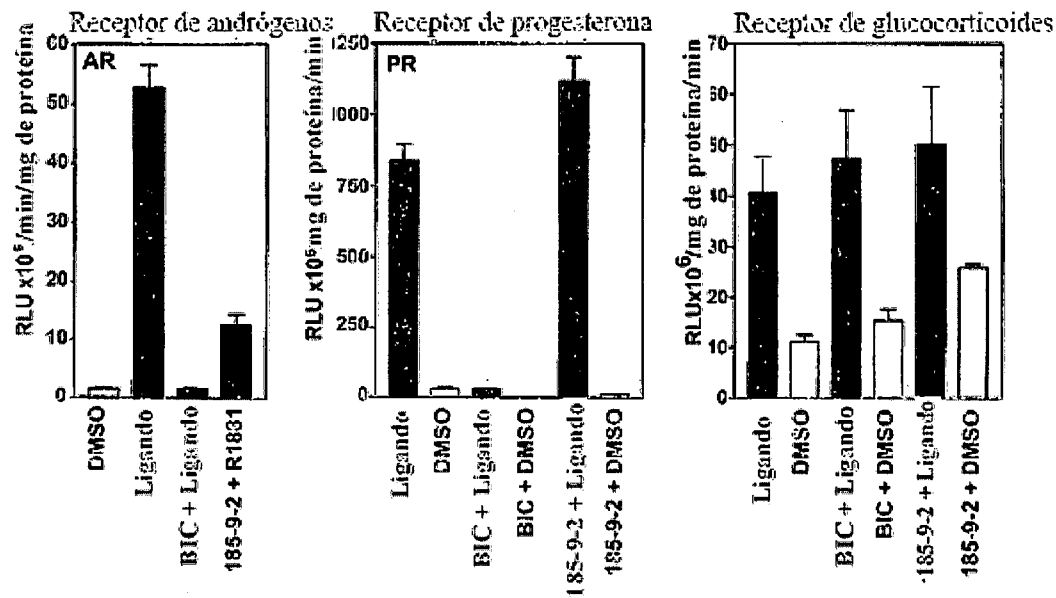


FIGURA 7

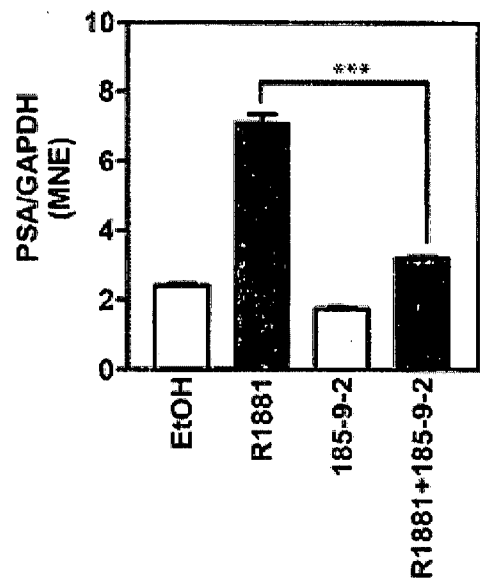


FIGURA 8

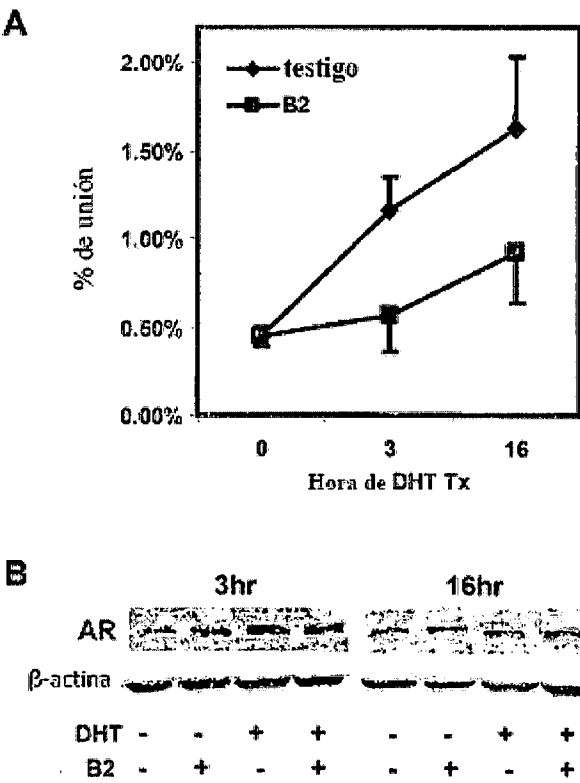


FIGURA 9

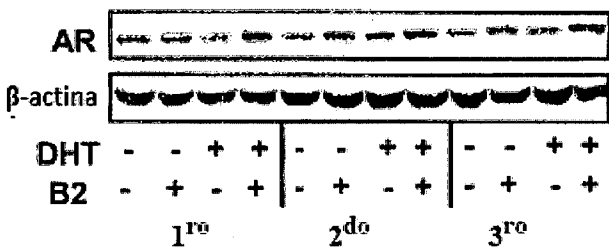


FIGURA 10

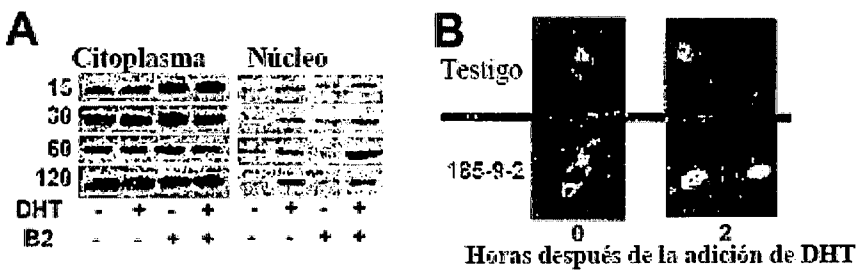


FIGURA 11

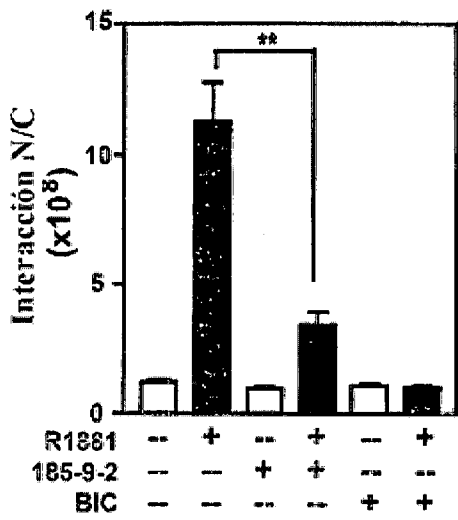


FIGURA 12

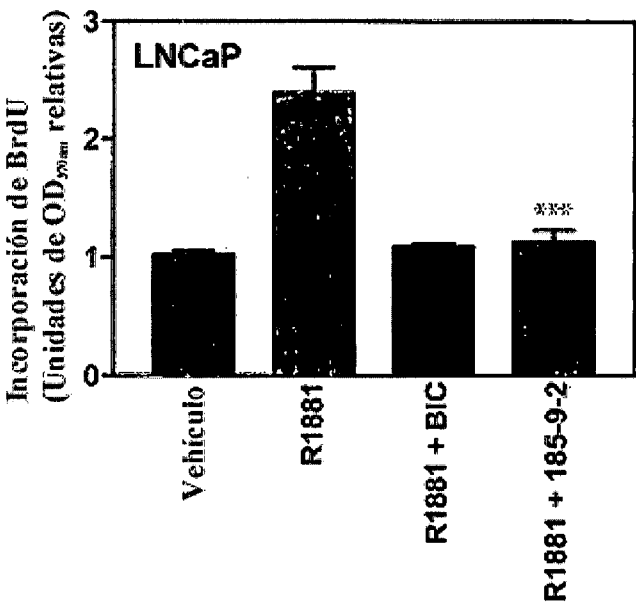


FIGURA 13

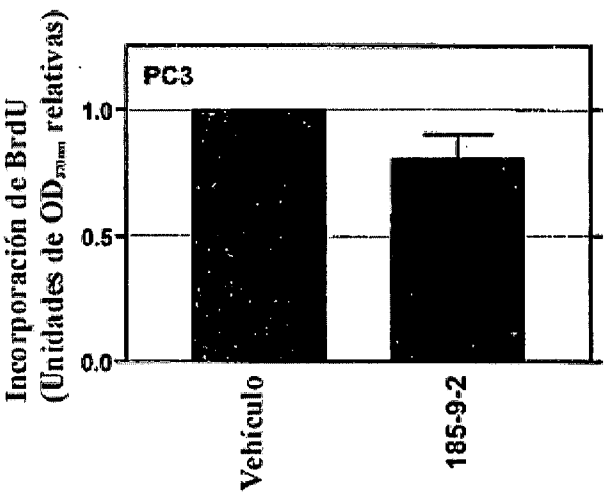


FIGURA 14

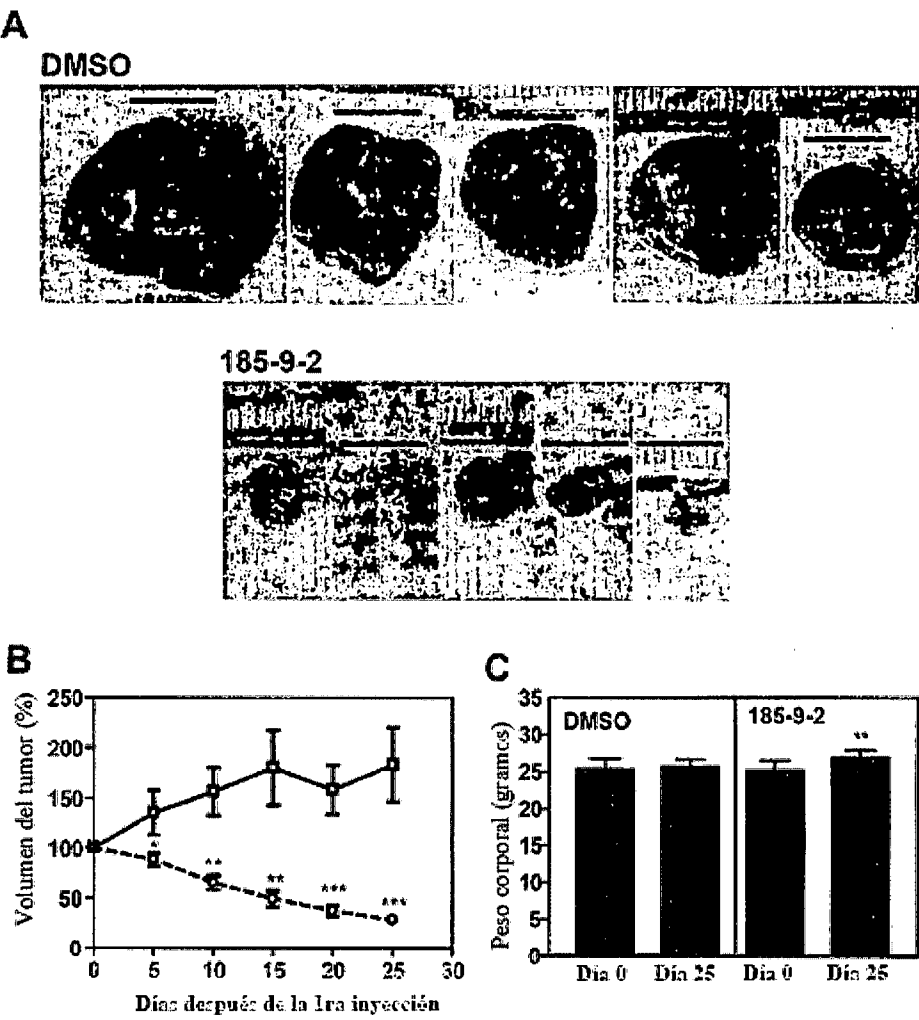


FIGURA 15

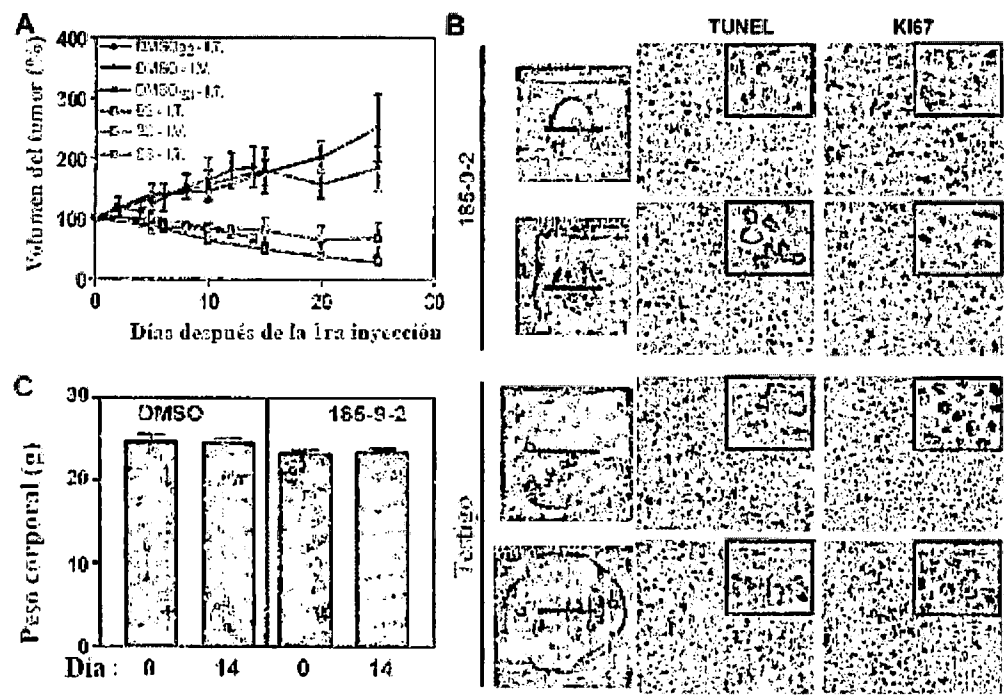


FIGURA 16

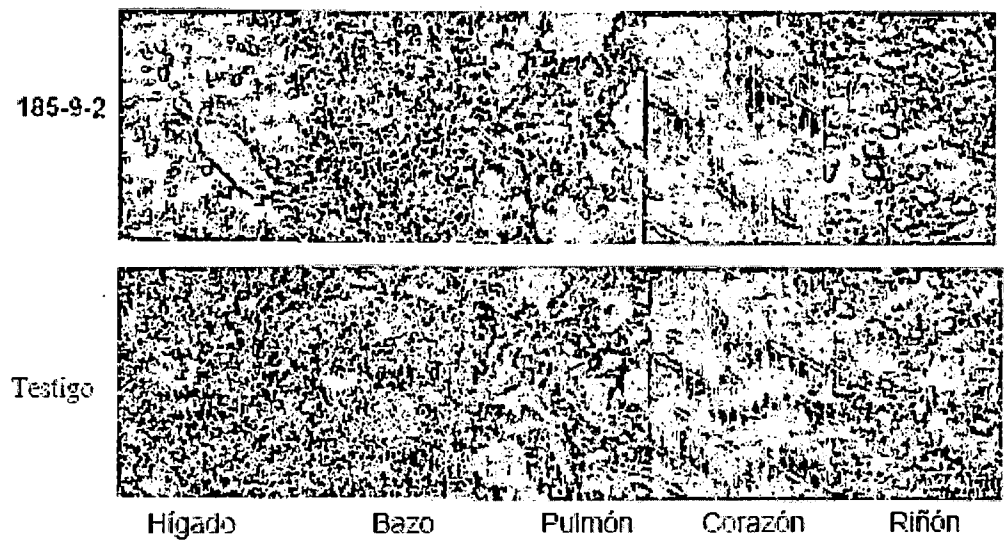


FIGURA 17

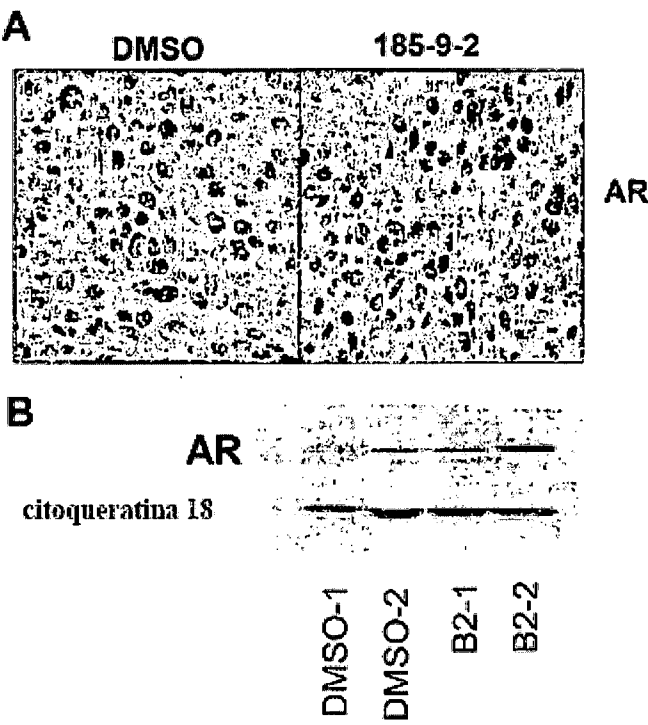


FIGURA 18

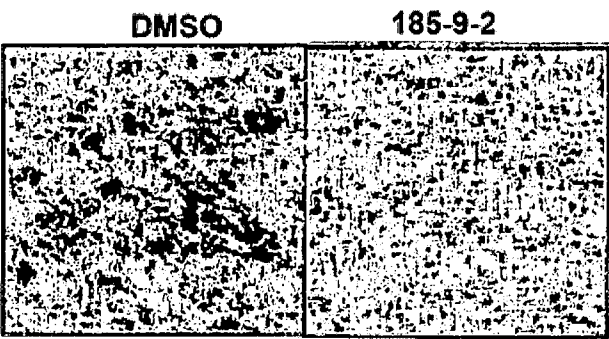


FIGURA 19

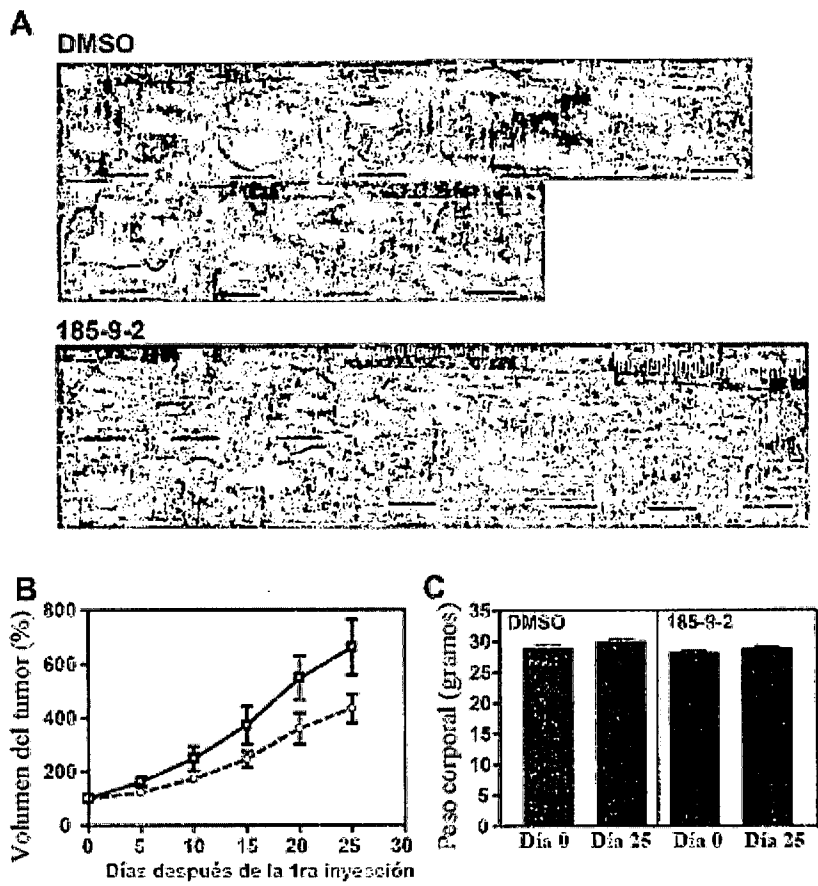
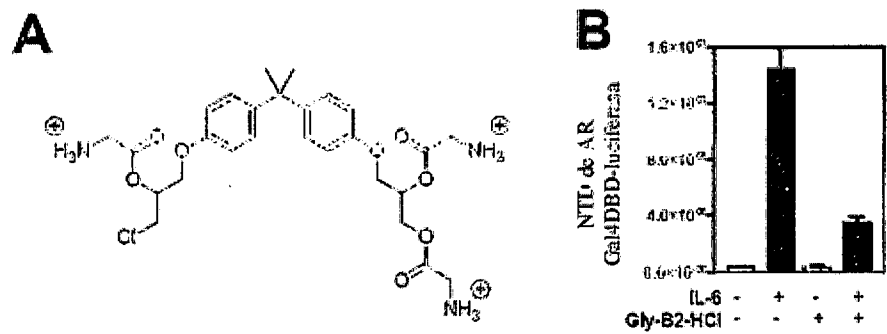


FIGURA 20



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2009/000902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IFC: *C07C 43/295* (2006.01), *A61K 31/09* (2006.01), *A61K 31/225* (2006.01), *A61P 35/00* (2006.01), *A61P 5/28* (2006.01), *C07C 229/06* (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: *C07C 43/295* (2006.01), *A61K 31/09* (2006.01), *A61K 31/225* (2006.01), *A61P 35/00* (2006.01), *A61P 5/28* (2006.01), *C07C 229/06* (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
 ERI, Delphion, Esp@cenet, Web, Scopus, Pubmed, Canadian Patent Database, Google Scholar (BADGE, BADGE derivative, bisphenol A diglycidyl ether, marine sponge extract, androgen receptor, modulator, antagonist, precocious puberty, cancer, prostate, etc.)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT:

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SATOHIK. ET AL. "Study on anti-androgenic effects of bisphenol a diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives using cells stably transfected with human androgen receptor, AR-EcoScreen"	1-18, 22-29, 34-50, 54-57, 60-65, 67-80, 85-88
Y	Food Chem. Toxicol. 2004, Vol. 42, pp. 983-993 ISSN: 0278-6915 The whole document, Fig 1, Table 1, Table 2	30-33, 66, 89
X	SCHAEFER A. ET AL. "Migration from can coatings: Part 3. Synthetic, identification and quantification of migrating epoxy-based substances below 1000 Da"	18, 34-50, 54-57
	Food Addit.Contam. 2004, Vol. 21, No. 4, pp. 390-405 ISSN: 1464-5122 Fig. 1, Table 1	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

[] See patent family annex.

•	Special categories of cited documents .	“T”	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A.”	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
“E”	earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X”	document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“L”	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date or another citation or other special reason (as specified)	“Y”	document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“O”	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
“P”	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	“&”	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 August 2009 (05-02-2009)

Date of mailing of the international search report

1 September 2009 (01-09-2009)

Name and mailing address of the IEA/CA
Canadian Intellectual Property Office
Place du Forage I, C114 - 1st Floor, Box PCT
50 Victoria Street
Gatineau, Quebec K1A 0C9
Facsimile No.: 001-819-953-2476

Authorized officer _____

Alessandra Mezzetti 319-934-6736

241

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2009/000902

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :

1. ☒ Claim Nos. : 63-89
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

 Claims 63-89 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effects or purposes/use of the product defined in claims 57-60.
2. ☒ Claim Nos. : 1-24, 34-56, 62-87
 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :

 The description provides support within the meaning of Article 6 of the PCT for only a limited number of compounds. The above claims are not fully supported and a meaningful search over their whole scope is impossible. Consequently the search has been established for the parts of the application that appear to be clear and supported, namely claims 25-33 and 57-61.
3. ☐ Claim Nos. :
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2009/000902

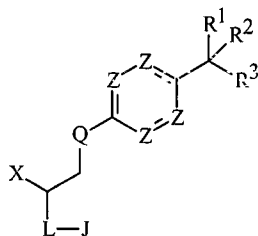
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FEHLEPPG S. ET AL. "Eisphenol A diglycidyl ether induces apoptosis in tumour cells independently of peroxisome proliferator-activated receptor γ , in caspase-dependent and -independent manners" Biochem. J. 2002, Vol. 362, pp. 573-578 ISSN: 1470-8728 the whole document	30-33, 66, 89

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/129,537 02/07/2008 US		(51) Int Cl: C07C 043/295 (71) Solicitante(s) BRITISH COLUMBIA CANCER AGENCY BRANCH Y THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA (72) Inventor(es) MARIANNE D. SADAR Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02/02/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/07/2009 No. de solicitud PCT/CA2009/000902		(87) Publicación internacional Fecha: 07/01/2010 N° publicación: WO 2010/00066 A1	
(54) Titulo: AGENTES TERAPÉUTICOS DERIVADOS DE ÉTER DIGLICÍDICO Y MÉTODOS PARA SU USO			

Reivindicación(es):

1. El uso de un compuesto que tiene una estructura de Fórmula I



en donde

J es H o un resto que se selecciona de la

TABLA 1:

Les Q, S, NH, NG, N^oH₂, o N^oHG;

X es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂.

CCl₄, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OD¹⁰, G, CH₂OG,
CH₂OGOG', GOG', GOG'OG'', CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG₂;

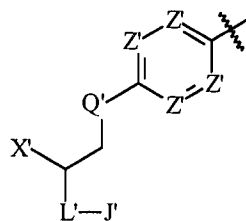
Q es G, Q, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG;

CSG, CSOG o CSO₂G;

R¹ y R² son cada uno independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada G, G' y G'' es independientemente un alquilo C₁-C₁₀ saturado o insaturado, sustituido o insustituido, cíclico aromático o cíclico no aromático, ramificado o no ramificado;

R³ es H, un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado, o



J' es H o un resto que se selecciona de la

TABLA 1:

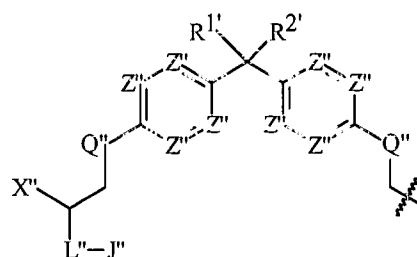
L'es O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG:

cada Z' es independientemente N, CH, CF, CCl,

OBr, Cl, COH, CG, CCG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂, CSG, CSOG o CSO₂G;

Q' es $G, O, CH_2, CHG, CG_2, S, NH$ o NG ;

X' es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OD¹, G, CH₂OG, CH₂OOG¹, GOG¹, GOG¹G¹, CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NH₂¹, CH₂NG₂,
0



R¹ e R² son cada uno independientemente H, o un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado o juntos forman un alquilo C₃-C₁₀ sustituido o insustituido, saturado, cíclico aromático o cíclico no aromático;

cada J'' y J''' es independientemente H ó un resto que se selecciona de la TABLA 1;

L" es O, S, NH, NG, N⁺H₂, o N⁺HG;

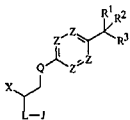
cada "Z" es independientemente N, CH, CF, GCl, GBr, Cl, GOH, GOG, GOG, CNH₂, CNHG, CNG₂, COSO₃H, COPO₃H₂, GSG, GSO₃G o GSO₂G;

Q" es G, O, CH₂, CHG, CG₂, S, NH o NG; y

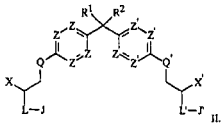
"Y" es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂I, CHI₂, CI₃, CH₂OD¹," G, CH₂OG, CH₂OGOG¹, GOG¹, GOG¹OG¹, CH₂SG, CH₂NH₂, CH₂NHG o CH₂NG;

en donde el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en: oxo, Q¹, COOH, R, OH, OR, F, Cl, Br, I, NH₂, NHR, NR₂, CN, SH, SR, SO₂H, SO₂R, SO₂OR, OSO₂R y NO₂ en donde R es un alquilo C₁-C₁₀ insustituído;

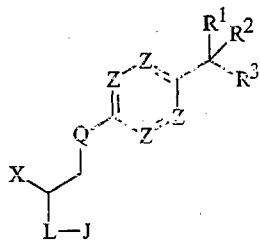
para modular la actividad del receptor de andrógenos (AR).



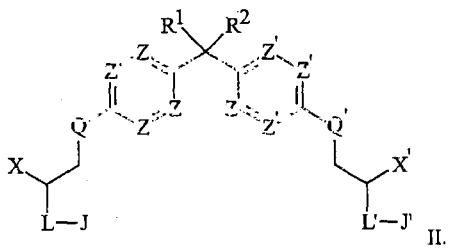
I.



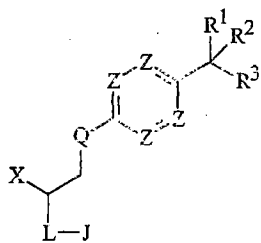
II.



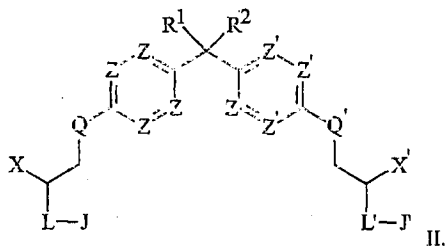
I;



II.



I;



II.

245

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 001734

Bogotá D.C., 11 de 2011 - 16:59:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 560.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391989636	11/01/2011	21.373.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391989640	11/01/2011	34.212.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1.50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

=====

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011677-00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:55:52 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

0010 18037-841-00251

Sede Central: Carrera 12 No. 27 - 00 Pisos 2,4,5 y 16 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Computador: (571) 5879666 Fax: (571) 5870294 Línea: 010960-516165 Call Center: (571) 6513240

Enero 11 de 2011 - 10:59:13

246

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004491

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 360.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745283	17/01/2011	49.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. FENTISTICO	CONCEPTO	VR LINDITARIO	VR CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: ** QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE ***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011677- -00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:55:52 Dep. 2020 DIR. NUEVA SCR
Tra. 11 PATENTE III Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

COLO 18037-841-002-1

247

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004534

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VE. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745283	17/01/2011	49.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. FENITISTICO	CONCEPTO	VL. UNIDITARIO	VL. CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE D	935.000.00	935.000.00
			\$935.000.00

SON: **NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011677- -00000-0000

Fecha: 2011-01-01 11:55:52 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTE III Eva: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

COLO 18037-841-002-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5370000 Fax: (571) 5370201 Línea: 015000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 17 de 2011 - 16:59:40

248

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004535

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VE. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745283	17/01/2011	49.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. PATENTISTICO	CONCEPTO	VL.UNITARIO	VL.CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL AÑOS 17 a 20 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE D	935.000.00	935.000.00
			<u>\$935.000.00</u>

SON: **NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011677- -00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:55:52 Dep. 0020 DIR. NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTE/II Eva: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

C010 18037-841-002-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870254 Línea: 016000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 17 de 2011 - 16:59:40

249

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004542

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VP PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745283	17/01/2011	49.592.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	PENALISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00
				20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011677- -00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:55:52 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

COLO 18037-841-002-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5370000 Fax: (571) 5670264 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 17 de 2011 - 16:59:41

250

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 006526

Bogotá D.C., Enero 25 de 2011 - 08:00:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

MI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VE. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745375	24/01/2011	57.157.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CAUS. FISC. TITULO	CONCEPTO	Vr. AUDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	241.000.00	241.000.00
			\$241.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011677-00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:55:52 Dep. 3020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Evs. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

cd018037-841-002-1

Sede: Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5270000 Fax: (571) 5370203 Línea: 010000-910165 Call Center: (571) 5513240

Enero 25 de 2011 - 08:00:36

251

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 006643

Bogotá D.C., Enero 25 de 2011 - 08:00:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

III 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Id. PAGO	FECHA PAGO	VE PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411745375	24/01/2011	57.157.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CAUS. PATENTISTICO	CONCEPTO	VE UUDITARIO	VE CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
			\$1.000.00
			=====

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011677- -00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:55:52 Dep. 2020 DIF NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE/II Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 251

000018037-841-002-1

Sede Central: Carrera 13 No. 27 - 60 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co E-mail: info@sic.gov.co Correo: (571) 5070000 Fax: (571) 5070261 Línea: 015000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 25 de 2011 - 08:00:40

252



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011677-00000-0000

Fecha: 2011-02-02 11:55:52 Dep: 2020 DIR.NUEVASOR
Tra: 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 251

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA

REFERENCIA	Radicación No.	11 011677
	Solicitud internacional	PCT/CA2009/000902
	Fecha inicio fase nacional	02/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	 06096

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuera persona jurídica.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título I de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 011677


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

08 ABR. 2011