

PCT



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043783- -00000-0000

Fecha: 2011-04-08 16:01:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

TRA 11 PATENTEIYII EVS: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 216

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Q.P

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION PCT

EXPEDIENTE:

11-43783

TITULO: NUEVOS COMPUESTOS DE IMIDAZOLIDINA COMO
MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDROGENOS

CLASIFICACIÓN: C07D 233/60, A61K 31/4166, A61P 35/00, C07D
233/66

SOLICITANTE: GALAPAGOS NV

DOMICILIO: MECHELEN, BELGICA.

APODERADO: MAURICIO PATIÑO BONNET

BOGOTÁ D.C., 8 de abril de 2011

11-04-2011



No. 11-043783- -00000-0000

Fecha: 2011-04-08 16:01:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

Act. 411 PRESENTACION Folios: 216

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA FASE NACIONAL

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

SOLICITANTE

Nombre: GALAPAGOS NV
Dirección: Industriepark Mechelen Noord
Generaal de Wittelaan L11/A3, B-2800
Domicilio: Mechelen, Belgica.
Lugar de Constitución: BELGICA.
Teléfono: Fax:
E - mail:

IDENTIFICACIÓN

☐ C.C. ☐ NIT
☐ C.E. ☐ Otro

Cual _____

Número: _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: MAURICIO PATIÑO BONNET
Dirección: Carrera 9 No. 74-08, Oficina 403
Teléfono: 3268600 Fax: 3268610
E-mail: patmarks@prietocarrizosa.com.co

IDENTIFICACIÓN

☒ C.C. ☐ NIT
☐ C.E. ☐ Otro

Número: 11.342.699 TP: 73.583

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el numero de radicación (del poder). _____

INVENTORES

Nombre: Ver Hoja Anexa de Inventores.
Dirección: Ver Hoja Anexa de Inventores.
Nacionalidad o Domicilio: Ver Hoja Anexa de Inventores.

PCT

Solicitud Internacional No.: PCT/EP2009/061733

Fecha: 10.09.2009

Publicación Internacional No.: WO 2010/029119

Fecha: 18.03.2010

Título: NUEVOS COMPUESTOS DE IMIDAZOLIDINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDROGENOS

Clasificación Internacional: C07D 233/60, A61K 31/4166, A61P 35/00, C07D 233/66

Prioridad

☒ SI ☐ NO

País de Origen

Fecha

Número de Solicitud

US

11.09.2008

61/191,918

GB

09.01.2009

0900333.6

Comprobante de pago No: 11 - 0028274

Fecha: 29 DE MARZO DE 2011

Comprobante de pago No: 11 - 0028275

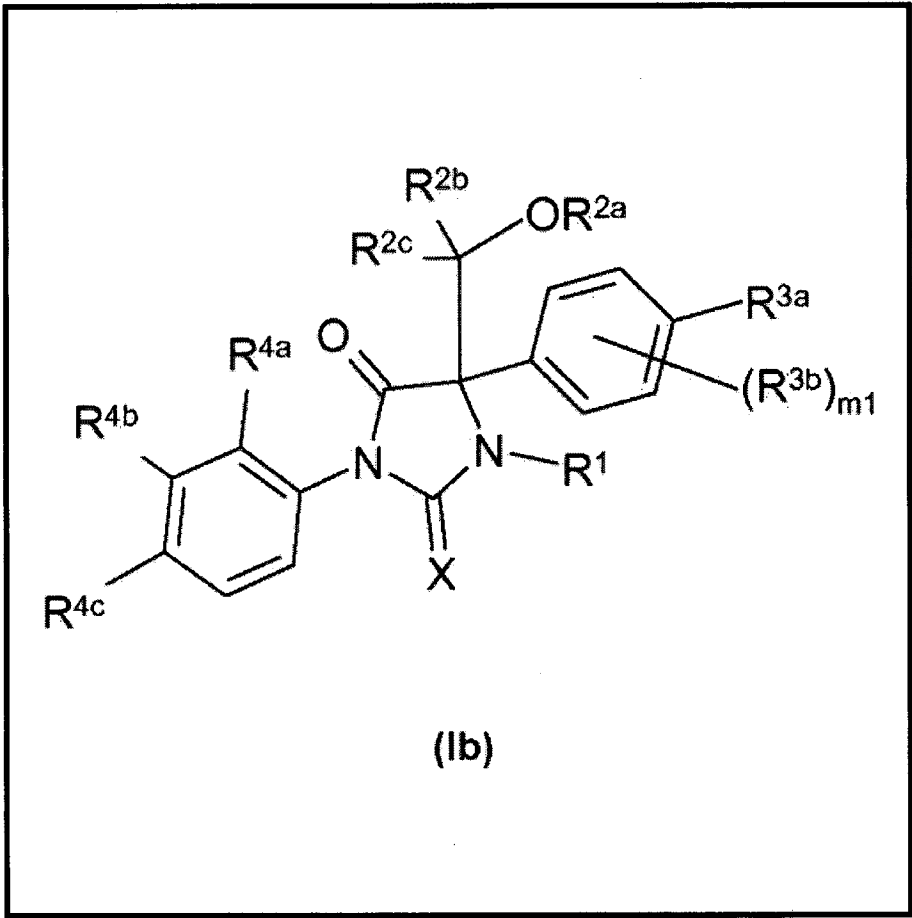
Fecha: 29 DE MARZO DE 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: MAURICIO PATIÑO BONNET

FIRMA:

C.C. 11.342.699 T.P. 73.583

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0028274

Bogotá D.C., Marzo 29 de 2011 - 11:19:09

RECIBIDO DE : PRIETO & CARRIZOSA S.A.

NI 800.240.450

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	419736811	29/03/2011	38.135.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CLIENTE: GALAPAGOS NV

Solicitud de patente Ref. 70882

\$ 571.000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043783-00000-0000

Fecha: 2011-04-08 16:01:07	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 215

Tra. 11 PATENTEIII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 216

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 29 de 2011 - 11:19:15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0028275

Bogotá D.C., Marzo 29 de 2011 - 11:19:09

RECIBIDO DE : PRIETO & CARRIZOSA S.A.

NI 800.240.450

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	419736811	29/03/2011	38.135.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.377.000.00	1.377.000.00
				\$1.377.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N TRESCIENTOS SETENTA Y SIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CLIENTE: GALAPAGOS NV

Por cada reivindicacion adicional Ref. 70882

\$ 1.377.000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043783- -00000-0000

Fecha: 2011-04-08 16:01:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 215
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 216

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 8513240

Marzo 29 de 2011 - 11:19:15

PRIETO & CARRIZOSA
INTELLECTUAL PROPERTY
POWER OF ATTORNEY

The undersigned GRAHAM DIXON, acting on behalf of and representing GALAPAGOS NV, domiciled in _____, hereby appoint(s) **MAURICIO PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI** and/or **MARTÍN CARRIZOSA** domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorneys with the necessary powers:

- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name;
- 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind;
- 3) To intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize them to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, recordals, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Vealín on this 26th day of November of 2008.

T Eline
Gommes

Seen by ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE, Notary public with residence in Mechelen (Belgium), for the certification on declaration(s) of the signature of Graham Dixon affixed

Mechelen, this 27th of 11

2008

PRIETO & CARRIZOSA
PROPIEDAD INTELECTUAL
PODER

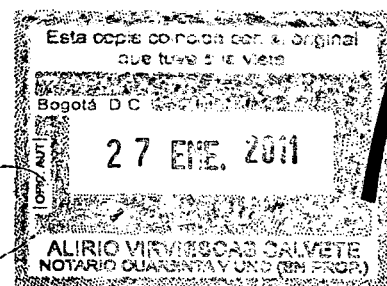
Yo (nosotros) _____, obrando en nombre y representación de _____, con domicilio en _____, nombro(amos) a **MAURICIO PATIÑO, JORGE DI TERLIZZI** y/o **MARTÍN CARRIZOSA** con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente:

- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre y domicilio;
- 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases;
- 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones, inscripción de afectaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.



CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned T Eline Goovaerts certifies: that the preceding signature(s) reading GRAHAM DIXON is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of _____ of GALAPAGOS what he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Belgium in accordance with the Laws of Belgium. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in Mechelen on this 26th day of November of 2008.

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE

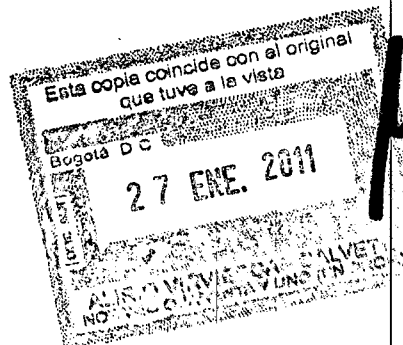
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Goovaerts, Eline
3. Handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. Is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris
Mechelen

Voor echt verklaard

5. Te Brussel
6. Op: 18/12/2008
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805081218171540**
9. Zegel / Stempel:
10. Ondertekening:

Lignier Jean-Paul



VISTO POR LUC WEYTS, NOTARIO PÚBLICO

CON RESIDENCIA EN MECHELEN (BÉLGICA), PARA LA CERTIFICACIÓN DE
LA FIRMA DE GRAHAM DIXON FIJADA EN EL ANTERIOR DOCUMENTO.

MECHELEN, 27 DE NOVIEMBRE DE 2008

HAY UNA APOSTILLA DE BÉLGICA

FIRMADA POR GOOVAERTS, ELINE, NOTARIO DE MECHELEN

FECHA: 18/12/2008

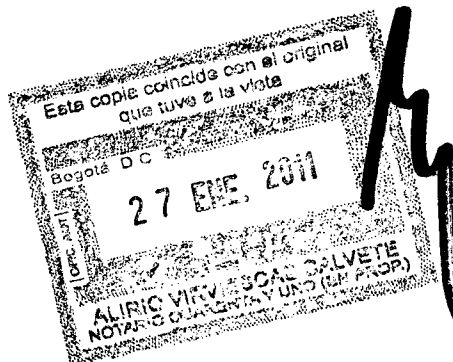
BAJO EL No. 9805081218171540

12460

1/3

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2009 FEB - 3 P 12: 06
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
810868
Clemente Pappele
CUMPLIÓ EN EL
PROCEDIMIENTO DE SEÑAL
ASIGNACIONES INDICADAS



Resolución
6694/78
Minjusticia

HOJA DE INVENTORES

1. **Nombre:** NIQUE, François
Dirección: 1 bis, Rue du Bac F-94170 Le Perreux Sur Marne Francia
Nacionalidad: Francesa
2. **Nombre:** JAGERSCHMIDT, Catherine
Dirección: Galapagos SASU 102 Avenue Gaston Roussel F-93230 Romainville, Francia.
Nacionalidad: Francesa
3. **Nombre:** BLANQUÉ, Roland
Dirección: Galapagos SASU 102 Avenue Gaston Roussel F-93230 Romainville, Francia.
Nacionalidad: Francesa
4. **Nombre:** LEFRANÇOIS, Jean-Michel
Dirección: Galapagos SASU 102 Avenue Gaston Roussel F-93230 Romainville, Francia.
Nacionalidad: Francesa
5. **Nombre:** PEIXOTO, Christophe
Dirección: Galapagos SASU 102 Avenue Gaston Roussel F-93230 Romainville, Francia.
Nacionalidad: Francesa
6. **Nombre:** DEPREZ, Pierre
Dirección: Galapagos SASU 102 Avenue Gaston Roussel F-93230 Romainville, Francia.
Nacionalidad: Francesa
7. **Nombre:** TRIBALLEAU, Nicolas
Dirección: Galapagos SASU 102 Avenue Gaston Roussel F-93230 Romainville, Francia.
Nacionalidad: Francesa
8. **Nombre:** WIGERINCK, Piet, Tom, Bert, Paul
Dirección: Galapagos NV Generaal De Wittelaan L11/A3 B-2800 Mechelen (BE)
Nacionalidad: Belga
9. **Nombre:** NAMOUR, Florence, Sylvie
Dirección: Galapagos SASU 102 Avenue Gaston Roussel F-93230 Romainville, Francia.
Nacionalidad: Francesa

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 March 2010 (18.03.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/029119 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 233/60 (2006.01) A61K 31/4166 (2006.01)

C07D 233/66 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/061733

(22) International Filing Date:

10 September 2009 (10.09.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/191,918 11 September 2008 (11.09.2008) US

0900333.6 9 January 2009 (09.01.2009) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GALAPAGOS NV [BE/BE]; Industriepark Mechelen Noord, Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): NIQUE, François [FR/FR]; 1 bis, Rue du Bac, F-94170 Le Perreux Sur Marne (FR). JAGERSCHMIDT, Catherine [FR/FR]; Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville (FR). BLANQUÉ, Roland [FR/FR]; Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville (FR). LEFRANÇOIS, Jean-Michel [FR/FR]; Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville (FR). PEIXOTO, Christophe [FR/FR]; Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville (FR). DEPREZ, Pierre [FR/FR]; Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville (FR). TRIBALLEAU, Nicolas [FR/FR]; Gala-

pagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville (FR). WIGERINCK, Piet, Tom, Bert, Paul [BE/BE]; Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen (BE). NAMOUR, Florence, Sylvie [FR/FR]; Galapagos SASU, 102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville (FR).

(74) Agent: NICHOL, Maria; Galapagos NV, Chesterford Reserach Park, Little Chesterford, Saffron Walden Essex CB10 1XL (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, 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, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

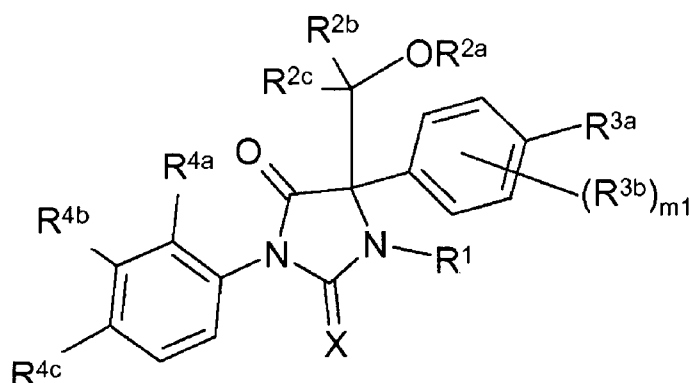
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, 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))

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL IMIDAZOLIDINE COMPOUNDS AS ANDROGEN RECEPTOR MODULATORS

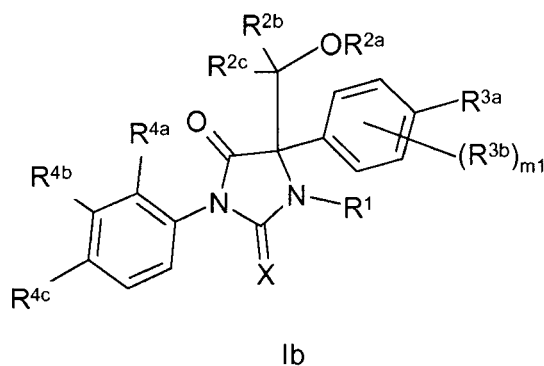


(Ib)

(57) Abstract: Novel compounds are disclosed that have a Formula represented by the following: wherein X, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, and m1 are as described herein. The compounds may be prepared as pharmaceutical compositions, and may be used for the prevention and treatment of a variety of conditions in mammals including humans, including by way of non-limiting example, cachexia, osteoporosis, sarcopenia, a decline in libido and/or sexual dysfunction.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound according to Formula Ib:



wherein

X is O or S;

R¹ is H; or

R¹ is selected from C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, and C₁-C₆ acyl; each of which may optionally be substituted with cyano, one or more halo, hydroxyl, or C₁-C₆ alkoxy;

R^{2a} is selected from H, P(O)(OH)₂, and C(O)(CH₂)_{n1}C(O)OH; or

R^{2a} is selected from C₁-C₆ acyl, and C₃-C₆ alkenyl; each of which may optionally be substituted with amino, or carboxy; n₁ is 0, 1, 2, 3, or 4;

each R^{2b} and R^{2c} is independently selected from H, and C₁-C₆ alkyl; or

R^{2b} and R^{2c} may join together to form a C₃-C₇ cycloalkyl;

R^{3a} is H, halo, cyano, or nitro; or

R^{3a} is C₁-C₆ alkyl optionally substituted with halo, cyano, nitro, hydroxyl, or C₁-C₄ alkoxy; or

R^{3a} is amido optionally substituted with C₁-C₆ alkyl;

each R^{3b} is independently halo, cyano, or nitro; or

each R^{3b} is independently C₁-C₆ alkyl optionally substituted with cyano, or halo; or

each R^{3b} is amido optionally substituted with C₁-C₆ alkyl;

each R^{4a}, and R^{4b} is independently H, halo, cyano, carboxy or nitro; or

each R^{4a}, and R^{4b} is selected from C₁-C₆ alkyl, and C₁-C₆ alkoxy; each of which may optionally be substituted by one or more halo, or C₁-C₆ alkoxy; or

R^{4a} and R^{4b} are joined together to form an 5 or 6- membered cycloalkyl, 5 or 6-membered heterocycloalkyl, 5 or 6-membered aryl, or 5 or 6-membered heteroaryl;

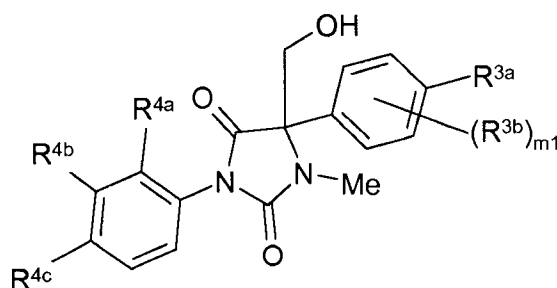
R^{4c} is halo, cyano, or nitro; and

m1 is 0, 1, or 2;

or pharmaceutically acceptable salts, and the solvates of the compounds or the solvates of the pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein X is O.
3. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 or 2 wherein R^{2b} is H.
4. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 or 2 wherein R^{2b} is Me or Et.
5. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-4 wherein R^{2c} is H or C₁-C₆ alkyl.
6. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 5 wherein R^{2c} is H, Me or Et.
7. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 or 2, wherein R^{2b} and R^{2c} are joined together to form a cyclopropyl, or cyclobutyl ring.
8. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 or 2, wherein each of R^{2b} and R^{2c} are H.
9. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-8 wherein R^{2a} is H, P(O)(OH)₂, or C₁-C₆ acyl.
10. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-8 wherein R^{2a} is C₃-C₆ alkenyl.
11. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 10 wherein R^{2a} is CH₂-CH=CH₂.
12. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 9 wherein R^{2a} is H.
13. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 9 wherein R^{2a} is P(O)(OH)₂.
14. A pharmaceutically acceptable salt according to any one of claims 1-8 wherein R^{2a} is P(O)(OH)₂ and the salt is a mono or bis salt thereof.
15. A pharmaceutically acceptable salt according to claim 14, wherein R^{2a} is P(O)(ONa)₂.
16. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-8 wherein R^{2a} is C(O)(CH₂)_{n1}C(O)OH; and n1 is 0, 1, 2, or 3.
17. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 16 wherein R^{2a} is C(O)-CH₂CH₂-C(O)OH.
18. A pharmaceutically acceptable salt according to claim 17 wherein R^{2a} is a pharmaceutically acceptable salt of C(O)-CH₂CH₂-C(O)OH.

19. A pharmaceutically acceptable salt according to claim 18 wherein R^{2a} is $C(O)-CH_2CH_2-C(O)ONa$.
20. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-8 wherein R^{2a} is $C(O)-CH(iPr)NH_2$.
21. A pharmaceutically acceptable salt according to claim 20; wherein R^{2a} is a pharmaceutically acceptable salt of $C(O)-CH(iPr)NH_2$.
22. A pharmaceutically acceptable salt according to claim 21 wherein R^{2a} is $C(O)-CH(iPr)NH_3Cl$.
23. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-22 wherein R^1 is H.
24. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-22 wherein R^1 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted with halo, cyano or hydroxy.
25. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 24 wherein R^1 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted with cyano.
26. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-22 wherein R^1 is C_3-C_6 alkynyl.
27. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 26 wherein R^1 is $-CH_2-C\equiv CH$.
28. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 24 or 25; wherein R^1 is Me, Et, i-Pr, or n-Pr.
29. A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 24 or 25 wherein R^1 is Me.
30. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein the compound is according to Formula II

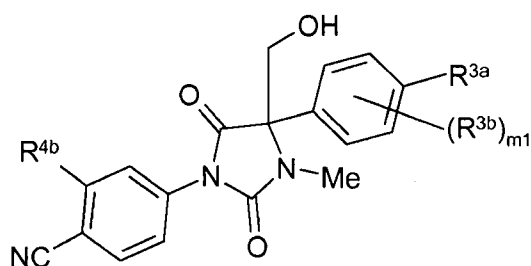


II

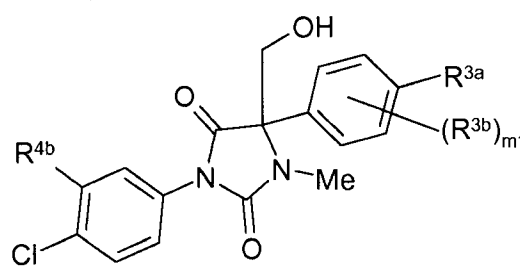
wherein R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , and $m1$ are as in claim 1.

31. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-30, wherein R^{4c} is cyano, halo or nitro.
32. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 31, wherein R^{4c} is cyano.

33. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-32, wherein R^{4b} is H, halo, cyano, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 haloalkyl.
34. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 33, wherein R^{4b} is Cl, F, CN or CF_3 .
35. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 34, wherein R^{4b} is CF_3 .
36. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-35, wherein R^{4a} is H, halo, cyano, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 haloalkyl.
37. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 36 wherein R^{4a} is Cl or F.
38. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 36, wherein R^{4a} is H.
39. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein the compound is according to Formulae IIIa or IIIb:



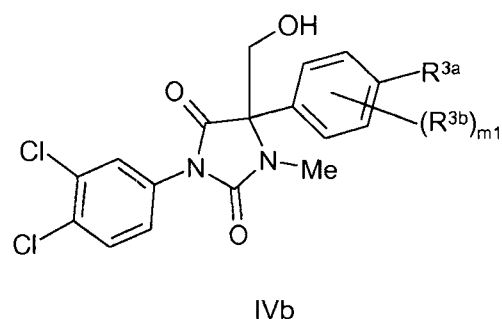
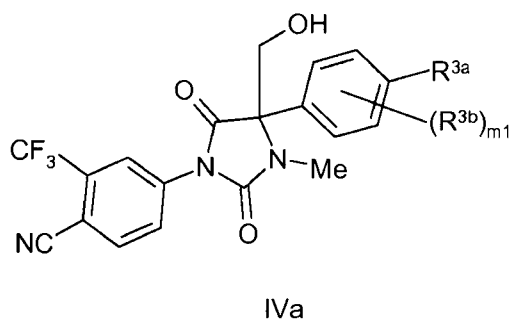
IIIa



IIIb

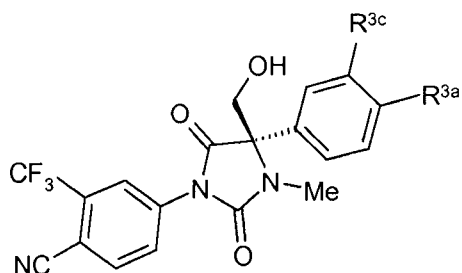
wherein R^{3a} , R^{3b} , R^{4b} , and $m1$ are as in claim 1.

40. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 39, wherein R^{4b} is H, halo, cyano, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 haloalkyl.
41. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 40, wherein R^{4b} is Cl, F, CN or CF_3 .
42. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 41, wherein R^{4b} is CF_3 .
43. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein the compound is according to Formulae IVa or IVb:

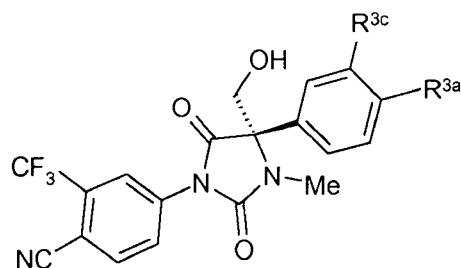


wherein R^{3a} , R^{3b} , and $m1$ are as in claim 1.

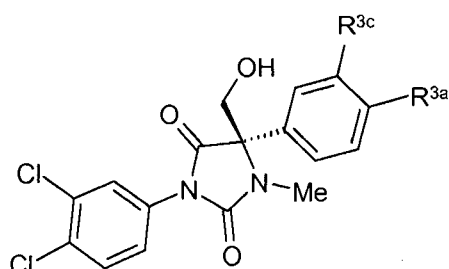
44. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-43, wherein R^{3a} is H, halo, cyano, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 haloalkyl.
45. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 44, wherein R^{3a} is H, Me, Cl, F, CN or CF_3 .
46. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-45, wherein $m1$ is 1 or 2.
47. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-46, wherein R^{3b} is halo, cyano, C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 haloalkyl.
48. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 47, wherein R^{3b} is Me, Cl, F, CN or CF_3 .
49. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-45, wherein $m1$ is 0.
50. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein the compound is according to Formulae Va, Vb, Vc or Vd:



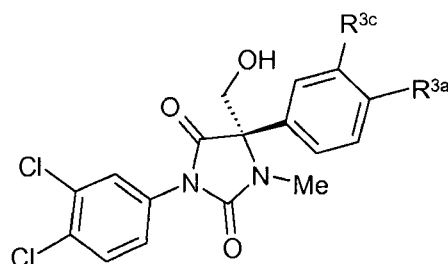
Va



Vb



Vc



Vd

and wherein R^{3a} is as in claim 1; and

R^{3c} is H, halo, cyano, or nitro; or

R^{3c} is C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with cyano, or halo; or

R^{3c} is amido optionally substituted with C_1 - C_6 alkyl.

51. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claims 50, wherein R^{3a} is H, halo, or cyano; and R^{3c} is H.
52. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 51, wherein R^{3a} is H, CN, Cl, or F and R^{3c} is H.
53. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 50, wherein R^{3a} is H; and R^{3c} is H, halo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, or cyano.
54. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 53, wherein R^{3a} is H; and R^{3c} is CN, Cl, F, Me or CF_3 .
55. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 50, wherein each R^{3a} and R^{3c} is H.
56. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, wherein the compound is selected from:
4-[2,5-Dioxo-4-(hydroxymethyl)-3-methyl-4-phenylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;

4-[2,5-Dioxo-4-(1-hydroxypropyl)-3-methyl-4-phenylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[2,5-Dioxo-4-(1-hydroxyethyl)-3-methyl-4-phenylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorophenyl)-4-(hydroxymethyl)-3-methylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[4-(4-Chlorophenyl)-2,5-dioxo-4-hydroxymethyl-3-methyl-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorophenyl)-4-hydroxymethyl-3-(2-propynyl)imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[4-(3-Chlorophenyl)-2,5-dioxo-4-hydroxymethyl-3-methyl-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 (S)- 4-[2,5-Dioxo-4-(hydroxymethyl)-3-methyl-4-phenylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 (R)- 4-[2,5-Dioxo-4-(hydroxymethyl)-3-methyl-4-phenylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[2,5-Dioxo-3-ethyl-4-(hydroxymethyl)-4-phenylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[4-(4-Cyanophenyl)-2,5-dioxo-4-hydroxymethyl-3-methylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[4-(3-Cyanophenyl)-2,5-dioxo-4-hydroxymethyl-3-methylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[2,5-Dioxo-4-hydroxymethyl-3-methyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4-hydroxymethyl-3-methyl-4-phenylimidazolidine-2,5-dione
 4-[2,5-Dioxo-4-(hydroxymethyl)-3-(1-methylethyl)-4-phenylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[3-Cyanomethyl-2,5-dioxo-4-(hydroxymethyl)-4-phenylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[2,5-Dioxo-4-(hydroxymethyl)-4-phenyl-3-(1-propynyl)imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[2,5-Dioxo-4-hydroxymethyl-4-phenylimidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 4-[2,5-Dioxo-4-hydroxymethyl-3-methyl-4-(3-methylphenyl)imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;

4-[4-(2-Chlorophenyl)-2,5-dioxo-4-hydroxymethyl-3-methyl-imidazolidin-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile;
 [1-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-2,5-dioxo-3-methyl-4-phenylimidazolidin-4-yl]methyl dihydrogen phosphate;
 (2S)-1-[1-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-2,5-dioxo-3-methyl-4-phenylimidazolidin-4-yl]methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-aminium chloride;
 4-[1-(4-Cyano-3-trifluoromethylphenyl)-2,5-dioxo-3-methyl-4-phenylimidazolidin-4-yl]methoxy-4-oxobutanoic acid;
 (S)-(1-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-methyl-2,5-dioxo-4-phenylimidazolidin-4-yl)methyl dihydrogen phosphate;
 (S)-4-((1-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-methyl-2,5-dioxo-4-phenylimidazolidin-4-yl)methoxy)-4-oxobutanoic acid;
 (S)-((S)-1-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-methyl-2,5-dioxo-4-phenylimidazolidin-4-yl)methyl-3-methylbutanoate-2-ammonium chloride;
 4-[2,5-Dioxo-4-hydroxymethyl-3-methyl-4-phenylimidazolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile;
 and
 (S)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-4-hydroxymethyl-3-methyl-4-phenylimidazolidine-2,5-dione.

57. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 56.
58. A compound or pharmaceutically acceptable salt according to any one of claims 1 to 56 for use in medicine.
59. A compound or pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 56 for the treatment or prophylaxis of a condition characterized by decreased activity of the androgen receptor.
60. An agonist or mixed agonist/antagonist compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 56 for use in treatment or prophylaxis of cachexia, osteoporosis, sarcopenia, a decline in libido and/or sexual dysfunction.
61. An antagonist or mixed agonist/antagonist compound or pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 56 for use in treatment or prophylaxis of androgen dependant tumors, such as prostate cancer or hyperplasia.

International application No
PCT/EP2009/061733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D233/60 C07D233/66 A61K31/4166 A61P35/00

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)

C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/137874 A (PROSKELIA SAS [FR]; NIQUE FRANCOISE [FR]; ROBIN-JAGERSCHMIDT CATHERINE) 6 December 2007 (2007-12-06) cited in the application See examples 175-176 and 187-192 respectively on pages 79 and 86-89.	1-61
A	WO 97/19064 A (ROUSSEL UCLAF [FR]; CLAUSSNER ANDRE [FR]; GOUBET FRANCOIS [FR]; TEUTSC) 29 May 1997 (1997-05-29) claim 1	1-61

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2009

Date of mailing of the international search report

13/11/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menchaca, Roberto

Information on patent family members				International application No	
				PCT/EP2009/061733	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2007137874	A	06-12-2007	EP	2026799 A2	25-02-2009
WO 9719064	A	29-05-1997	AU	7698496 A	11-06-1997
			EP	0862559 A1	09-09-1998
			FR	2741342 A1	23-05-1997
			JP	2000502053 T	22-02-2000
			US	6087509 A	11-07-2000
			ZA	9609820 A	24-11-1997

**NUEVOS COMPUESTOS DE IMIDAZOLIDINA COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR DE ANDROGENOS**

Antecedentes de la Invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de
imidazolidina que pueden afectar la actividad del receptor de
andrógenos (AR). En un aspecto, un compuesto de la invención
es un antagonista o antagonista parcial, y se utiliza en la
prevención y/o el tratamiento de tumores dependientes de
10 andrógenos y/o todas las afecciones en las cuales la
estimulación del AR puede resultar nociva, tales como acné,
alopecia y/o hirsutismo; o en un aspecto alternativo, un
compuesto de la invención es un modulador selectivo del
receptor de andrógenos (agonista o agonista/antagonista
15 mixto) que se puede usar en el tratamiento de afecciones por
caquexia y trastornos de debilidad muscular (incluyendo,
aunque no a modo de limitación, caquexia inducida por cáncer,
pérdida muscular inducida por VIH, inducida por
glucocorticoides, inducida por inmovilización, inducida por
20 dieta, quemaduras térmicas, insuficiencia renal crónica,
insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar
obstructiva crónica), declinación funcional relacionada con
la edad (incluyendo, aunque no a modo de limitación,
sarcopenia) y/o osteoporosis masculina o femenina. La
25 presente invención también proporciona procesos para la

Ref.:217965

producción de compuestos de la invención, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención y el uso de un compuesto de la invención en la prevención o el tratamiento de los trastornos revelados en la presente.

5 En los hombres, los andrógenos, entre los cuales la testosterona y su metabolito 5α -DHT son los principales representantes endógenos, se asocian con el desarrollo y el mantenimiento de las características masculinas primarias (epidídimo, vaso deferente, próstata, genitales externos) y
10 las características masculinas secundarias (desarrollo de vello, musculatura de la laringe, distribución de tejido graso, conducta y libido). Asimismo, contribuyen al desarrollo muscular y óseo, y también actúan sobre la hematopoyesis, el sistema nervioso central y la función
15 sexual.

 En las mujeres, los andrógenos se han relacionada, entre otras cosas, con el desarrollo y el mantenimiento del tejido óseo y la libido.

 La progresiva reducción en los niveles de andrógenos
20 circulantes en los hombres de edad avanzada (PADAM - declinación androgénica parcial en hombres de edad avanzada) contribuye a una cantidad específica de manifestaciones clínicas, que incluyen osteoporosis, pérdida de masa y fortaleza muscular, disminución de la libido y disfunción
25 sexual, anemia y cambios en la cognición, cambios de estado

de ánimo, depresión (véase un análisis en: Kaufman JM y Vermeulen A., 2005, *The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications*, Endocr. Rev. 26:833-76). Sin embargo, la seguridad clínica de la
5 terapia androgénica para las enfermedades cardiovasculares y prostáticas es incierta. Por lo tanto, no se recomienda la suplementación con andrógenos para hombres de edad avanzada sanos (Liu PY et al. 2004, Clinical Review, 171: *The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older*
10 *men: future research and current practice recommendations*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89:4789-96).

Un síndrome asociado con la reducción de los niveles de andrógenos circulantes (ADIF - declinación androgénica en mujeres) también se ha descrito en las mujeres. Puede tener
15 diversas causas, que incluyen la edad avanzada, la quimioterapia y la infección con el virus del SIDA. Los síntomas asociados incluyen: osteoporosis/osteopenia, sarcopenia y debilidad muscular, disminución de la libido, disfunción sexual, cambios en la cognición, cambios en el
20 estado de ánimo y depresión. También se han descrito casos de endometriosis y mayor riesgo de cáncer de mama, útero y ovario (Davison SL y Davis SR 2003 *Androgens in women*. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 85:363-366). La administración de altas dosis de andrógenos a mujeres puede conducir a la
25 aparición de signos de masculinización, cambios en el estado

de ánimo y acné. Estos riesgos se deben tener en cuenta cuando se administran andrógenos a mujeres.

Las limitaciones en el uso de agonistas o antagonistas de los receptores de andrógenos esteroides se vuelven obvias, ya que éstos están llenos de efectos indeseables debido a su metabolización en otras hormonas sexuales y esteroides, los cuales a su vez inducen efectos indeseables.

Por lo tanto, se están investigando alternativas no esteroides, las cuales son particularmente deseadas porque permiten mantener los efectos beneficiosos de la testosterona en órganos específicos (tejido óseo y muscular) y en la libido, y tienen menos probabilidad de causar efectos secundarios en tejidos específicos, tales como la próstata en los hombres y el útero en las mujeres, ya que no interferirían con el sistema hormonal. Representan una alternativa más segura respecto de las terapias convencionales en cualquier patología vinculada con un déficit de andrógenos, lo cual incluye osteoporosis o sarcopenia, y disminución de la libido asociada con los síntomas de tipo PADAM y ADIF. También se pueden usar en el tratamiento de la caquexia inducida por enfermedades específicas, tales como cáncer o SIDA, o en el tratamiento de la pérdida muscular inducida por el tratamiento prolongado con glucocorticoides. Más aún, se pueden utilizar en el tratamiento de tumores dependientes de andrógenos, tales como

cáncer de próstata, o hiperplasia, en donde el crecimiento en un estadio temprano generalmente se puede regular administrando anti-andrógenos esteroides.

Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM - moduladores selectivos del receptor de andrógenos) de estructura no esteroide son moléculas que actúan como ligandos del receptor de andrógenos (AR) con un grado de especificidad tisular.

La importancia del AR como objetivo de investigación es considerable en muchas áreas del descubrimiento y la terapia farmacológica. Se sugiere que los compuestos de la invención revelados en la presente tienen dos modos de acción principales:

- Como antagonistas (totales o parciales), los inhibidores del AR se pueden emplear en oncología, y pueden ser particularmente útiles en el tratamiento del cáncer de próstata dependiente de andrógenos. También se pueden utilizar para anticoncepción masculina e hiperplasia benigna de próstata, cáncer de ovario y mama (para un análisis comparativo, véase Mohler et al., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1565-1585).

- Como agonistas (totales o parciales, incluidos agonistas/antagonistas mixtos), pueden ser particularmente útiles para trastornos metabólicos y

endocrinos, en especial enfermedades y afecciones de caquexia relacionadas con la edad. Además, debido a su presencia en células óseas, los SARM se pueden usar ventajosamente en el desarrollo y el mantenimiento del esqueleto.

5 Desafortunadamente, los andrógenos disponibles en la actualidad aún adolecen de efectos colaterales (tales como ginecomastia o sensibilidad en las mamas) debido a la baja selectividad de tejidos, por lo que sería muy deseable contar con SARM potentes con menos efectos colaterales.

10 El documento EP-A-0966447 revela varios compuestos de imidazolidina útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias y afecciones mediadas por células inmunitarias, los cuales actúan inhibiendo la interacción de las moléculas de adhesión celular. Aunque los compuestos revelados en el documento son similares a los
15 de la presente invención en algunos aspectos, no se revela ningún compuesto que entre dentro del alcance de la presente invención.

El documento EP-A-0572191 revela ciertas imidazolidinas sustituidas con un grupo iodopropargilo, útiles como agentes antimicrobianos.

20 El documento WO 2007/137874 revela compuestos de imidazolidina similares a aquellos de la presente invención pero en donde, en la Fórmula (I), al menos uno de R^{3a} o R^{3b} es OH, SH o un derivado de ellos. Estos compuestos requieren que haya un grupo OH o SH disponible en los compuestos activos a fin de poder unir His-
25 874 al receptor de andrógenos. Estos compuestos muestran una alta

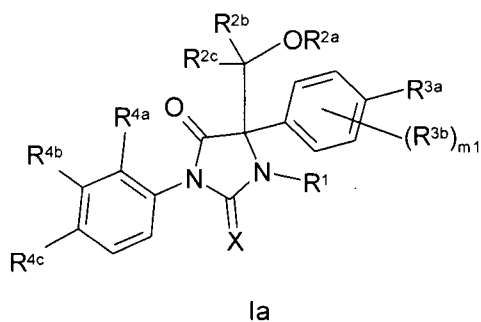
actividad *in vitro* pero desafortunadamente una baja actividad *in vivo*, no modo que no se consideran comercialmente viables.

Sorprendentemente, en la actualidad se ha descubierto que la actividad *in vivo* se puede incrementar sustancialmente eliminando de la posición R³ al grupo fenólico OH o SH levemente ácido, o a derivados que pueden generar este grupo OH o SH.

Sumario de la Invención

Los compuestos de la invención pueden mostrar buena absorción, buena vida media, buena solubilidad, buena biodisponibilidad y buena estabilidad metabólica. En un aspecto particular, un compuesto de la invención exhibe inesperadas y significativas mejoras en las propiedades farmacológicas, en particular una mayor biodisponibilidad.

Por ende, la presente invención proporciona derivados de imidazolidina, y métodos para identificar y diseñar un compuesto de la invención, compuesto que afecta la actividad de los receptores de andrógenos. En particular, la presente invención proporciona un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib a continuación:



20

25

en donde

X es O o S;

R^1 es H; o

5 R^1 se selecciona de alquilo C_1-C_6 ,
cicloalquilo C_3-C_7 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 y
acilo C_1-C_6 ; cada uno de los cuales puede estar
opcionalmente sustituido con ciano, uno o varios
halo, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 no sustituido;

10 R^{2a} se selecciona de H, $S(O_2)OH$, $P(O)(OH)_2$ y
 $C(O)(CH_2)_{n1}C(O)OH$; o

R^{2a} se selecciona de alquilo C_1-C_6 , acilo C_1-C_6 y
alqueno C_3-C_6 ; cada uno de los cuales puede estar
opcionalmente sustituido con arilo, amino o
carboxi; $n1$ es 0, 1, 2, 3 ó 4;

15 cada R^{2b} y R^{2c} se selecciona independientemente de
H y alquilo C_1-C_6 ; o

R^{2b} y R^{2c} se pueden unir para formar un
cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^{3a} es H, halo, ciano o nitro; o

20 R^{3a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido
con halo, ciano, nitro, hidroxilo o alcoxi C_1-C_4 ; o

R^{3a} es amido opcionalmente sustituido con
alquilo C_1-C_6 ;

25 cada R^{3b} es independientemente halo, ciano o
nitro; o

cada R^{3b} es independientemente alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con ciano o halo; o

cada R^{3b} es amido opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₆;

5 cada R^{4a} y R^{4b} es independientemente H, halo, ciano, carboxi o nitro; o

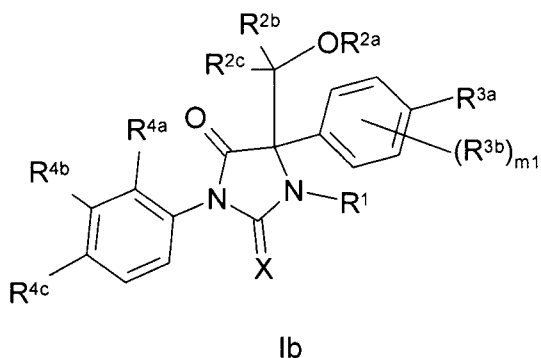
cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona de alquiloC₁-C₆, y alcoxiC₁-C₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios halo o alcoxiC₁-C₆;

10 o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, arilo de 5 ó 6 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

15 R^{4c} es halo, ciano o nitro; y

m_1 es 0, 1 ó 2.

En una modalidad adicional, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Ib:



25 en donde

X es O o S;

R^1 es H; o

R^1 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 y acilo C_1-C_6 ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con ciano, uno o varios halo, hidroxilo, o alcoxi C_1-C_6 no sustituido;

R^{2a} se selecciona de H, $P(O)(OH)_2$ y $C(O)(CH_2)_{n1}C(O)OH$; o

R^{2a} se selecciona de acilo C_1-C_6 y alqueno C_3-C_6 ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con amino o carboxi; $n1$ es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R^{2b} y R^{2c} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ; o

R^{2b} y R^{2c} se pueden unir para formar un cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^{3a} es H, halo, ciano o nitro; o

R^{3a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, ciano, nitro, hidroxilo o alcoxi C_1-C_4 ; o

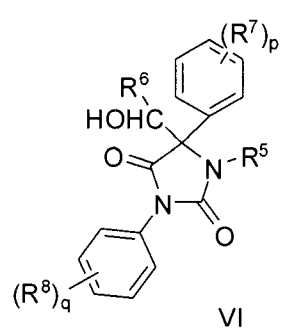
R^{3a} es amido opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 ;

cada R^{3b} es independientemente halo, ciano o nitro; o

cada R^{3b} es independientemente alquilo C_1-

C₆ opcionalmente sustituido con ciano o halo; o
cada R^{3b} es amido opcionalmente sustituido
con alquiloC₁-C₆;
cada R^{4a} y R^{4b} es independientemente H, halo,
5 ciano, carboxi o nitro; o
cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona de alquiloC₁-C₆ y
alcoxiC₁-C₆; cada uno de los cuales puede estar
opcionalmente sustituido por uno o varios halo o
alcoxiC₁-C₆;
10 o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un cicloalquilo de
5 ó 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros,
arilo de 5 ó 6 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6
miembros;
R^{4c} es halo, ciano o nitro; y
15 m1 es 0, 1 ó 2.

En una modalidad adicional, un compuesto de la
invención está de acuerdo con la Fórmula (VI):



en donde:

R^5 es H, alquiloC₁₋₆, alquenciloC₂₋₆, alquenciloC₂₋₆ o alquiloC₁₋₄ sustituido con un grupo ciano o uno o varios grupos halo;

R^6 es H o alquiloC₁₋₄;

5 R^7 es halo, ciano, alquiloC₁₋₄ o perfluoroalquiloC₁₋₄;

R^8 es halo, ciano, nitro, alquiloC₁₋₄ o perfluoroalquiloC₁₋₄;

p es 0, 1 ó 2;

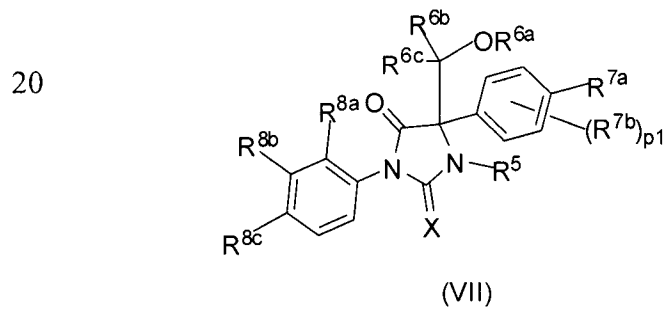
10 q es 1, 2 ó 3;

cuando p es 2, entonces cada R^7 es igual o diferente;

cuando q es 2 ó 3, entonces cada R^8 es igual o diferente, y

15 ésteres farmacéuticamente aceptables del compuesto.

En otra modalidad adicional, un compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula VII



en donde

25 X es O;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 o alquinilo C_3-C_6 , cada de los cuales puede estar sustituido o no con ciano, uno o varios halo;

5 R^{6a} es H, o un éster fosfórico o un derivado de éste, o un éster carboxílico, y preferentemente $P(O)(OH)_2$, $C(=O)-(CH_2)_2-CO_2H$ o $-C(=O)CH(NH_3Cl)iPr$;

R^{6b} es H;

R^{6c} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

10 R^{7a} es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_4 , el cual puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o varios halo;

R^{7b} es halo, ciano o alquilo C_1-C_4 , el cual puede no estar sustituido o estar sustituido con halo; cada 15 R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, halo, ciano, alquilo C_1-C_4 , cada uno de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o varios halo;

R^{8c} es halo, ciano o nitro; y

p_1 es 0, 1 ó 2.

20

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. En este aspecto de la invención, la 25 composición farmacéutica puede comprender uno o varios de los

compuestos de la invención descritos en la presente. Más aún, un compuesto de la invención útil en las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento revelados en la presente es farmacéuticamente aceptable en cuanto a su
5 preparación y uso.

En un aspecto adicional de la invención, esta invención proporciona un método para tratar a un mamífero susceptible o afectado por una condición seleccionada entre aquellas enumeradas en la presente, y en particular enfermedades
10 relacionadas con la edad que incluyen, aunque no a modo de limitación, sarcopenia, condiciones de caquexia y pérdida muscular inducidas por enfermedades que incluyen, aunque no a modo de limitación, cáncer y SIDA, enfermedades óseas y articulares, tales como osteoporosis, disminución de la
15 libido y disfunción sexual o anemia, donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto agonista o agonista/antagonista mixto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto agonista o agonista/antagonista mixto de la invención según se
20 describe en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar un mamífero susceptible o afectado por tumores dependientes de andrógenos, tales como cáncer de próstata o hiperplasia, donde el método comprende
25 administrar una cantidad efectiva de un compuesto antagonista

de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto antagonista de la invención según se describe en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención
5 proporciona un compuesto de la invención para usar en el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada entre aquellas enumeradas en la presente, y en particular enfermedades relacionadas con la edad, que incluyen, aunque no a modo de limitación, sarcopenia, condiciones de caquexia
10 y pérdida muscular inducidas por enfermedades que incluyen, aunque no a modo de limitación, cáncer y SIDA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, quemaduras térmicas, enfermedades óseas y articulares, tales como osteoporosis, disminución de la libido y disfunción
15 sexual o anemia, donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto agonista o agonista/antagonista mixto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto agonista o agonista/antagonista mixto de la invención según se describe
20 en la presente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada entre aquellas enumeradas en la presente, tales como cáncer
25 de próstata o hiperplasia, donde el método comprende

administrar una cantidad efectiva de un compuesto antagonista de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto antagonista de la invención según se describe en la presente.

5 En aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar un compuesto de la invención, cuyos protocolos y vías de síntesis representativos se revelan más adelante en la presente.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona métodos para determinar la actividad agonista o antagonista de un compuesto de la invención descrito en la presente.

15 Por consiguiente, un objetivo principal de esta invención consiste en proporcionar una nueva serie de compuestos que pueden modular la actividad del receptor de andrógenos (AR) y de esta forma prevenir o tratar cualquier mal que pueda estar causalmente relacionado con su actividad aberrante.

20 Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto de la invención, como se mencionó antes, que pueda funcionar como agonista o agonista/antagonista mixto del AR, y de esta forma sea efectivo para tratar o aliviar males tales como las enfermedades relacionadas con la edad, que incluyen, aunque
25 no a modo de limitación, sarcopenia, condiciones de caquexia

y pérdida muscular inducidas por enfermedades que incluyen, aunque no a modo de limitación, cáncer y SIDA, enfermedades óseas y articulares, tales como osteoporosis, disminución de la libido y disfunción sexual o anemia.

5 Un objetivo adicional de esta invención es proporcionar una serie de compuestos que pueden actuar como antagonistas de AR, y que de este modo resultan efectivos para tratar o aliviar males o síntomas de éstos, tales como cáncer de próstata dependiente de andrógenos, anticoncepción masculina
10 e hiperplasia benigna de próstata, cáncer de ovario y mama. En un aspecto, un compuesto de la invención es un antagonista o antagonista parcial, y se usa en la prevención y/o el tratamiento de los tumores dependientes de andrógenos y todas las afecciones en las cuales la estimulación de AR podría
15 resultar nociva, tales como acné, alopecia e hirsutismo; o, en un aspecto alternativo, el compuesto de la invención es un modulador selectivo del receptor de andrógenos (agonista o agonista/antagonista mixto) que se puede utilizar en el tratamiento de afecciones de caquexia y trastornos
20 relacionados con la debilidad muscular (que incluyen, aunque no a modo de limitación, caquexia inducida por cáncer, pérdida muscular inducida por VIH, inducida por glucocorticoides, inducida por inmovilización, inducida por dieta, quemaduras térmicas, insuficiencia renal crónica,
25 enfermedad pulmonar obstructiva crónica), declinación

funcional relacionada con la edad (que incluye, aunque no a modo de limitación, sarcopenia), y osteoporosis masculina y femenina. La presente invención también proporciona procesos para la producción de un compuesto de la invención, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención y el uso de un compuesto de la invención en la prevención o el tratamiento de cualquiera de los trastornos revelados en la presente.

Incluso otro objetivo de esta invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden o incluyen un compuesto de la invención para los usos terapéuticos mencionados en la presente.

Un objetivo adicional de la invención es proporcionar métodos de tratamiento empleando un compuesto de la invención y/o una composición farmacéutica de la invención.

Otros objetivos y ventajas resultarán evidentes para el especialista en el arte a partir de la consideración de la descripción detallada que sigue.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

Los siguientes términos tienen los significados presentados a continuación y son útiles para comprender la descripción y el pretendido alcance de la presente invención.

Cuando se describe la invención, la cual puede incluir

compuestos de la invención, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención y métodos para usar los compuestos de la invención y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los
5 siguientes significados a menos que se indique lo contrario. Asimismo, deberá entenderse que cuando en la presente se describe cualquiera de los restos definidos a continuación, éstos se pueden sustituir con una variedad de sustituyentes, y que las respectivas definiciones tienen por fin incluir
10 tales restos sustituidos dentro de su alcance como se establece a continuación. A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido/a" se define como se establece a continuación. También se debe entender que los términos "grupos" y "radicales" se pueden considerar
15 intercambiables cuando se usan en la presente.

Los artículos 'un' y 'una' se pueden usar en la presente para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un análogo" significa un análogo o más de un
20 análogo.

'Acilo' se refiere a un radical $-C(O)R^{20}$, donde R^{20} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilmetilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10
25 miembros según se define en la presente. Los ejemplos

representativos incluyen, aunque no a modo de limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo y bencilcarbonilo. Los ejemplos de grupos 'acilo' son $-C(O)H$, $-C(O)-alquiloC_1-C_6$, $-C(O)-(CH_2)_t(ariloC_6-C_{10})$, $-C(O)-(CH_2)_t(heteroarilo \text{ de } 5-10 \text{ miembros})$, $-C(O)-(CH_2)_t(cicloalquiloC_3-C_{10})$ y $-C(O)-(CH_2)_t(heterocicloalquilo \text{ de } 4-10 \text{ miembros})$, en donde t es un número entero de 0 a 4.

'Acilamino' se refiere a un radical $-NR^{22}C(O)R^{23}$, donde R^{22} es hidrógeno, $alquiloC_1-C_6$, $cicloalquiloC_3-C_7$, $heterocicloalquilo \text{ de } 4-10 \text{ miembros}$, $ariloC_6-C_{10}$, $arilalquilo$, $heteroarilo$ o $heteroarilalquilo \text{ de } 5-10 \text{ miembros}$, y R^{23} es hidrógeno, $alquiloC_1-C_6$, $cicloalquiloC_3-C_{10}$, $heterocicloalquilo \text{ de } 4-10 \text{ miembros}$, $ariloC_6-C_{10}$, $arilalquilo$, $heteroarilo$ o $heteroarilalquilo \text{ de } 5-10 \text{ miembros}$, según se define en la presente. Los ejemplos de 'acilamino' incluyen, aunque no a modo de limitación, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Los ejemplos de grupos 'acilamino' son $-NR^{21'}C(O)-alquiloC_1-C_6$, $-NR^{21'}C(O)-(CH_2)_t(ariloC_6-C_{10})$, $-NR^{21'}C(O)-(CH_2)_t(heteroarilo \text{ de } 5-10 \text{ miembros})$, $-NR^{21'}C(O)-(CH_2)_t(cicloalquiloC_3-C_7)$ y $-NR^{21'}C(O)-(CH_2)_t(heterocicloalquilo \text{ de } 4-10 \text{ miembros})$, en donde t es un número entero de 0 a 4, cada $R^{21'}$ independientemente representa H o $alquiloC_1-C_6$.

'Alcoxi' se refiere al grupo $-OR^{26}$, donde R^{26} es alquilo C_1-C_6 . Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, ter-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos
 5 alcoxi particulares son alcoxi inferiores, es decir, tienen entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

'Alcoxicarbonilo' se refiere a un radical $-C(O)-OR^{27}$, donde R^{27} representa un alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 ,
 10 cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilalquilo de 4-10 miembros, aralquilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros según se define en la presente. Los ejemplos de grupos "alcoxicarbonilo" son $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , $-C(O)O$ -
 $(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-C(O)O$ -(CH_2) $_t$ (heteroarilo de 5-10
 15 miembros), $-C(O)O$ -(CH_2) $_t$ (cicloalquilo C_3-C_7) y $-C(O)O$ -(CH_2) $_t$ (heterocicloalquilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 1 a 4.

'O-Aril-carbonilo' se refiere a un radical $-C(O)-OR^{29}$, donde R^{29} representa un arilo C_6-C_{10} , según se define en la
 20 presente. Un ejemplo de grupo "O-aril-carbonilo" es $-C(O)O$ -(arilo C_6-C_{10}).

'Hetero-O-aril-carbonilo' se refiere a un radical $-C(O)-OR^{31}$, donde R^{31} representa un heteroarilo de 5-10 miembros, según se define en la presente.

'Alquilo' significa un hidrocarburo alifático recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Otro grupo particular tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos de cadena recta incluyen metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

5 "Ramificado" significa que uno o varios grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo o butilo, están unidos a una cadena alquilo lineal; los ejemplos de grupos de cadena ramificada incluyen isopropilo, iso-butilo, t-butilo e isoamilo.

10 'Amino' se refiere al radical -NH_2 .

'Alquilamino' se refiere al grupo -NHR^{34} , en donde R^{34} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

'Alquilarilamino' se refiere al grupo $\text{-NR}^{36}\text{R}^{37}$, en donde R^{36} es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y R^{37} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

15 'Arilamino' significa un radical -NHR^{40} , donde R^{40} se selecciona de arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros, según se define en la presente.

'Dialquilamino' se refiere al grupo $\text{-NR}^{42}\text{R}^{43}$, en donde cada R^{42} y R^{43} se seleccionan independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

20

'Diarilamino' se refiere al grupo $\text{-NR}^{46}\text{R}^{47}$, en donde cada R^{46} y R^{47} se seleccionan independientemente de arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$.

'Aminosulfonilo' o 'sulfonamida' se refiere al -

25 $\text{S}(\text{O}_2)\text{NH}_2$.

'Aralquilo' o 'arilalquilo' se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, sustituido con uno o varios grupos arilo, como se definió anteriormente. Los grupos aralquilo o arilalquilo particulares son grupos alquilo sustituidos con un grupo arilo.

'Arilo' se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema anular aromático original. En particular, "arilo" se refiere a una estructura anular aromática, monocíclica o policíclica, que incluye de 5 a 12 miembros anulares, generalmente de 6 a 10. Cuando el grupo arilo es un sistema anular monocíclico, preferentemente contiene 6 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, aunque no a modo de limitación, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. En particular, los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

'Amido' se refiere al radical $-C(O)NH_2$.

25 'Carboxi' se refiere al radical $-C(O)OH$.

'Cicloalquilo' se refiere a grupos hidrocarbilo no aromáticos cíclicos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras anulares simples tales como
5 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

'Ciano' se refiere al radical -CN.

'Halo' o 'halógeno' se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son flúor
10 o cloro.

'Hetero', cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto, significa que uno o varios átomos de carbono en el compuesto o grupo han sido reemplazados por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o
15 azufre. Hetero se puede aplicar a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente, tales como alquilo, por ejemplo, heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo, cicloalquenilo, por ejemplo cicloheteroalquenilo, y similares
20 que tienen de 1 a 5, y particularmente de 1 a 3 heteroátomos.

'Heteroarilo' significa una estructura anular aromática, monocíclica o policíclica, que incluye uno o
varios heteroátomos y de 5 a 12 miembros anulares, generalmente de 5 a 10 miembros anulares. El grupo
25 heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico o

una estructura bicíclica de cinco o seis miembros formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados o, a modo de ejemplo adicional, dos anillos de cinco miembros fusionados. Cada

5 anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos generalmente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Normalmente, el anillo heteroarilo contiene hasta 4 heteroátomos, más . . .

típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un solo heteroátomo. En una modalidad, el anillo

10 heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o una piridina, o esencialmente no básicos, como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. En general, la cantidad de átomos de

15 nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluido cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será inferior a cinco. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico de cinco miembros incluyen, aunque no a modo de limitación, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol,

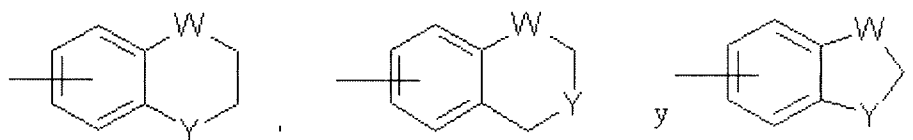
20 oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico de . . .

seis miembros incluyen, aunque no a modo de limitación, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que

25 contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo

de cinco miembros incluyen, aunque no a modo de limitación, imidazotiazol e imidazoimidazol. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen un anillo de seis miembros fusionado con un anillo de cinco miembros incluyen, aunque no a modo de limitación, grupos benzfurano, benztiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benztiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, benzodioxol y pirazolopiridina. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclico que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, aunque no a modo de limitación, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

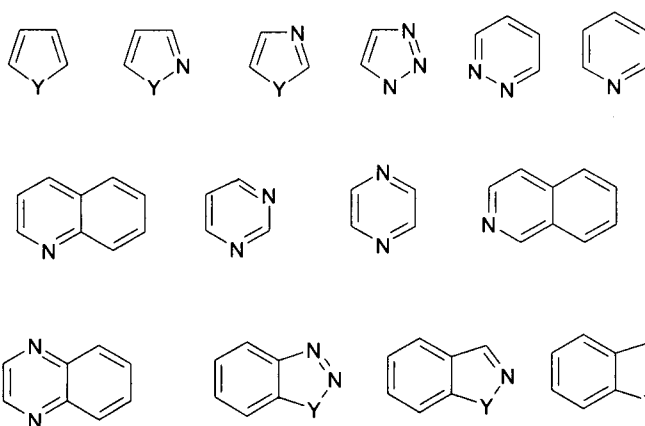
Los ejemplos de arilos representativos con heteroátomos que contienen sustitución incluyen los siguientes:



en donde cada W se selecciona de $C(R^{54})_2$, NR^{54} , O y S; y

cada Y se selecciona de carbonilo, NR^{54} , O y S; y R^{54} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{70}$, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros.

5 Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



10

15

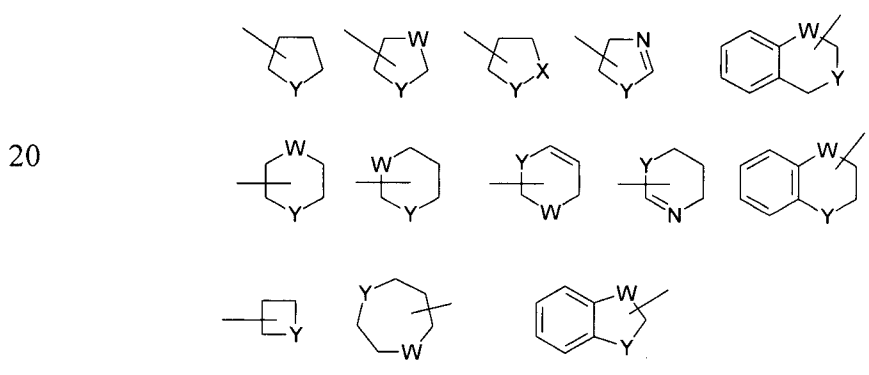
en donde cada Y se selecciona de carbonilo, N, NR^{55} , O y S; y R^{55} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros.

Según se usa en la presente, el término 'heterocicloalquilo' se refiere a un anillo no aromático, heterocíclico, estable, de 4-10 miembros y/o incluye anillos que contienen uno o varios heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, fusionados a ellos. Un sistema anular heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y sólo necesita incluir un anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos

20

25

incluyen, aunque no a modo de limitación, morfolina, piperidina (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo),
 5 pirrolidona, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidropiranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-
 10 pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (en particular, tiomorfolina). Incluso otros ejemplos incluyen azetidina, piperidona, piperazona y N-alquil piperidinas tales como N-
 15 metil piperidina. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada W se selecciona de CR^{56} , $C(R^{56})_2$, NR^{56} , O y
 25 S; y cada Y se selecciona de NR^{56} , O y S; y R^{56} es

independientemente hidrógeno, alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, ariloC₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros. Estos anillos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos
 5 seleccionados del grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi (-O-acilo o -OC(O)R²⁰), alcoxí, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino (-NR''-alcoxycarbonilo o -NH-C(O)-OR²⁷), amino, amino sustituido, aminocarbonilo (amido o -C(O)-NR''₂), aminocarbonilamino (-NR''-C(O)-NR''₂), aminocarboniloxi (-O-
 10 C(O)-NR''₂), aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, -O-arilo, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxí, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-alquilo y -S(O)₂-arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo, los cuales proporcionan,
 15 por ejemplo, derivados de lactama y urea.

'Hidroxí' se refiere al radical -OH.

'Nitro' se refiere al radical -NO₂.

'Sustituido' se refiere a un grupo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno están reemplazados, cada uno
 20 independientemente, con sustituyentes iguales o diferentes. Los sustituyentes típicos se pueden seleccionar del grupo que consiste en:

halógeno, -R⁵⁷, -O⁻, =O, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -S⁻, =S, -
 NR⁵⁷R⁵⁸, =NR⁵⁷, -CCl₃, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂,
 25 =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁵⁷, -OS(O₂)O⁻, -

$OS(O)_2R^{57}$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^{57})(O^-)$, $-OP(O)(OR^{57})(OR^{58})$,
 $-C(O)R^{57}$, $-C(S)R^{57}$, $-C(O)OR^{57}$, $-C(O)NR^{57}R^{58}$, $-C(O)O^-$, $-$
 $C(S)OR^{57}$, $-NR^{59}C(O)NR^{57}R^{58}$, $-NR^{59}C(S)NR^{57}R^{58}$, $-$
 $NR^{60}C(NR^{59})NR^{57}R^{58}$ y $-C(NR^{59})NR^{57}R^{58}$;

5 en donde cada R^{57} , R^{58} , R^{59} y R^{60} es
 independientemente:

hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} ,
 arilalquilo, cicloalquilo C_3-C_7 ,
 heterocicloalquilo de 4-10 miembros,
 10 heteroarilo de 5-10 miembros,
 heteroarilalquilo; o

alquilo C_1-C_6 sustituido con halo o
 hidroxil; o

15 arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5-10
 miembros, cicloalquilo C_6-C_7 o
 heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituido
 por alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-
 C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no
 sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o
 20 haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxil.

En una modalidad particular, los grupos sustituidos se
 sustituyen con uno o varios sustituyentes, en particular con
 1 a 3 sustituyentes, en particular con un grupo sustituyente.

'Perfluoro', cuando se usa como prefijo, se refiere a
 25 un grupo en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo

han sido reemplazados con átomos de flúor. En particular, el término "perfluoroalquilo" se refiere a un alquilo (según se define en la presente) en el cual todos los átomos hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor. Un grupo
 5 perfluoroalquilo particular es CF_3 .

En otra modalidad particular, el o los grupos sustituyentes se seleccionan de: halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}'''\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}'''\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{R}'''$, $-(\text{CR}'''\text{R}''')_m\text{OR}'''$, en donde cada R'' se selecciona independientemente de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{ariloC}_6\text{-C}_{10})$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{heteroarilo de 5-10 miembros})$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{cicloalquiloC}_3\text{-C}_7)$ y $-(\text{CH}_2)_t(\text{heterocicloalquilo de 4-10 miembros})$, en donde t es un número entero de 0 a 4; y

- 15 • cualquier grupo alquilo presente puede estar sustituido por halo o hidroxil; y
- cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo presente puede estar sustituido por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, halo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, o haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido o hidroxil. Cada R'' independientemente representa H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

'Sulfo' o 'ácido sulfónico' se refiere a un radical tal
 25 como $-\text{SO}_3\text{H}$.

El especialista en el arte de la síntesis orgánica reconocerá que la cantidad máxima de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable, químicamente factible, ya sea aromático o no aromático, está determinada por el tamaño del
5 anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener entre uno y cuatro heteroátomos, en tanto el anillo heteroaromático sea químicamente factible y estable.

'Farmacéuticamente aceptable' significa aprobado o
10 aprobable por un organismo regulatorio del gobierno federal o estadual, o el correspondiente organismo de países distintos de los Estados Unidos, o que se enumera en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para usar en animales, y más particularmente, en humanos.

15 'Sal farmacéuticamente aceptable' se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, las sales son no tóxicas, y pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u
20 orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, las sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido
25 acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido

ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es reemplazado por un ión de metal, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalino-térreo o un ión de aluminio; o coordinadas con una base orgánica tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales además incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato,

acetato, maleato, oxalato y similares. El término "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Tales cationes se ejemplifican con cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares.

'Ésteres farmacéuticamente aceptables' son aquellos que son lo suficientemente no tóxicos como para poder ser aprobados por los organismos regulatorios. Los ésteres preferidos son ésteres fosfóricos y sus derivados, y ésteres carboxílicos. En general, los ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como ácido fosfórico y derivados formadores de éster de éste, tales como alquil y dialquil ésteres de ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

'Vehículo farmacéuticamente aceptable' se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador junto con el cual se administra un compuesto de la invención.

'Profármacos' se refiere a compuestos, incluidos los
5 derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y, por solvólisis o en condiciones fisiológicas, se convierten en los compuestos de la invención, los cuales son farmacéuticamente activos *in vivo*. Tales ejemplos incluyen, aunque no a modo de limitación,
10 derivados de éster de colina, ésteres de N-alquilmorfolina, ésteres de glicina, valina u otros aminoácidos, y similares, ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfato o fosfato.

'Solvato' se refiere a formas de un compuesto que se asocian con un solvente, generalmente mediante una reacción
15 de solvólisis. Esta asociación física incluye uniones de hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo, en forma cristalina, y pueden ser solvatados o hidratados. Los
20 solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptable, tales como hidratos, y también incluyen solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislación, por ejemplo cuando una o varias moléculas de solvente se incorporan en la red
25 cristalina del sólido cristalino. 'Solvato' abarca tanto

solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

'Sujeto' incluye seres humanos. Los términos 'humano',
5 'paciente' y 'sujeto' se usan de manera indistinta en la presente.

'Cantidad terapéuticamente efectiva' significa la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es
10 suficiente para llevar a cabo el tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo del compuesto de la invención, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del sujeto que se va a tratar.

15 'Prevenir' o 'prevención' se refiere a una reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o un trastorno (es decir, haciendo que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede estar expuesto a un agente causante de la
20 enfermedad, o que tenga predisposición a la enfermedad antes de su inicio.

El término 'profilaxis' se relaciona con 'prevención' y se refiere a una medición o un procedimiento cuyo fin es prevenir en lugar de tratar o curar una enfermedad. Los
25 ejemplos no limitativos de medidas profilácticas pueden

incluir la administración de vacunas; la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes hospitalizados con riesgo de sufrir trombosis debido, por ejemplo, a la inmovilización; y la administración de un agente anti-malaria tal como cloroquina, antes de que el sujeto viaje a una zona geográfica en donde la malaria es endémica o el riesgo de contraer malaria es alto.

'Tratar' o 'tratamiento' de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una modalidad, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, interrumpir la enfermedad o reducir la manifestación, el alcance o la gravedad de al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra modalidad, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, el cual puede no ser discernible por el sujeto. En incluso otra modalidad, 'tratar' o 'tratamiento' se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambas. En una modalidad adicional, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retardar la progresión de la enfermedad.

Según se usa en la presente, el término 'cáncer' se refiere a un crecimiento maligno o benigno de células en la piel o en los órganos del cuerpo, por ejemplo, aunque sin limitaciones, mama, próstata, pulmón, riñón, páncreas,

estómago o intestino. El cáncer tiende a infiltrarse en tejidos adyacentes y diseminarse (metástasis) hacia órganos distantes, por ejemplo a huesos, hígado, pulmón o cerebro. Según se usa en la presente, el término 'cáncer' incluye tanto tipos de tumor metastásicos, tales como, aunque no a modo de limitación, melanoma, linfoma, leucemia, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y mastocitoma, como tipos de carcinoma tisular, tales como, aunque no a modo de limitación, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer hepático primario, cáncer de ovario, cáncer de próstata y leiomiomasarcoma uterino.

Según se usa en la presente, el término 'agonista' describe un tipo de compuesto que se une a un receptor y desencadena una reacción de transducción de señales. La capacidad para alterar la actividad de un receptor, también conocida como eficacia del agonista, se refiere a la capacidad de un compuesto para inducir una respuesta biológica en su blanco molecular.

Según se usa en la presente, el término 'antagonista' describe un compuesto que no provoca una respuesta biológica en sí mismo tras unirse a un receptor, sino que bloquea o impide las respuestas mediadas por agonistas.

Según se usa en la presente, el término 'compuesto(s) de la invención', y expresiones equivalentes, tienen por objeto incluir compuestos de las fórmulas descritas anteriormente en la presente, donde la expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los compuestos o los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidratos, donde el contexto así lo permita. De igual manera, la referencia a intermediarios, ya sea estén reivindicados o no, tiene por fin abarcar sus sales y solvatos, donde el contexto así lo permita.

Cuando se mencionan intervalos en la presente, por ejemplo, aunque sin limitaciones, alquiloC₁-C₆, la mención del intervalo se debe considerar una representación de cada miembro del intervalo.

Otros derivados de los compuestos de la invención tienen actividad en sus formas de ácido y derivados de ácidos, pero la forma sensible ácida suele ofrecer ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo de los mamíferos (véase Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácidos bien conocidos por los especialistas en el arte, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido original con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no

sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mixtos. Los ésteres, las amidas y los anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos pendientes en los compuestos de la invención son profármacos particularmente
5 útiles. En algunos casos, es deseable preparar profármacos tipo éster doble, tales como (aciloxi)alquil ésteres o ((alcoxicarbonil)oxi)alquilésteres. Los profármacos particulares son ésteres de alquilo C_1 a C_8 , alqueniilo C_2 - C_8 , arilo, arilo C_7 - C_{12} sustituido y arilalquilo C_7 - C_{12} de los
10 compuestos de la invención.

Según se usa en la presente, el término 'variante isotópica' se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o varios de los átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, una
15 'variante isotópica' de un compuesto puede contener uno o varios isótopos no radioactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (^2H o D), carbono 13 (^{13}C), nitrógeno 15 (^{15}N), o similares. Se entenderá que, en un compuesto en el que se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos,
20 si están presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser $^2H/D$, cualquier carbono puede ser ^{13}C , o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , y que la presencia y la ubicación de los átomos se puede determinar según el conocimiento del arte. De igual modo, la invención
25 puede incluir la preparación de variantes isotópicas con

radioisótopos, en el caso de que, por ejemplo, el compuesto resultante se pueda usar para estudios farmacológicos y/o de distribución en tejidos sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y rapidez de detección. Más aún, se pueden preparar compuestos que estén sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , y serían útiles en los estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato.

Todas las variantes isotópicas de un compuesto de la invención proporcionado en la presente, ya sean radioactivas o no, se encuentran comprendidas dentro del alcance de los compuestos de la invención según se define en la presente.

También se entenderá que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'isómeros'. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'estereoisómeros'.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan 'diastereómeros', y aquellos que no son imágenes especulares que se pueden superponer entre sí se denominan 'enantiómeros'. Cuando un compuesto tiene un centro

asimétrico, por ejemplo, se une a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula rota el plano de luz polarizada, y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómero (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como mezcla de ellos. Una mezcla que contiene iguales proporciones de los enantiómeros se denomina 'mezcla racémica'.

Todos los estereoisómeros de los compuestos se encuentran comprendidos dentro del término 'compuesto de la invención' según se usa en la presente. Un compuesto de la invención generalmente está disponible como estereoisómero en el estereocentro del anillo imidazol. La presente invención prevé el uso de cualquier enantiómero, o mezcla racémica en cualquier proporción, donde haya un centro óptico.

'Tautómeros' se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de los átomos de hidrógeno y electrones. Por ende, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de n electrones y un átomo (usualmente, H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros, ya que se interconvierten rápidamente por

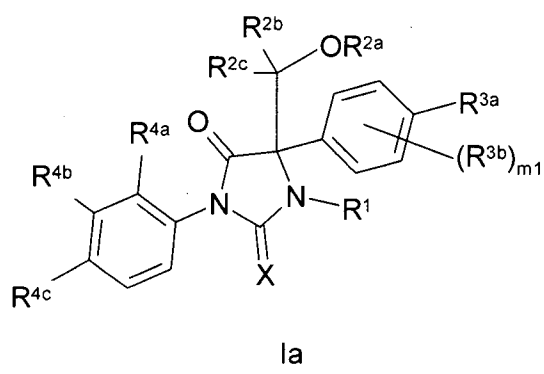
tratamiento con un ácido o una base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci- y nitro- de fenilnitrometano, que también se forman por tratamiento con un ácido o una base.

5 Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para lograr una óptima reactividad química y actividad biológica de un compuesto de interés. Según se usa en la presente, el término 'compuesto de la invención' incluye las formas tautoméricas de los compuestos revelados.

10 LOS COMPUESTOS

La presente invención proporciona derivados de imidazolidina, y métodos para identificar y diseñar los compuestos. En particular, la presente invención proporciona un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia a

15 continuación:



en donde

X es O ó S;

R¹ es H; o

25 R¹ se selecciona de alquiloC₁-C₆,

cicloalquiloC₃-C₇, alquenoC₃-C₆, alquinoC₃-C₆ y aciloC₁-C₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con ciano, uno o varios halo, hidroxilo o alcoxiC₁-C₆ no sustituido;

5 R^{2a} se selecciona de H, S(O₂)OH, P(O)(OH)₂ y C(O)(CH₂)_{n1}C(O)OH; o

 R^{2a} se selecciona de alquiloC₁-C₆, aciloC₁-C₆ y alquenoC₃-C₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con arilo, amino o
10 carboxi; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4;

 cada R^{2b} y R^{2c} se selecciona independientemente de H y alquiloC₁-C₆; o

 R^{2b} y R^{2c} se pueden unir para formar un cicloalquiloC₃-C₇;

15 R^{3a} es H, halo, ciano o nitro; o

 R^{3a} es alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, nitro, hidroxilo o alcoxiC₁-C₄; o

 R^{3a} es amido opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₆;

20 cada R^{3b} independientemente es halo, ciano o nitro; o

 cada R^{3b} es independientemente alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con ciano o halo; o

 cada R^{3b} es amido, opcionalmente
25 sustituido con alquiloC₁-C₆;

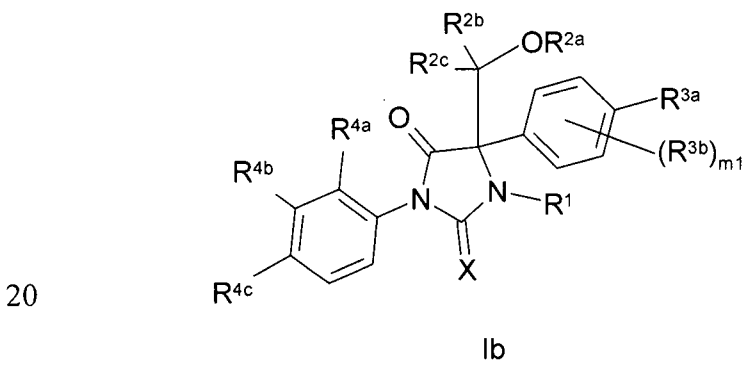
cada R^{4a} y R^{4b} es independientemente H, halo, ciano, carboxi o nitro; o

cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona de alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ; cada uno de los cuales puede estar
5 opcionalmente sustituido por uno o varios halo o alcoxi C_1-C_6 ;

o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, arilo de 5 ó 6 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6
10 miembros;

R^{4c} es halo, ciano o nitro; y
 m_1 es 0, 1 ó 2.

En particular, la presente invención proporciona un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ib a
15 continuación:



en donde

X es O ó S;

R^1 es H; o

R^1 se selecciona de alquilo C_1-C_6 ,

25

cicloalquiloC₃-C₇, alquenoC₃-C₆, alquinoC₃-C₆ y aciloC₁-C₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con ciano, uno o varios halo, hidroxilo, o alcoxiC₁-C₆ no sustituido;

5 R^{2a} se selecciona de H, P(O)(OH)₂ y C(O)(CH₂)_{n1}C(O)OH; o

 R^{2a} se selecciona de aciloC₁-C₆ y alquenoC₃-C₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con amino o carboxi; n1 es
10 0, 1, 2, 3 ó 4;

 cada R^{2b} y R^{2c} se selecciona independientemente de H y alquiloC₁-C₆; o

 R^{2b} y R^{2c} se pueden unir para formar un cicloalquiloC₃-C₇;

15 R^{3a} es H, halo, ciano o nitro; o

 R^{3a} es alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, nitro, hidroxilo o alcoxiC₁-C₄; o

 R^{3a} es amido opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₆;

20 cada R^{3b} es independientemente halo, ciano o nitro; o

 cada R^{3b} es independientemente alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con ciano o halo; o

 cada R^{3b} es amido, opcionalmente
25 sustituido con alquiloC₁-C₆;

cada R^{4a} y R^{4b} es independientemente H, halo, ciano, carboxi o nitro; o

cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona de alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ; cada uno de los cuales puede estar
5 opcionalmente sustituido por uno o varios halo o alcoxi C_1-C_6 ;

o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar a cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, arilo de 5 ó 6 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6
10 miembros;

R^{4c} es halo, ciano o nitro; y

m1 es 0, 1 ó 2.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, X es O.

15 En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2b} es H.

En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2b} es Me o Et.

20 En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2c} es alquilo C_1-C_6 .

En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2c} es H,
25 Me o Et.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2b} y R^{2c} se unen para formar un anillo iclopropilo o ciclobutilo.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, cada R^{2b} y R^{2c} es H.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, R^{2a} es H, $S(O_2)OH$ o $P(O)(OH)_2$, alquilo C_1-C_6 (donde el alquilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido con arilo), o acilo C_1-C_6 (donde el acilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido con amino, carboxi).

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ib, R^{2a} es H o $P(O)(OH)_2$, o acilo C_1-C_6 (donde el acilo C_1-C_6 puede estar opcionalmente sustituido con amino, carboxi).

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, R^{2a} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con arilo.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es acilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con amino o carboxi.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es H.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la

invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es alqueniloC₃-C₆.

En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es CH₂-
5 CH=CH₂

En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, R^{2a} es bencilo.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, R^{2a} es S(O₂)OH o
10 P(O)(OH)₂.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, R^{2a} es una sal farmacéuticamente aceptable de S(O₂)OH.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia, R^{2a} es S(O₂)ONa.
15

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es una sal mono o bis farmacéuticamente aceptable de P(O)(OH)₂.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es
20 P(O)(ONa)₂.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es C(O)(CH₂)_{n1}C(O)OH; y n1 es 0, 1, 2 ó 3.

25 En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la

invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es $C(O)-CH_2CH_2-C(O)OH$.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es una sal
5 farmacéuticamente aceptable de $C(O)-CH_2CH_2-C(O)OH$.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es $C(O)-CH_2CH_2-C(O)ONa$.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es $C(O)-CH(iPr)NH_2$.
10

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{2a} es $C(O)-CH(iPr)NH_3Cl$.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es H.
15

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con halo, ciano o hidroxilo.

En otra modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con ciano.
20

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es alquínilo C_3-C_6 .
25

En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es alquilo C_1-C_6 .

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es Me, Et, i-Pr o n-Pr.

10 En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^1 es Me.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{3a} es H, halo, ciano o nitro.

15 En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{3a} es alquilo C_1-C_6 .

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{3a} es alquilo C_1-C_6 sustituido con halo, ciano, nitro, hidroxilo o alcoxi C_1-C_4 .

20 En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{3a} es amido.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{3a} es amido sustituido con alquilo C_1-C_6 .

25

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{3b} es H, halo, ciano o nitro.

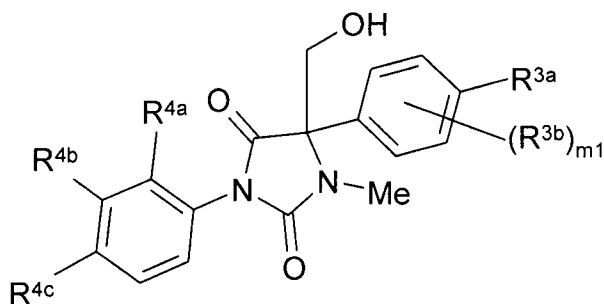
En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{3b} es alquiloC₁-C₆.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{3b} es alquiloC₁-C₆ sustituido con halo, ciano, nitro, hidroxilo o alcoxiC₁-C₄ no sustituido.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{3b} es amido.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, R^{3b} es amido sustituido con alquiloC₁-C₆.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula Ia o Ib, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula II:



II

en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y $m1$ son como se

describe en cualquiera de los párrafos anteriores.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula II, R^{4c} es ciano, halo o nitro.

5 En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula II, R^{4c} es ciano.

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula II, R^{4b} es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

10 En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula II, R^{4b} es Cl, F, CN o CF_3 .

En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula II,
15 R^{4b} es CF_3 .

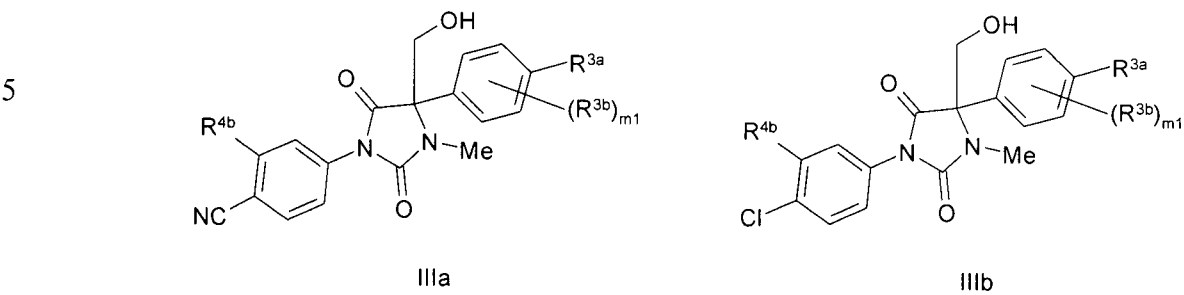
En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula II, R^{4a} es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

En una modalidad adicional, con respecto a un
20 compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula II, R^{4a} es Cl o F.

En otra modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula II, R^{4a} es H.

25 En una modalidad, con respecto a un compuesto de la

invención de acuerdo con la Fórmula II, el compuesto de la invención está de acuerdo con las Fórmulas IIIa o IIIb:



en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{4b} y $m1$ son como se describe en cualquiera de los párrafos anteriores.

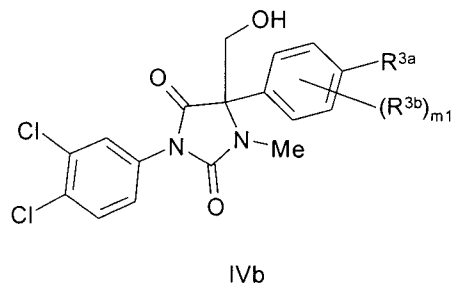
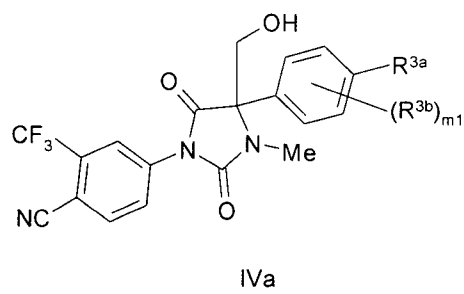
En una modalidad con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas IIIa o IIIb, R^{4b} es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

En una modalidad preferida, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas IIIa o IIIb, R^{4b} es Cl, F, CN o CF_3 .

En una modalidad más preferida, con respecto a un compuesto de la invención de Fórmula IIIa, R^{4b} es CF_3 .

En otra modalidad más preferida, con respecto a un compuesto de la invención de Fórmula IIIb, R^{4b} es Cl.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula II, el compuesto de la invención está de acuerdo con las Fórmulas IVa o IVb:



5

en donde R^{3a} , R^{3b} y m_1 son como se describe en cualquiera de los párrafos anteriores.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas IVa o IVb, R^{3a} es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

En una modalidad preferida, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas IVa o IVb, R^{3a} es H, Me, Cl, F, CN o CF_3 .

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas IVa o IVb, m_1 es 1 ó 2.

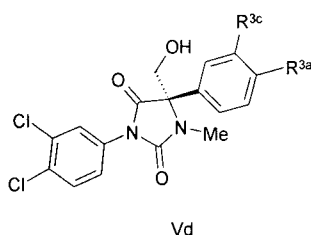
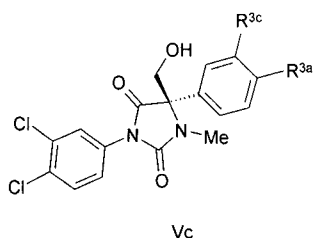
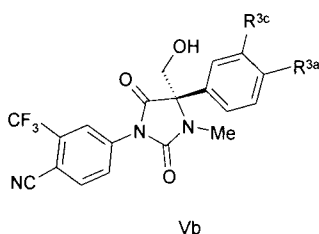
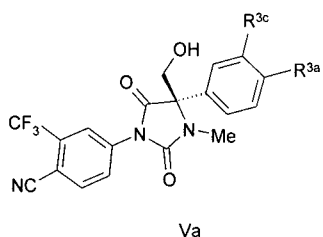
En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas IVa o IVb, R^{3b} es halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

En una modalidad preferida, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas IVa o IVb, R^{3b} es Me, Cl, F, CN o CF_3 .

En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas IVa o IVb, m_1 es 0.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de

la invención de Fórmula I, el compuesto de la invención está de acuerdo con las Fórmulas Va, Vb, Vc o Vd:



en donde R^{3a} es como se describe en cualquiera de los párrafos anteriores;

R^{3c} es H, halo, ciano o nitro; o

15 R^{3c} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con ciano, o halo; o

R^{3c} es amido opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 .

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de Fórmula I, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Va.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de Fórmula I, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Vb.

25 En una modalidad, con respecto a un compuesto de la

invención de Fórmula I, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Vc.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de Fórmula I, el compuesto de la invención está de
5 acuerdo con la Fórmula Vd.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas Va, Vb, Vc o Vd, R^{3a} es H, halo o ciano; y R^{3c} es H.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la
10 invención de las Fórmulas Va, Vb, Vc o Vd, R^{3a} es H, CN, Cl o F; y R^{3c} es H.

En una modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas Va, Vb, Vc o Vd, R^{3a} es H; y R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o ciano.

15 En otra modalidad, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas Va, Vb, Vc o Vd, R^{3a} es H; y R^{3c} es CN, Cl, F, Me o CF_3 .

En una modalidad adicional, con respecto a un compuesto de la invención de las Fórmulas Va, Vb, Vc o Vd, cada R^{3a} y
20 R^{3c} es H.

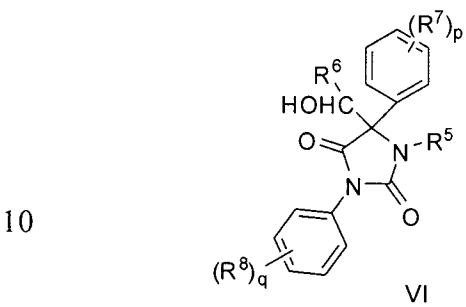
En una modalidad preferida, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula Vb, en donde R^{3a} y R^{3c} son H.

En otra modalidad preferida, el compuesto de la
25 invención está de acuerdo con la Fórmula Vd, en donde R^{3a} y

R^{3c} son H.

En una modalidad, el compuesto de la invención se selecciona de los compuestos de la invención enumerados en la Tabla 1.

5 En una modalidad adicional, los compuestos de la invención son aquellos de Fórmula (VI):



en donde:

R⁵ es H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆,
o

15 R⁵ es alquiloC₁₋₄ sustituido con un grupo ciano
o uno o varios grupos halo;

R⁶ es H o alquiloC₁₋₄;

R⁷ es halo, ciano, alquiloC₁₋₄ o
perfluoroalquiloC₁₋₄;

20 R⁸ es halo, ciano, nitro, alquiloC₁₋₄ o
perfluoroalquiloC₁₋₄;

p es 0, 1 ó 2;

q es 1, 2 ó 3;

25 cuando p es 2, entonces cada R⁷ es igual o
diferente;

cuando q es 2 ó 3, entonces cada R^8 es igual o diferente; y

ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

5 En una modalidad, se prefiere que R^6 sea H.

En otro aspecto, se prefiere que R^5 sea metilo o etilo.

También se prefiere que R^5 sea propinilo.

En un aspecto, se prefiere que p sea 1. En este aspecto, se prefiere que R^7 sea Cl o F.

10 Cuando p es 1, se prefiere que R^7 esté en posición *para*.

En otro aspecto, se prefiere que p sea 0.

Generalmente se prefiere que cualquier grupo perfluoroalquilo sea un grupo trifluorometilo.

15 En otro aspecto, se prefiere que q sea 2. En esta modalidad, se prefiere que cada R^8 se seleccione de F, Cl, ciano, trifluorometilo y metilo.

Cuando q es 2, se prefiere que un sustituyente R^8 esté en posición *para* y el otro esté en posición *meta*.

20 Cuando q es 2, en una modalidad, se prefiere que cada R^8 sea Cl. En otra modalidad, se prefiere que cada R^8 se seleccione de ciano y trifluorometilo, y se prefiere en particular que un primer R^8 sea p-ciano y el segundo R^8 sea m-trifluorometilo.

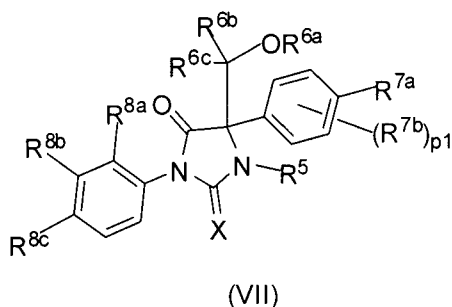
25 Un éster farmacéuticamente aceptable preferido en

particular es el éster de fosfato.

Un éster farmacéuticamente aceptable preferido en particular es el éster de hemi-succinato.

Un éster farmacéuticamente aceptable preferido en particular es el éster de valinato.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención de Fórmula (VII):



en donde:

X es O;

15 R^5 es H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 o alquino C_3-C_6 , cada uno de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con ciano, uno o varios halo;

20 R^{6a} es H, o un éster fosfórico o derivado de éste, o un éster carboxílico, y preferentemente $P(O)(OH)_2$, $C(=O)-(CH_2)_2-CO_2H$ o $-C(=O)CH(NH_3Cl)iPr$;

R^{6b} es H;

R^{6c} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ;

25 R^{7a} es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_4 , el cual

puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o varios halo;

5 R^{7b} es halo, ciano o alquilo C_1-C_4 , el cual puede no estar sustituido o estar sustituido con halo; cada R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, halo, ciano, alquilo C_1-C_4 , cada uno de los cuales puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o varios halo;

R^{8c} es halo, ciano o nitro; y

p_1 es 0, 1 ó 2.

10 En un aspecto particular, R^{6c} se selecciona de H y alquilo C_1-C_4 .

 En un aspecto particular, R^{7a} se selecciona de H, halo y ciano.

 En un aspecto particular, R^{7a} es alquilo C_1-C_4 .

15 En un aspecto particular, R^{7a} es alquilo C_1-C_4 , sustituido por uno o varios halo.

 En un aspecto particular, R^{7a} es CF_3 .

 En un aspecto particular, R^{7b} se selecciona de halo, ciano o alquilo C_1-C_4 , el cual puede no estar sustituido o
20 estar sustituido por uno o varios halo.

 En un aspecto particular, cada R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, halo, ciano o alquilo C_1-C_4 , el cual puede no estar sustituido o estar sustituido por uno o varios halo.

25 En un aspecto particular, R^{6c} es H.

En un aspecto particular, R^{6a} es H.

En un aspecto particular, R^{6a} es $P(O)(OH)_2$.

En un aspecto particular, R^5 es metilo o etilo.

En otro aspecto particular, R^5 es propinilo.

5 En un aspecto particular, p_1 es 0.

En un aspecto particular, R^{7a} es Cl o F.

En un aspecto particular, R^{7a} es H.

En otros aspectos particulares en los cuales un grupo alquilo está sustituido por halógeno, el halógeno es F. En
10 otro aspecto particular, el grupo alquilo sustituido es un grupo trifluorometilo.

En un aspecto particular, cada R^{8a} y R^{8b} se selecciona de F, Cl, ciano, nitro, trifluorometilo y metilo, y R^{8c} se selecciona de F, Cl, ciano y nitro.

15 En un aspecto particular, R^{8a} es H.

En un aspecto particular, R^{8b} y R^{8c} son Cl. En otra modalidad, R^{8b} y R^{8c} se seleccionan de ciano y trifluorometilo, y en una modalidad particular, R^{8c} es ciano y R^{8b} es trifluorometilo.

20 Los compuestos de la invención preferidos se seleccionan de:

4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxipropil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

25

4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxietil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-3-metilimidazolidin-1-il]-2-

5 trifluorometilbenzonitrilo;

4-[4-(4-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-hidroximetil-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-

10 trifluorometilbenzonitrilo;

4-[4-(3-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

(S)- 4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

15 (R)- 4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-3-etil-4-(hidroximetil)-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

20 4-[4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[4-(3-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

25 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-(3-trifluorometilfenil)imidazolidin-1-il]-2-

trifluorometilbenzonitrilo;

1-(3,4-Diclorofenil)-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-2,5-diona;

4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-(1-metiletil)-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

5 4-[3-Cianometil-2,5-dioxo-4-(hidroximetil)-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-4-fenil-3-(1-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

10 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-(3-metilfenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

15 4-[4-(2-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

Dihidrógeno fosfato de [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metilo;

20 Ácido 4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-4-oxobutanoico; y

Cloruro de (2S)-1-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-

25 fenilimidazolidin-4-il]metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-

Ácido 4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-4-oxobutanoico;

5 Dihidrógeno fosfato de (S)-(1-(4-ciano-3-
 (trifluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-4-
 fenilimidazolidin-4-il)metilo;

Ácido (S)-4-((1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-4-il)metoxi)-4-oxobutanoico.

En una modalidad, el compuesto de la invención no es una variante isotópica.

En una modalidad, con respecto a la Fórmula I, el compuesto se selecciona de los compuestos enumerados en la Tabla 1.

15 En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente está presente como base libre.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente es una sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente es un solvato.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo
25 con cualquiera de las modalidades descritas en la presente es

un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable.

Aunque antes se enumeraron de manera general grupos
específicos para cada modalidad por separado, un compuesto de
la invención incluye uno en el cual varias o cada modalidad
5 de la fórmula anterior, así como otras fórmulas presentadas
aquí, se seleccionan de uno o varios miembros o grupos
particulares designados respectivamente para cada variable.
Por lo tanto, esta invención tiene por objeto incluir todas
las combinaciones de las modalidades dentro de su alcance.

10 La presente invención proporciona el uso de un
compuesto de la invención, como se definió anteriormente, en
la profilaxis o el tratamiento de la caquexia.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Cuando se emplea como agente farmacéutico, un compuesto
15 de la invención generalmente se administra en forma de
composición farmacéutica. Las composiciones se pueden
preparar de manera bien conocida en el arte farmacéutico y
comprenden al menos un compuesto activo. En general, un
compuesto de la invención se administra en una cantidad
20 farmacéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto de
hecho administrada normalmente será determinada por un médico
a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la
afección que se deba tratar, la vía de administración
elegida, el compuesto que de hecho se administre, la edad, el
25 peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de

los síntomas del paciente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a través de varias vías, que incluyen la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intra-articular, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de administración prevista, los compuestos de la invención preferentemente se formulan como composiciones inyectables u orales, o como ungüentos, lociones o parches para administración transdérmica.

Las composiciones para administración oral pueden tener forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación exacta. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas, adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente, vehículo o portador farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas prellenadas y premedidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de las composiciones sólidas. En las composiciones, el compuesto activo generalmente es un componente menor (de

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, o . .
preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en
peso) y el resto son distintos vehículos o portadores y
auxiliares de procesamiento útiles para elaborar la forma de
5 dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración oral
pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con
búfers, agentes de suspensión y administración, colorantes,
saborizantes y similares. Las formas sólidas puede incluir,
10 por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o
compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como
celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un
excipiente tal como almidón o lactosa, un agente
desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de
15 maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un . .
deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente
endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente
saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor a
naranja.

20 Las composiciones inyectables generalmente se basan en
solución salina estéril inyectable o solución salina con
búfer de fosfato, u otros portadores inyectables conocidos en
el arte. Como anteriormente, el compuesto activo en tales
composiciones normalmente es un componente menor, a menudo
25 entre aproximadamente 0,05 y 10% en peso, y el resto es el

portador inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas por lo general se formulan como ungüentos o cremas tópicas que contienen el ingrediente activo, generalmente en una cantidad que oscila
5 entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% en peso, y más preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15% en peso. Cuando se
10 formulan como ungüento, los ingredientes activos normalmente se combinan con otra base para ungüento parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular como crema con, por ejemplo, una base para crema de agua en aceite. Tales formulaciones transdérmicas son bien
15 conocidas en el arte y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica o la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas las formulaciones transdérmicas conocidas e ingredientes están incluidos dentro del alcance de esta
20 invención.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante un dispositivo transdérmico. Por lo tanto, la administración transdérmica se puede lograr usando un parche de tipo reservorio o de membrana porosa, o de tipo
25 matriz sólida.

Los componentes antes descritos para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica son meramente representativos. Se muestran otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, en la Parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora a la presente por referencia.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o desde sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Se puede encontrar una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran las composiciones farmacéuticas representativas que se pueden preparar de acuerdo con esta invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a las siguientes composiciones farmacéuticas.

Formulación 1 - Comprimidos

Un compuesto de la invención se puede mezclar en forma de polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximada de 1:2. Se puede agregar una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa para

comprimidos.

Formulación 2 - Cápsulas

Un compuesto de la invención se puede mezclar en forma de polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de peso aproximada de 1:1. La mezcla se puede llenar en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo por cápsula).

Formulación 3 - Líquido

Un compuesto de la invención (125 mg) se puede mezclar con sacarosa (1,75 g) y goma xantano (4 mg), y la mezcla resultante de puede combinar, pasar a través de un tamiz estadounidense de malla N° 10 y luego mezclar con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Benzoato de sodio (10 mg), saborizante y color se diluyen con agua y se agregan con agitación. Luego se puede añadir suficiente agua con agitación. Después de agrega suficiente cantidad de agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 - Comprimidos

Un compuesto de la invención se puede mezclar en forma de polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximada de 1:2. Se agrega una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo) en una prensa para comprimidos.

Formulación 5 - Inyección

Un compuesto de la invención se puede disolver o suspender en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril abuferada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

5 **Formulación 6 - Tópica**

Se puede fundir alcohol estearílico (250 g) y un petrolato blanco (250 g) a aproximadamente 75°C y luego se puede agregar una mezcla de un compuesto de la invención (50 g), metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g),
10 laurilsulfato de sodio (10 g) y propilenglicol (120 g) disuelto en agua (aproximadamente 370 g), y la mezcla resultante se agita hasta que se congela.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de
15 imidazolidina que modulan la actividad de los receptores de andrógenos. Estos compuestos se pueden usar en el tratamiento y/o la prevención de varios trastornos, como se analizará en mayor detalle a continuación. El especialista en el arte podrá apreciar que la actividad de un compuesto de la
20 invención como antagonista (completo o parcial) o agonista (completo o parcial) representa un espectro continuo. Por lo tanto, aunque algunos compuestos serán claramente agonistas o claramente antagonistas, algunos compuestos exhibirán
25 actividad tanto agonista como antagonista. Estos compuestos con actividades mixtas serán de potencial uso en el

tratamiento de una variedad de trastornos. En los ejemplos de la presente se proporcionan detalles acerca de cómo se pueden identificar las actividades relativas de un compuesto de la invención y clasificarlos como agonistas, antagonistas o agonistas/antagonistas mixtos. Por lo tanto, es claro que está dentro de la capacidad del especialista en el arte usar su conocimiento general común, combinado con la información proporcionada en los ejemplos de la presente, para identificar si un compuesto particular de la invención es un agonista, antagonista o agonista/antagonista mixto, y así determinar los usos apropiados del compuesto.

Un compuesto de la invención puede mostrar buena absorción, buena vida media, buena solubilidad, buena biodisponibilidad, baja afinidad de unión a proteínas, menos interacciones medicamentosas, y buena estabilidad metabólica. En un aspecto particular, un compuesto de la presente invención exhibe mejoras inesperadas y significativas en las propiedades farmacológicas, en particular mejor biodisponibilidad. Cuando un compuesto de la invención exhibe una o varias cualesquiera de estas mejoras, esto puede tener un efecto sobre su uso en las condiciones aquí descritas. Por ejemplo, cuando un compuesto de la invención exhibe mejor biodisponibilidad, cabe esperar que un compuesto de la invención se pueda administrar en menor dosis, con lo cual se reduce la aparición de cualquier posible efecto colateral no

deseado. De manera similar, las mejoras en las demás propiedades enumeradas antes también conferirán ventajas en los potenciales usos de un compuesto de la invención.

Los presentes compuestos son útiles como agentes
5 terapéuticos para el tratamiento de afecciones causalmente relacionadas o atribuibles a una alteración en los niveles de andrógenos circulantes en los mamíferos. Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en medicina.

10 En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la edad, que incluyen, aunque no a modo de limitación, sarcopenia, condiciones de caquexia y pérdida muscular inducidas por
15 enfermedades que incluyen, aunque no a modo de limitación, cáncer y SIDA, o inducidas por quemaduras térmicas o inmovilización prolongada; y enfermedades óseas y articulares, tales como osteoporosis, disminución de la libido y disfunción sexual, o anemia. En un aspecto
20 particular de esta modalidad, un compuesto de la invención es un agonista o agonista/antagonista mixto del AR.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con la edad, que incluyen, aunque
25 no a modo de limitación, sarcopenia, condiciones de caquexia

y pérdida muscular inducidas por enfermedades que incluyen, aunque no a modo de limitación, cáncer y SIDA, enfermedades óseas y articulares, tales como osteoporosis, disminución de la libido y disfunción sexual, o anemia, donde el método
5 comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica de la invención. En un aspecto particular de esta modalidad, el compuesto de la invención es un agonista o agonista/antagonista mixto del AR,
10 o la composición farmacéutica comprende un agonista o agonista/antagonista mixto del AR.

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en la prevención y/o el tratamiento de tumores dependientes de andrógenos, tales como
15 cáncer de próstata o hiperplasia. En un aspecto particular de esta modalidad, un compuesto de la invención es un antagonista del AR.

En una modalidad adicional, la presente invención
proporciona un método de tratamiento y/o prevención de
20 tumores dependientes de andrógenos, tales como cáncer de próstata o hiperplasia, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica de la invención. En un aspecto particular de
25 esta modalidad, el compuesto de la invención es un

antagonista del AR, o la composición farmacéutica comprende un antagonista del AR.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención que es un antagonista del receptor de andrógenos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-VII anteriores, en donde el valor K_{Schild} es inferior a 1 μM , para usar en la prevención o el tratamiento de tumores dependientes de andrógenos, tales como cáncer de próstata o hiperplasia.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento y/o prevención de tumores que dependen de andrógenos, tales como cáncer de próstata o hiperplasia, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un
15 compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-VII anteriores, en donde el compuesto de la invención es un antagonista del receptor de andrógenos, en donde el valor K_{Schild} es inferior a 1 μM .

En un aspecto, la presente invención proporciona un
20 compuesto de la invención que es un agonista o agonista/antagonista mixto del receptor de andrógenos de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-VII anteriores, en donde los valores de EC_{50} y K_{Schild} son ambos inferiores a 1 μM , para usar en la prevención o el tratamiento de enfermedades
25 relacionadas con la edad, que incluyen, aunque no a modo de

limitación, sarcopenia, condiciones de caquexia y pérdida . .
muscular inducidas por enfermedades que incluyen, aunque no a
modo de limitación, cáncer y SIDA, y enfermedades óseas y
articulares, tales como osteoporosis, disminución de la
5 libido y disfunción sexual, o anemia.

En un aspecto, la presente invención proporciona un
método de tratamiento y/o prevención de enfermedades
relacionadas con la edad que incluyen, aunque no a modo de
limitación, sarcopenia, condiciones de caquexia y pérdida
10 muscular inducidas por enfermedades que incluyen, aunque no a
modo de limitación, cáncer y SIDA, y enfermedades óseas y
articulares, tales como osteoporosis, disminución de la
libido y disfunción sexual, o anemia, donde el método
comprende administrar a un sujeto que lo necesita una
15 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la . .
invención de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-VII
anteriores, en donde el compuesto de la invención es un
agonista o agonista/antagonista mixto del receptor de
andrógenos, en donde los valores de EC_{50} y K_{Schild} son ambos
20 inferiores a 1 μM .

Las dosis transdérmicas generalmente se seleccionan
para proporcionar niveles sanguíneos similares o menores a
los alcanzados con usando inyecciones.

Cuando se usan para prevenir una condición de
25 sarcopenia, los compuestos de esta invención se administran a

un paciente en riesgo de desarrollar la condición, típicamente bajo el asesoramiento y la supervisión de un médico, en los niveles de dosis descritos más arriba. Los pacientes en riesgo de desarrollar una condición particular
5 por lo general incluyen personas de edad avanzada, cuya declinación de la masa muscular causa pérdida de motilidad o movimientos más trabajosos.

Cuando se usan para prevenir una condición de osteoporosis, los compuestos de esta invención se administran
10 a un paciente en riesgo de desarrollar la condición, normalmente bajo el asesoramiento y la supervisión de un médico, en los niveles de dosis descritos más arriba. Los pacientes en riesgo de desarrollar una condición particular
por lo general incluyen personas de edad avanzada, cuya
15 reducción en la densidad ósea puede causar mayor riesgo de fracturas.

Cuando se usan para prevenir una condición de caquexia que resulta de una afección primaria, por ejemplo, aunque no a modo de limitación, por cáncer, VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable,
20 insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal en última etapa, los compuestos de esta invención se administran al paciente, típicamente bajo el asesoramiento y la supervisión de un médico, en los
25 niveles de dosis descritos más arriba. Los pacientes

típicos generalmente incluyen pacientes tratados por cáncer, VIH o SIDA.

Un compuesto de la invención se puede administrar como único agente activo o se puede administrar en combinación con
5 otros agentes terapéuticos, que incluyen otros compuestos que demuestran la misma actividad terapéutica o una similar, y que se ha determinado que son seguros y eficaces para dicha administración combinada. En una modalidad específica, la
coadministración de dos (o más) agentes permite el
10 tratamiento de una afección primaria, y sus efectos colaterales asociados.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de una condición de sarcopenia; los agentes
15 particulares incluyen, aunque no a modo de limitación, testosterona, corotinoides, andrógenos, SARM y factor de crecimiento tipo insulina 1.

En una modalidad, un compuesto de la invención se administra junto con otro régimen terapéutico para el
20 tratamiento y/o la prevención de una condición de sarcopenia; los regímenes particulares incluyen, aunque no a modo de limitación, ejercicio físico solo o en combinación con creatinina monohidrato o con proteínas dietarias.

25 En una modalidad, un compuesto de la invención se

coadministra junto con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de osteoporosis; los agentes particulares incluyen, aunque no a modo de limitación, bifosfonatos (alendronato, reisedronato, ibendronato de sodio, o ácido zoldrónico), teriparatida, ranelato de estrontio, reemplazo hormonal (raloxifeno), suplemento de calcio o vitamina D.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra junto con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de la caquexia; los agentes particulares incluyen, aunque no a modo de limitación, estimulantes del apetito/antieméticos (por ejemplo, aunque sin limitaciones, acetato de megestrol, tetrahidrocannabinol), inhibidores de ACE, beta-bloqueantes, agentes anabólicos (por ejemplo, aunque sin limitaciones, oxandrolona, nandrolona, grelina).

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra junto con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de la caquexia inducida por VIH; los agentes particulares incluyen, aunque no a modo de limitación, inhibidores nucleótidos análogos de la transcriptasa inversa (NtARTI o NtRTI) (por ejemplo, pero sin limitaciones, Tenofovir®, Adefovir®), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) (por ejemplo, pero sin limitaciones, Efavirenz®, Nevirapine®, Delavirdine®,

Etravirine®), inhibidores de proteasa (por ejemplo, pero sin limitaciones, Saquinavir®, Ritonavir®, Indinavir®, Nelfinavir®, Amprenavir®, Lopinavir®, Atazanavir®, Fosamprenavir®, Tipranavir®, Darunavir®), inhibidores de
5 entrada (por ejemplo, pero sin limitaciones, Maraviroc®, Enfuvirtide®) o inhibidores de integrasa (por ejemplo, pero sin limitaciones, raltegravir).

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra junto con otro agente terapéutico para el
10 tratamiento y/o la prevención de la caquexia inducida por insuficiencia cardíaca congestiva; los agentes particulares incluyen, aunque no a modo de limitación, diuréticos de bucle oral (furosemida, torsemida o bumetamida), beta-bloqueantes (bisoprolol, carvedilol y metoprolol de liberación
15 sostenida), inhibidores de ACE (captoprilo, zofenoprilo, enalaprilo, ramiprilo, quinaprilo, perindoprilo, lisinoprilo, benazeprilo o fosinoprilo), antagonistas del receptor de angiotensina II (candesartán), o vasodilatadores.

En una modalidad, un compuesto de la invención se
20 coadministra junto con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de la caquexia inducida por insuficiencia renal en última etapa; los agentes particulares incluyen, aunque no a modo de limitación, inhibidores de ACE (captoprilo, zofenoprilo, enalaprilo, ramiprilo, quinaprilo,
25 perindoprilo, lisinoprilo, benazeprilo o fosinoprilo),

antagonistas del receptor de angiotensina II (candesartán), vitamina D3, o calcio asociado con aglutinantes de fosfato.

El término 'coadministración' incluye cualquier medio de administración de dos o más agentes terapéuticos al
5 paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como resultará evidente para el especialista en el arte. Aunque los dos o más agentes se pueden administrar en forma simultánea en una única formulación, esto no es esencial. Los agentes se pueden administrar en diferentes formulaciones y a
10 distintas horas.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

Descripción general

Los compuestos de la invención se puede preparar a partir de materiales iniciales fácilmente obtenibles, usando
15 los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden emplear otras condiciones
20 de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactantes o solventes particulares que se usen, pero las condiciones podrán ser determinadas por el especialista en el arte a través de procedimientos de optimización habituales.

25 Asimismo, como será evidente para el especialista en el

arte, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección del grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones
5 adecuadas para la protección y la desprotección, son bien conocidos en el arte. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, New York, 1991, y las
10 referencias allí citadas.

Los siguientes métodos se presentan con detalles sobre la preparación de compuestos representativos que se enumeraron anteriormente en la presente. Un compuesto de la invención puede ser preparado a partir de materiales
15 iniciales y reactivos conocidos o disponibles en el comercio por el especialista en el arte de la síntesis orgánica.

Todos los reactivos son de grado comercial y se usan tal como se recibieron, sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se usan solventes anhidros
20 disponibles en el comercio para las reacciones llevadas a cabo bajo atmósfera inerte. Se usan solventes de grado reactivo en todos los demás casos, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía en columna se realiza sobre gel de sílice 60 (35-70 μm). La cromatografía en capa delgada
25 se realiza usando placas F-254 recubiertas previamente

con gel de sílice (espesor: 0,25 mm). Los espectros de ^1H RMN se registran en un espectrómetro de RMN Bruker DPX 400 (400 MHz). Las desviaciones químicas (δ) para los espectros de ^1H RMN se informan en partes por millón (ppm) respecto de tetrametilsilano (δ 0,00) o el pico de solvente residual apropiado, es decir, CHCl_3 (δ 7,27), como referencia interna. Las multiplicidades se proporcionan en forma de singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), multiplete (m) y amplio (br). Las constantes de acoplamiento (J) se proporcionan en Hz. Los espectros de masa por electroaspersión (MS) se obtienen en un espectrómetro de LCMS en plataforma Micromass. Columna usada para todos los análisis de LCMS: Chromolith Performance RP-18 100 mm x 3 mm (Merck AG). Todos los métodos se usan con el siguiente gradiente:

Solvente A: MeCN; solvente B: H_2O , ambos solventes contienen ácido fórmico al 0,1%.

Gradiente: 100% de B a 0% de B de 0 a 3,5 min.; 0% de B de 3,5 a 4,5 min.; 0% a 100% de B de 4,5 a 4,6 min.; 100% de B de 4,6 a 5 min. Velocidad de flujo: 2,5 ml/min.

Lista de abreviaturas usadas en la sección experimental:

DCM:	Diclorometano
DiPEA:	N,N-diisopropiletilamina
MeCN	Acetonitrilo
BOC	ter-Butiloxicarbonilo
DMF	N,N-dimetilformamida
TFA	Ácido trifluoroacético
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DPPA	Difenilfosforilazida
LCMS	Cromatografía líquida acoplada a Espectrometría de Masa
ppm	Parte por millón
Fr	Relación frontal
T.r.	Tiempo de retención
s	Singlete
br s	Singlete amplio
m	Multiplete
d	Doblete
Pf	Punto de fusión
t.a.	Temperatura ambiente
T.r.	Tiempo de retención
TEA	Trietilamina

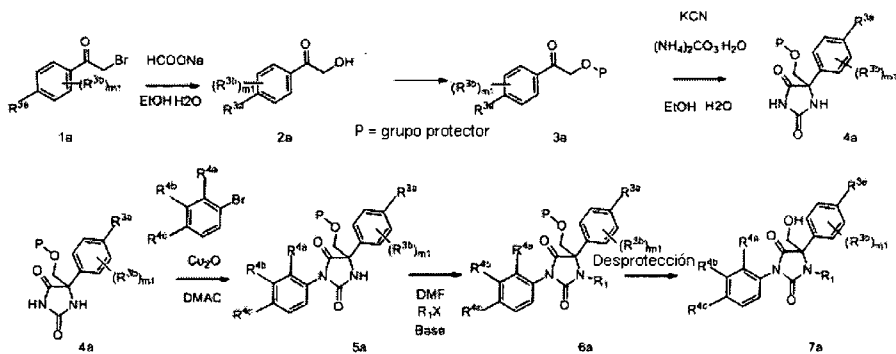
PROCEDIMIENTOS GENERALES:

Esquema de reacción general:

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos:

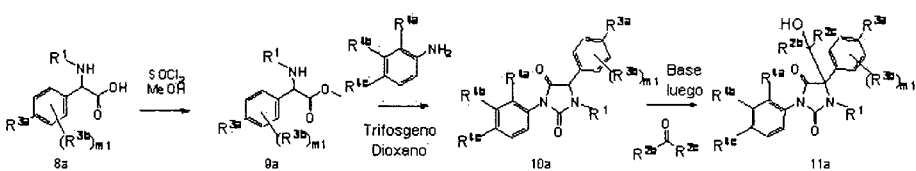
Método A

Esquema de reacción 1



Método B

Esquema de reacción 2



Ejemplo 1: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroxiometil-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (Método

A) Paso 1: 1-Fenil-2-(2-propeniloxi)etanona

Este compuesto se prepara a partir de 2-hidroxil-1-feniletanona, de acuerdo con el procedimiento usado por G. A. Molander y J. A. McKie en 1-hidroxil-2-butanona, *J. Org. Chem.* (1995), 60, 872-882.

Paso de protección (opcional):

La 1-hidroxi-2-butanona se puede proteger mediante varios grupos bien conocidos, de acuerdo con procedimientos habituales bien conocidos por el especialista en el arte. Por ejemplo, se obtiene 2-(ter-butil-dimetil-silaniiloxi)-1-fenil-etanona en forma cuantitativa mezclando 1-hidroxi-2-butanona, tBDMSCl e imidazol en DMF (véase la referencia 10). Este intermediario se usa luego como se describe en los siguientes pasos.

Paso 2: 4-Fenil-2-(propeniloxi)imidazolidin-2,5-diona

0,775 g de 1-fenil-2-(2-propeniloxi)etanona, 0,575 g de cianuro de potasio y 1,6 g de carbonato de amonio se calientan hasta 55°C durante 3 horas en 23 ml de una mezcla 50/50 de etanol/agua. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para proporcionar el producto deseado (sólido amarillento).

TLC: Fr = 0,42 (heptano/acetato de etilo 50/50)

δ ^1H RMN (CD_3OD): 3,68 (d, 1H); 4,13 (m, 3H); 4,22 (d, 1H); 4,92 (s, 2H); 5,22 (dd, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,95 (ddt, 1H); 7,45 (m, 3H); 7,64 (d, 2H)

LCMS: (T.r. = 5,79 min.): 288+ (MH, MeCN+)

Paso 3 : 4-[2,5-Dioxo-4-fenil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

A una solución de 0,47 g de 4-fenil-2-(propeniloxi)imidazolidin-2,5-diona en 30 ml de

dimetilacetamida se agrega 0,28 g de óxido de cobre (I) y 0,81 g de 4-bromo-2-trifluorometilbenzonitrilo. La mezcla se calienta a 160°C durante 3 horas. A t.a., la mezcla se diluye con una solución acuosa al 50% de amoníaco y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con 70/30 heptano/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado.

10 TLC: Fr = 0,30 (heptano/acetato de etilo 70/30)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,86 (d, 1H); 4,14 (sl, 2H); 4,27 (d, 1H); 5,28 (d, 1H); 5,32 (d, 1H); 5,89 (ddt, 1H); 7,52 (m, 3H); 7,70 (m, 2H); 7,98 (m, 2H); 8,14 (m, 1H)

LCMS: (T.r. = 6,91 min.): 414- (M-H-)

15 Paso 4 : 4-[2,5-Dioxo-3-metil-4-fenil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

A una solución de 0,86 g de 4-[2,5-dioxo-4-fenil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo y 0,26 ml de iodometano en 30 ml de DMF se agrega 430 mg de carbonato de potasio. La mezcla se agita a t.a. durante 5 horas, se evapora hasta la sequedad, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de . .

sílice mientras se eluye con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado.

TLC : Fr = 0,37 (heptano/acetato de etilo 70/30)

5 δ ¹H RMN (CDCl₃): 3,07 (s, 3H); 3,98 (d, 1H); 4,14 (br s, 2H); 4,44 (d, 1H); 5,28 (d, 1H); 5,32 (d, 1H); 5,87 (ddt, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,49 (m, 3H); 7,92 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,13 (m, 1H)

LCMS : (T.r. = 7,11 min.): 471+ (MH, MeCN+)

10 *Paso 5:4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrilo*

A una solución de 0,52 g de 4-[2,5-dioxo-3-metil-4-fenil-4-[(2-propenilo)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 40 ml de diclorometano se
15 agrega 2 ml de complejo de trifluoroborano-sulfuro de dimetilo en 10 ml de diclorometano. La mezcla se agita a t.a. durante 3 horas y se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y
20 se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado.

P.f. = 160°C.

25 TLC : Fr = 0,33 (heptano/acetato de etilo 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,09 (s, 3H); 4,18 (d, 2H); 4,73 (d, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,50 (m, 3H); 7,93 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,17 (m, 1H)

LCMS: (T.r. = 6,53 min.): 358- ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}-$)

5 ***Ejemplos 2 y 3: 4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxiopropil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrilo (Método B)***

Paso 1: 2-Metilamino-2-fenilacetato de metilo

6,63 ml de cloruro de tionilo se agregan lentamente a una solución de 1,5 g de ácido 2-metilamino-2-fenilacético en
10 100 ml de metanol. La mezcla es heterogénea y se vuelve
límpida tras agitar durante dos horas. La mezcla se agita
durante 48 horas a t.a. y luego el solvente se evapora hasta
la sequedad. El producto en bruto se diluye con una solución
acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de
15 etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y luego
salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se
evaporan para proporcionar el producto deseado, el cual se
usa sin modificaciones para el siguiente paso.

TLC: Fr = 0,56 (diclorometano/metanol 90/10)

20 δ ^1H RMN (CDCl_3): 1,96-1,99 (br s, 1H); 2,43 (s, 3H);
3,73 (s, 3H); 4,30 (s, 1H); 7,31-7,42 (m, 5H)

Paso 2: 4-[2,5-Dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrilo

A una solución de 1,26 g de trifosgeno en 20 ml de
25 tolueno anhidro se agrega lentamente una solución de 1,18 g

de 4-amino-2-trifluorometilbenzonitrilo en 16 ml de dioxano anhidro. La mezcla se somete a reflujo durante 1,5 horas. Luego de enfriar a t.a., la mezcla se evapora hasta la sequedad. A este producto en bruto diluido con 50 ml de THF
5 anhidro se le agrega 1,13 g de 2-metilamino-2-fenilacetato de metilo en 10 ml de THF. La mezcla se agita a t.a. durante 30 minutos. Se añade 1,96 ml de TEA, la mezcla se somete a reflujo durante 1,5 horas y se agita a t.a. durante 16 horas, y luego se evapora hasta la sequedad. El producto en bruto se
10 diluye con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y luego salmuera, y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El producto en bruto se cristaliza en acetato de etilo, se filtra y se enjuaga con éter de etilo
15 para proporcionar el producto deseado.

TLC: Fr = 0,67 (diclorometano/éter de etilo 90/10)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,06 (s, 3H); 5,06 (s, 1H); 7,35-7,39 (m, 2H); 7,48-7,56 (m, 3H); 7,96 (d, 1H); 8,03 (dd, 1H); 8,18 (d, 1H)

20 LCMS : (t.a. = 2,91min ., método apolar): No ionizable

Paso 3:4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxipropil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

A una solución de 200 mg de 4-[2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 4 ml
25 de THF anhidro enfriado hasta -78°C se le agrega lentamente

0,64 ml de bis(trimetilsilil)amida de litio al 20% en hexano. La solución se vuelve de color marrón oscuro. La mezcla se agita a -78°C durante 10 min. Luego se agrega lentamente 121 μl de propanalaldehído, la solución se vuelve de color rojo oscuro. La adición de otros 121 μl de propanalaldehído conduce a la decoloración total de la mezcla. La mezcla se agita a -78°C durante 30 min., y la reacción se extingue a -78°C con una solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se calienta a t.a., y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y luego salmuera, y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 1/1 a 0/1 de heptano/diclorometano y luego 99/1 a 95/5 de diclorometano/éter de etilo para obtener dos diastereómeros: isómero A e isómero B.

Datos analíticos para el isómero A:

TLC: $R_f = 0,45$ (diclorometano/éter de etilo 9/1)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 1,19 (t, 3H); 1,48-1,63 (m, 1H); 1,65-1,78 (m, 1H); 3,26 (s, 3H); 4,70-4,77 (m, 1H); 7,46-7,62 (m, 5H); 7,93 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,13 (s, 1H)

LCMS: (T.r. = 3,47 min.): 358- ($\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}$)-

Datos analíticos para el isómero B:

TLC: $R_f = 0,36$ (diclorometano/éter de etilo 9/1)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 1,18 (t, 3H); 1,42-1,55 (m, 1H);
1,72-1,84 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 4,63-4,70 (m, 1H);
7,39-7,55 (m, 5H); 7,95 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,15 (s,
1H)

5 LCMS: (T.r. = 3,46 min.): 358- ($\text{M}-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}$)-

**Ejemplos 4 y 5: 4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxietil)-3-
metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrilo**

El 4-[2,5-dioxo-4-(1-hidroxietil)-3-metil-4-
fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo se
10 obtiene usando el mismo protocolo que para los ejemplos 2 y
4, partiendo de 4-[2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-
il]-2-trifluorometilbenzonitrilo y usando acetaldehído en
lugar de propionaldehído. El producto en bruto se purifica
por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con
15 una mezcla 1/1 a 0/1 de heptano/diclorometano y luego 99/1 a
95/5 de diclorometano/éter de etilo, para proporcionar dos
diastereómeros: isómero C e isómero D.

Datos analíticos para el isómero C:

20 TLC: Fr = 0,32 (diclorometano/éter de etilo/ NH_4OH .
90/10/0,1)

δ ^1H -RMN (CDCl_3): 1,42 (d, 3H); 3,26 (s, 3H);
5,03-5,61 (m, 1H); 7,47-7,60 (m, 5H); 7,93 (d, 1H); 7,99
(d, 1H); 8,12 (s, 1H)

LCMS: (T.r. = 3,35 min.): 358- ($\text{M}-\text{CH}_3\text{CHOH}$)-

25 Datos analíticos para el isómero D:

TLC: Fr = 0,26 (diclorometano/éter de etilo/NH₄OH
90/10/0,1)

δ ¹H-RMN (CDCl₃): 1,44 (d, 3H); 3,10 (s, 3H);
4,98-5,06 (m, 1H); 7,42-7,56 (m, 5H); 7,95 (d, 1H); 8,02
5 (d, 1H); 8,16 (s, 1H)

LCMS: (T.r. = 3,34 min.): 358- (M-CH₃CHOH)-

**Ejemplo 6: 4-[4-(2,5-Dioxo-4-fluorofenil)-4-
hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo
(Método A)**

10 Paso 1: 1-(4-Fluorofenil)-2-hidroxietanona

2 g de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona y 6 eq. de
formiato de sodio en 15 ml de etanol/agua se irradian bajo
microondas durante 5 minutos a 150°C, 11 barios. Luego del
filtrado y la evaporación del etanol, se agrega agua. El
15 producto esperado se aísla por filtración.

δ ¹H RMN (DMSO D₆): 4,78 (s, 2H); 5,12 (m, 1H); 7,35
(m, 2H); 8,00 (m, 2H).

LCMS: (T.r. = 2,51 min.): Sin ionización

Paso 2: 1-(4-Fluorofenil)-2-(2-propeniloxi)etanona

20 Se mezcla 2,4 g de 1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietanona
obtenida en el Paso 1, 10 ml de bromuro de alilo y 9,4 g de
CaSO₄ bajo atmósfera de argón. Se agrega 6,2 g de Ag₂O en
porciones durante 1,5 horas. Esta mezcla se agita durante 3
horas a t.a., se diluye con éter de etilo, se filtra, y el
25 solvente se evapora. El producto en bruto se purifica por

cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con 90/10 de heptano/acetato de etilo.

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 4,05 (m, 2H); 4,82 (s, 2H); 5,17 (dd, 1H); 5,28 (dd, 1H); 5,92 (ddt, 1H); 7,37 (m, 2H); 8,00 (m, 2H)

5 LCMS: (T.r. = 2,69 min.): Sin ionización

Paso 3: 4-(4-Fluorofenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-2,5-diona

1,8 g de 1-(4-fluorofenil)-2-(2-propeniloxi)etanona obtenida en el Paso 2, 1,21 g de cianuro de potasio y 4,69 g de carbonato de amonio se calientan hasta 55°C durante 2 horas en 50 ml de una mezcla 50/50 de etanol/agua. Mientras se calienta la mezcla a 55°C, se agrega 4,69 g de carbonato de amonio 3 veces al cabo de 1, 4 y 15 horas, respectivamente. La mezcla de reacción luego se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para proporcionar el producto deseado.

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 3,50 (d, 1H); 3,95 (d, 1H); 4,03 (d, 2H); 5,15 (dd, 1H); 5,25 (dd, 1H, (dd, 1H); 5,85 (ddt, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,58 (m, 2H); 8,65 (s, 1H); 10,80 (s, 1H).

20 LCMS: (T.r. = 2,43 min.): Sin ionización.

Paso 4: 4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se agrega 0,33 g de óxido de cobre (I) y 0,95 g de 4-bromo-2-trifluorometilbenzonitrilo a una solución de 1 g de

4-(4-fluorofenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-2,5-diona obtenida en el Paso 3 en 3 ml de DMAC. La mezcla se calienta a 160°C durante 3 horas. Luego de enfriada, la mezcla se diluye con una solución acuosa al 50% de amoníaco y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 2/1 de heptano/acetato de etilo.

10 δ ¹H RMN (DMSO D₆): 3,62 (d, 1H); 4,07 (m, 2H); 4,15 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,22 (d, 1H); 5,85 (ddt, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 8,00 (d, 1H); 8,10 (s, 1H), 8,33 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,30 min.): 432- (M-H-)

Paso 5: 4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenil)-3-metil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

15

Se agrega 325 mg de carbonato de potasio y 0,25 ml de iodometano a una solución de 0,85 g de 4-[2,5-dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo obtenido en el Paso 4, disuelto en 3 ml de DMF. La mezcla se agita a t.a. durante 4 horas bajo atmósfera de argón, se evapora hasta la sequedad, se diluye con agua y salmuera, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora para proporcionar el producto deseado.

20

25

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 2,85 (s, 3H); 4,17 (m, 2H); 4,20 (d, 1H); 4,40 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,21 (d, 1H); 5,87 (ddt, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,55 (m, 2H); 8,00 (d, 1H); 8,12 (s, 1H), 8,33 (d, 1H).

5 LCMS: (T.r. = 3,43 min.): Sin ionización

Paso 6: 4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

La mezcla en bruto de 4-[2,5-dioxo-4-(4-fluorofenil)-3-metil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo obtenida en el Paso 5 se solubiliza en 5 ml de DCM bajo atmósfera de argón. Se añade 0,9 ml de complejo de trifluoroborano-sulfuro de dimetilo. La mezcla se agita a t.a. durante 7 horas. Se agrega lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, el producto se extrae con DCM, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 4/1 de DCM/acetato de etilo.

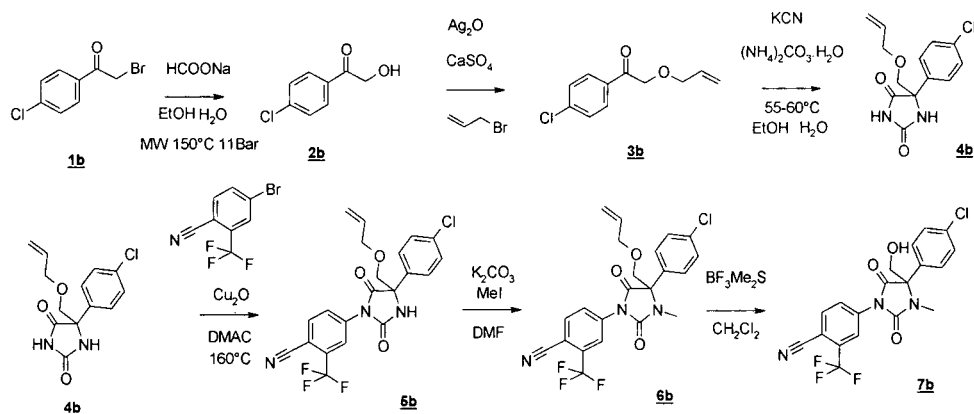
10
15
20

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 2,87 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,40 (m, 1H); 5,80 (m, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,52 (m, 2H); 8,05 (d, 1H); 8,19 (s, 1H), 8,32 (d, 1H).

25 LCMS: (T.r. = 2,97 min.): 376- (M- CH_2OH -)

Ejemplo 7: 4-[4-(4-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (Método A)

Esquema de reacción 3



Paso 1: 1-(4-Clorofenil)-2-hidroxietanona

Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 1, haciendo reaccionar 2 g de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona se obtiene el producto deseado.

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 4,78 (s, 2H); 5,15 (m, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,94 (d, 2H).

LCMS: (T.r. = 2,55 min.): Sin ionización

Paso 2: 1-(4-Clorofenil)-2-(2-propeniloxi)etanona

Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 2, haciendo reaccionar 2.64 g de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona se obtiene el producto deseado.

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 4,08 (m, 2H); 4,84 (s, 2H); 5,18 (dd, 1H); 5,29 (dd, 1H); 5,92 (ddt, 1H); 7,61 (d, 2H); 7,92 (d, 2H)

Paso 3: 4-(4-Clorofenil)-4-(2-propeniloxi)imidazolidin-

2,5-diona

Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 3, haciendo reaccionar 2,5 g de 1-(4-clorofenil)-2-(2-propeniloxi)etanona se obtiene el producto deseado.

5 δ ^1H RMN (DMSO D_6): 3,50 (d, 1H); 3,93 (d, 1H); 4,03 (d, 2H); 5,15 (dd, 1H); 5,25 (dd, 1H, (dd, 1H); 5,84 (ddt, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,55 (m, 2H); 8,67 (s, 1H); 10,82 (s, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,06 min.): Sin ionización.

Paso 4: 4-[4-(4-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-[(2-
10 propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo

Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 4, haciendo reaccionar 1,4 g de 4-(4-clorofenil)-4-(2-propeniloxi)imidazolidin-2,5-diona se obtiene el producto
15 deseado.

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 3,71 (d, 1H); 4,05 (m, 2H); 4,15 (d, 1H); 5,13 (d, 1H); 5,21 (d, 1H); 5,85 (ddt, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,68 (d, 2H); 7,98 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,31 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,41 min.): (448/450)- (M-H-)

20 Paso 5: 4-[4-(4-Clorofenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-[(2-
propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo

Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 5, haciendo reaccionar 0,50 g de 4-[4-(4-clorofenil)-2,5-dioxo-4-[(2-
25 propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-

trifluorometilbenzonitrilo se obtiene el producto deseado.

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 2,87 (s, 3H); 4,10 (m, 2H); 4,18 (d, 1H); 4,40 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,21 (d, 1H); 5,88 (ddt, 1H); 7,54 (m, 4H); 8,00 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,33 (d, 1H).

5 LCMS: (T.r. = 3,57 min.): Sin ionización

Paso 6: 4-[4-(4-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 6, haciendo reaccionar 0,6 g de 4-[4-(4-clorofenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-
10 [(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo se obtiene el producto deseado.

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 2,87 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,40 (m, 1H); 5,82 (m, 1H); 7,51 (m, 4H); 8,03 (d, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,32 (d, 1H).

15 LCMS: (T.r. = 3,13 min.): (392/394)- (M- CH_2OH -)

Ejemplo 8: 4-[4-(4-Fluorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Paso 1: 4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo.
20

A una solución de 0,42 g de 4-[2,5-dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 3 ml de DMF, se agrega 160 mg de carbonato de potasio y 0,2 ml de bromuro de propargilo
25 (solución al 80% en tolueno). La mezcla se agita a t.a.

durante 4 horas bajo atmósfera de argón. Luego, se añade 0,04 ml de bromuro de propargilo (solución al 80% en tolueno), y la mezcla se agita durante 1 hora a t.a., se evapora hasta la sequedad, se diluye con agua y salmuera, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora.

El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 4/1 de heptano/acetato de etilo.

10 δ ^1H RMN (DMSO D_6): 3,17 (s, 1H); 4,05-4,12 (m, 2H); 4,25-4,40 (m, 4H); 5,12 (d, 1H); 5,22 (d, 1H); 5,88 (ddt, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 8,00 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,33 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,46 min.): Sin ionización

15 *Paso 2: 4-[4-(4-Fluorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo*

Se disuelve 0,45 g de 4-[2,5-dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-[(2-propeniloxy)metil]-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo obtenido en el Paso 1 en 5 ml de DCM bajo atmósfera de argón. Se agrega 0,2 ml de complejo de trifluoroborano-sulfuro de dimetilo. La mezcla se agita a t.a. durante 18 horas. Se agrega lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrae con DCM, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se

20

25

purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 6/1 de DCM/acetato de etilo.

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 3,10 (m, 3H); 4,10-4,40 (m, 4H);
5 5,80 (m, 1H); 7,28 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 8,05 (d, 1H); 8,20
(s, 1H); 8,35 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,07 min.): 400- (M- CH_2OH -)

**Ejemplo 9: 4-[4-(3-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-
3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrilo**

10 **(Método A)**

Paso 1: 1-(3-Clorofenil)-2-hidroxietanona

Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 1, haciendo reaccionar 2 g de 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona se obtiene el producto deseado.

15 δ ^1H RMN (DMSO D_6): 4,80 (s, 2H); 5,20 (m, 1H); 7,58
(t, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,95 (s, 1H).

LCMS: (T.r. = 2,30 min.): Sin ionización

Paso 2: 1-(3-Clorofenil)-2-(2-propeniloxi)etanona

20 Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 2, haciendo reaccionar 2,5 g de 1-(3-clorofenil)-2-hidroxietanona se obtiene el producto deseado.

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 4,07 (m, 2H); 4,88 (s, 2H); 5,18
(dd, 1H); 5,30 (dd, 1H); 5,92 (ddt, 1H); 7,58 (t, 1H); 7,72
(d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,92 (s, 1H).

25 Paso 3: 4-(3-Clorofenil)-4-(2-propeniloxi)imidazolidin-

2,5-diona

Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 3, haciendo reaccionar 1,5 g de 1-(3-clorofenil)-2-(2-propeniloxi)etanona se obtiene el producto deseado.

5 δ ¹H RMN (DMSO D₆): 3,52 (d, 1H); 3,95 (d, 1H); 4,02 (d, 2H); 5,16 (dd, 1H); 5,25 (dd, 1H); 5,85 (ddt, 1H); 7,44 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 10,83 (s, 1H).

LCMS: (T.r. = 2,57 min.): Sin ionización

10 Paso 4: 4-[4-(3-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 4, haciendo reaccionar 1,0 g de 4-(3-clorofenil)-4-(2-propeniloxi)imidazolidin-2,5-diona se obtiene el producto deseado.

15 δ ¹H RMN (DMSO D₆): 3,72 (d, 1H); 4,05 (m, 2H); 4,18 (d, 1H); 5,13 (d, 1H); 5,21 (d, 1H); 5,85 (ddt, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 9,12 (s, 1H).

20 LCMS: (T.r. = 3,41 min.): (448/450)- (M-H-)

Paso 5: 4-[4-(3-Clorofenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 5, haciendo reaccionar 0,66 g de 4-[4-(3-clorofenil)-2,5-dioxo-4-[(2-

25 reaccionar 0,66 g de 4-[4-(3-clorofenil)-2,5-dioxo-4-[(2-

propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-

trifluorometilbenzonitrilo se obtiene el producto deseado.

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 2,88 (s, 3H); 4,10 (m, 2H); 4,20 (d, 1H); 4,42 (d, 1H); 5,16 (d, 1H); 5,22 (d, 1H); 5,89 (ddt, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,52 (m, 2H); 7,60 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,15 (s, 1H), 8,33 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,57 min., método apolar): Sin ionización

Paso 6: 4-[4-(3-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

10 Usando el protocolo del Ejemplo 6, paso 6, haciendo reaccionar 0,60 g de 4-[4-(3-clorofenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo se obtiene el producto deseado.

δ ^1H RMN (MeOD): 3,08 (s, 3H); δ 4,20 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,52 (m, 2H); 8,14 (m, 2H); 8,25 (s, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,10 min.): (392/394) - ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}$)

Ejemplos 10 y 11: (S)-4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo y (R)-4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

20 Los dos enantiómeros de 4-[2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo se separan por cromatografía de una muestra de 1,5 g de la mezcla racémica obtenida en el Ejemplo 1 sobre Chiralcel OD (columna LC50 Prochrom) mientras se eluye con una mezcla

75/25 de heptano/isopropanol.

El enantiómero (S) se eluye en primer lugar. Al evaporar el solvente, se obtiene el compuesto deseado.

$$[\alpha]_D = - 40,8^{\circ} \text{ (c = 1\%, EtOH).}$$

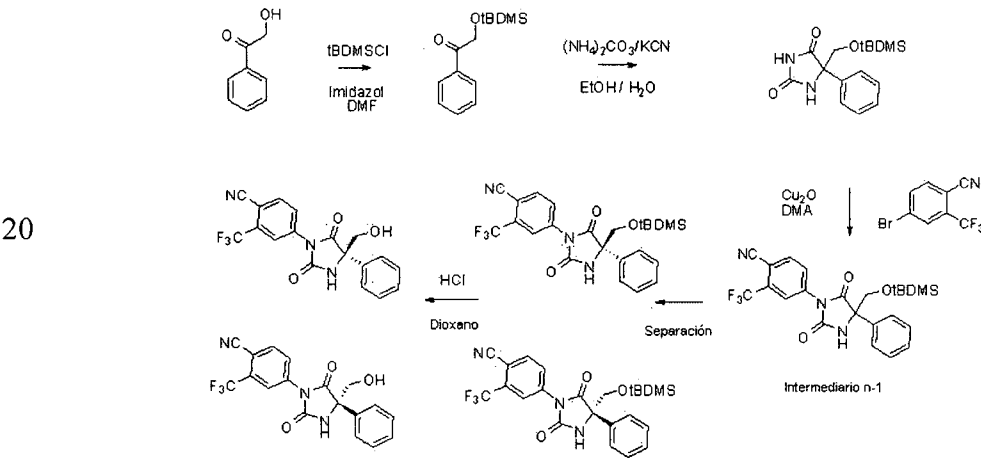
5 HPLC: Chiralcel OD, columna de 250 x 4,6 mm, heptano/isopropanol 75/25, velocidad de flujo 1 ml/min., T.r.: 9,01 min.

El enantiómero (R) se eluye en segundo lugar. Una purificación adicional en las mismas condiciones, seguida por
10 la evaporación del solvente, proporciona el compuesto deseado.

$$[\alpha]_D = + 41,1^{\circ} \text{ (c = 1\%, EtOH).}$$

HPLC: Chiralcel OD, columna de 250 x 4,6 mm, heptano/isopropanol 75/25, velocidad de flujo 1 ml/min.,
15 T.r.: 13,24 min.

Vía alternativa:



Siguiendo la misma vía que se describe para el Ejemplo

1 mostrado en el Esquema de reacción 3, se puede realizar una purificación del "intermediario n-1" para obtener los compuestos de los Ejemplos 10 y 11 luego de la desprotección usando una columna ChiralpakAD® (250 x 4,6 mm), utilizando
5 una mezcla supercrítica de CO₂ / MeCN / iPrOH (90 / 5 / 5) a 40°C y 100 barios, seguida por la eliminación del grupo protector de acuerdo con procedimientos conocidos (véase la referencia 10).

Ejemplo 12: 4-[2,5-Dioxo-3-etil-4-hidroximetil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (Método A)
10

Paso 1: 4-[2,5-Dioxo-3-etil-4-fenil-4-[(2-propeniloxy)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

15 El procedimiento del Ejemplo 1, Paso 1, aplicado a 0,23 g de 4-[2,5-dioxo-4-fenil-4-[(2-propeniloxy)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo con 0,18 ml de iodoetano proporciona el compuesto deseado.

20 LCMS : (T.r. = 3,20 min.): 444+ (MH+)

Paso 2: 4-[2,5-Dioxo-3-etil-4-hidroximetil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

0,2 g de 4-[2,5-dioxo-3-etil-4-fenil-4-[(2-propeniloxy)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo se tratan con 0,2 ml de complejo
25

de trifluoroborano-sulfuro de dimetilo como se describe en el Ejemplo 3, Paso 2, para proporcionar el compuesto deseado.

TLC : Fr = 0,35 (heptano/acetato de etilo 20/10)

δ ^1H RMN (DMSO D_6): 1,05 (t, 3H); 3,32 (q, 2H); 4,22 y
5 4,40 (2m, 2H); 5,62 (t, 1H); 7,4-7,5 (m, 5H); 8,08 (d, 1H);
8,20 (s, 1H); 8,33 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,81 min.): 372- ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}-$)

Ejemplo 13: 4-[4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-

hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometil-

10 **benzonitrilo (Método A)**

Paso 1: 4-(2-Hidroxiacetil)benzonitrilo

Una solución de 1 g de 4-(2-bromoacetil)benzonitrilo en
acetonitrilo (5 ml) y agua (10 ml) se trata bajo irradiación
de microondas (125°C, 50 min.). Se repite el mismo
15 experimento cinco veces. Todos los viales se recogen, se
extraen con éter de etilo, se secan sobre sulfato de magnesio
y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto
deseado.

TLC: Fr = 0,15 (acetato de etilo/ciclohexano 30/70)

20 δ ^1H RMN (CDCl_3): 4,94 (s, 2H); 7,85-7,87 (dd, 2H);
8,05-8,07 (dd, 2H)

LCMS: (T.r. = 2,40 min.): No ionizable

Paso 2: 4-[2-(2-Propeniloxi)acetil]benzonitrilo

A una solución de 2,7 g de 4-(2-
25 hidroxiacetil)benzonitrilo en bromuro de alilo (15 ml) se le

agrega 10,2 g de sulfato de calcio y 6,7 g de óxido de plata. La mezcla se agita bajo argón y en la oscuridad durante 2 horas. La mezcla se diluye con AcOEt, se filtra sobre celite, se concentra y se purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano: 0/100 a 50/50) para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,38 (acetato de etilo/ciclohexano 40/60)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 4,01 (d, 2H); 4,57 (s, 2H); 5,13 (d, 1H); 5,22 (s, 1H); 5,73-5,86 (m, 1H); 7,64 (d, 2H); 7,91 (d, 2H)

LCMS: (T.r. = 3,05 min.): No ionizable

Paso 3: 4-[2,5-Dioxo-4-[(2-propeniloxy)metil]imidazolidin-4-il]benzonitrilo

A una solución de 500 mg de 4-[2-(2-propeniloxy)acetil]benzonitrilo (en EtOH (5 ml) y agua (5 ml)) se le agrega 324 mg de cianuro de potasio y 1,67 g de carbonato de amonio. La mezcla se somete a reflujo durante toda la noche a 55°C. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,16 (acetato de etilo/ciclohexano 30/70)

δ ^1H RMN (CD_3OD): 3,45 (d, 1H); 3,86 (m, 3H); 4,95 (d, 1H); 5,06 (dd, 1H); 5,60-5,73 (m, 1H); 7,58 (s, 4H)

LCMS: (T.r. = 2,77 min.): 270- (M-H)-

25 Paso 4: 4-[4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-[(2-

propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo

A una solución de 675 mg de 4-[2,5-dioxo-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-4-il]benzonitrilo y 622 mg de
5 4-bromo-2-trifluorometilbenzonitrilo en DMAC (2,5 ml), se le
agrega 214 mg de óxido de cobre (I). La mezcla se somete a
reflujo durante toda la noche a 130°C. La mezcla se
concentra, se toma en DCM, se lava con una solución acuosa al
10% de amoníaco y salmuera. La fase orgánica se seca sobre
10 sulfato de magnesio, se concentra al vacío y se purifica
sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano: 0/100 a
50/50) para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,48 (acetato de etilo/ciclohexano 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,85 (d, 1H); 4,09-4,19 (m, 3H);
15 5,25-5,31 (m, 2H); 5,80-5,87 (m, 1H); 6,07 (s, 1H); 7,79-7,84
(s, 4H); 7,95 (s, 2H); 8,07 (s, 1H)

LCMS: (T.r. = 3,29 min.): 439- (M-H)-

Paso 5: 4-[4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-[(2-
propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-
20 *trifluorometilbenzonitrilo*

A una solución de 459 mg de 4-[4-(4-cianofenil)-2,5-
dioxo-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo obtenido en el Paso 4 en DMF (1,5
ml), se le agrega 173 mg de carbonato de potasio y 130 μl de
25 yoduro de metilo. La mezcla se agita durante 3 horas a t.a.,

se evapora, se lava con salmuera, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,54 (acetato de etilo/ciclohexano 50/50)

5 δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,09 (s, 3H); 3,95 (d, 1H); 4,14 (m, 2H); 4,39 (d, 1H); 5,28-5,34 (m, 2H); 5,84-5,91 (m, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,80 (d, 2H), 7,95 (s, 2H), 8,10 (s, 1H)

LCMS: (T.r. = 3,81 min.): No ionizable

Paso 6: 4-[4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-
10 metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

A una solución de 433 mg de 4-[4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo obtenido en el Paso 5 en DCM (5 ml), se le agrega 600 μl de complejo de trifluoruro de boro-sulfuro de dimetilo. La mezcla se agita durante 8 horas a t.a., se diluye con DCM, se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano: 0/100 a 50/50) para proporcionar el
15
20 compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,10 (acetato de etilo/ciclohexano 30/70)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,14 (s, 3H); 4,16 (d, 1H); 4,73 (d, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,82 (d, 2H), 7,93-8,00 (m, 2H), 8,13 (s, 1H)

25 LCMS: (T.r. = 3,05 min.): 383- (M- CH_2OH)-

Ejemplo 14: 4-[4-(3-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-hidroxiacetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrilo (Método A)

Paso 1: 3-(2-Hidroxiacetil)benzonitrilo

5 Una solución de 776 mg de 3-(2-bromoacetil)benzonitrilo en acetonitrilo (5 ml) y agua (10 ml) se trata bajo irradiación de microondas (125°C, 50 min.). Se realiza el mismo experimento por segunda vez con 976 mg. Todos los viales se recogen, se extraen con éter de etilo, se secan
10 sobre sulfato de magnesio, y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,38 (acetato de etilo/ciclohexano 30/70)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 4,94 (s, 2H); 7,71 (t, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,25 (s, 1H)

15 *Paso 2: 3-[(2-(2-Propeniloxi)acetil]benzonitrilo*

A una solución de 1,08 g de 3-(2-hidroxiacetil)benzonitrilo en bromuro de alilo (8 ml) se le agrega 4 g de sulfato de calcio y 2,6 g de óxido de plata. La mezcla se agita bajo argón y en la oscuridad durante toda la
20 noche. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se filtra sobre celite, se concentra y se purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 0/100 a 30/70) para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,64 (acetato de etilo/ciclohexano 30/70)

25 δ ^1H RMN (CDCl_3): 4,18 (d, 2H); 4,73 (s, 2H); 5,31 (d,

1H); 5,37 (d, 1H); 5,92-6,02 (m, 1H); 7,66 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,29 (s, 1H)

LCMS: (T.r. = 3,04 min.: No ionizable)

Paso 3: 3-[2,5-Dioxo-4-[(2-

5 propeniloxi)metil]imidazolidin-4-il]benzonitrilo

A una solución de 450 mg de 3-[(2-(2-propeniloxi)acetil]benzonitrilo (en EtOH (5 ml) y agua (5 ml)) se le agrega 291 mg de cianuro de potasio y carbonato de amonio. La mezcla se somete a reflujo durante la noche a 55°C. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,1 (acetato de etilo/ciclohexano 30/70)

δ ¹H RMN (CD₃OD): 3,70 (d, 1H); 4,10-4,14 (m, 3H); 5,23 (d, 1H); 5,33 (d, 1H); 5,89-5,98 (m, 1H); 7,67 (t, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,98-8,02 (m, 1H)

Paso 4: 4-[4-(3-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

A una solución de 579 mg de 3-[2,5-dioxo-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-4-il]benzonitrilo y 534 mg de 4-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo en DMAC (2,5 ml), se le agrega 183 mg de óxido de cobre. La mezcla se somete a reflujo durante toda la noche a 130°C. La mezcla se concentra, se toma en DCM, se lava con una solución acuosa al

10% de amoníaco y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra al vacío y se purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 0/100 a 50/50) para proporcionar el compuesto deseado.

5 TLC: Fr = 0,3 (acetato de etilo/ciclohexano 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,85 (d, 1H); 4,07-4,21 (m, 3H); 5,26-5,38 (m, 2H); 5,80-5,89 (m, 1H); 6,24 (s, 1H); 7,59-7,70 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,94-8,19 (m, 5H)

 LCMS: (T.r. = 3,26 min.): 439- (M-H)-

10 Paso 5: 4-[4-(3-Cianofenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

 A una solución de 358 mg de 4-[4-(3-cianofenil)-2,5-dioxo-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-

15 trifluorometilbenzonitrilo en DMF (1,5 ml) se le agrega 135 mg de carbonato de potasio y 101 μl de yoduro de metilo. La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, se evapora, se lava con salmuera, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para
20 proporcionar el compuesto deseado.

 TLC: Fr = 0,58 (acetato de etilo/ciclohexano 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,09 (s, 3H); 3,95 (d, 1H); 4,14 (m, 2H); 4,38 (d, 1H); 5,29-5,34 (m, 2H); 5,84-5,91 (m, 1H); 7,63-7,79 (m, 4H); 7,96 (s, 2H); 8,11 (s, 1H)

25 LCMS: (T.r. = 3,81 min.): No ionizable

Paso 6: 4-[4-(3-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrilo

Se agrega 328 µl de complejo de trifluoroborano-sulfuro de dimetilo a una solución de 354 mg de 4-[4-(3-cianofenil)-
5 2,5-dioxo-3-metil-4-[(2-propenilo)metil]imidazolidin-1-il]-
2-trifluorometilbenzonitrilo (en DCM (5 ml)). La mezcla se
agita durante 6 horas a temperatura ambiente, se diluye con
DCM, se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio,
se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica
10 sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 0/100 a
50/50) para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,30 (acetato de etilo/ciclohexano 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,14 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,71 (d,
1H); 7,65-7,79 (m, 4H); 7,94-8,02 (m, 2H); 8,14 (s, 1H)

15 LCMS: (T.r. = 3,04 min.): 383- ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}$)-

Ejemplo 15: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-(3-trifluorometilfenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrilo (Método A)

Paso 1: 1(3-Trifluorometilfenil)-2-hidroxietanona

20 Una solución de 2-bromo-1-[3-(trifluorometil)fenil]etanona (1 g) en acetonitrilo (2,5 ml)
y agua (10 ml) se trata bajo irradiación de microondas
(125°C, 50 min.). Se repite el mismo experimento cinco veces.
Todos los viales se recogen, se extraen con DCM, se secan
25 sobre sulfato de magnesio y se concentran al vacío para

proporcionar el compuesto deseado.

δ ^1H RMN (CDCl_3): 4,96 (s, 2H); 7,70 (m, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,14 (d, 1H), 8,22 (s, 1H)

Paso 2: 2-[(2-Propeniloxi)metil]-1-(3-trifluorometilfenil)etanona

A una solución de 1-(3-trifluorometilfenil)-2-hidroxietanona (3,66 g) en bromuro de alilo (20 ml) se le agrega sulfato de calcio (10,9 g) y óxido de plata (7,1 g). La mezcla se agita bajo argón y en la oscuridad durante 2 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se filtra a través de celite, se concentra y se purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 0/100 a 15/85) para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,79 (acetato de etilo/ciclohexano 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 4,20 (m, 2H); 4,78 (s, 2H); 5,30 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,94-6,02 (m, 1H); 7,66 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,18 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,53 min.): No ionizable

Paso 3: 4-[(2-Propeniloxi)metil]-4-(3-(trifluorometilfenil)imidazolidin-2,5-diona

A una solución de 2-[(2-propeniloxi)metil]-1-(3-trifluorometilfenil)etanona (1,17 g) en EtOH (5 ml) y agua (5 ml) se le agrega cianuro de potasio (624 mg) y carbonato de amonio (3,2 g). La mezcla se somete a reflujo durante toda la noche a 55°C. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se

seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,45 (acetato de etilo/ciclohexano 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,80 (d, 1H); 4,00-4,10 (m, 3H);
 5 5,20-5,27 (m, 2H); 5,77-5,87 (m, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,57 (t,
 1H); 7,67 (d, 1H); 7,77-7,88 (m, 2H), 8,59 (s, 1H)

LCMS: (T.r. = 3,19 min.): 313- (M-H)-

Paso 4: 4-[2,5-Dioxo-4-[(2-propeniloxy)metil]-4-(3-
 trifluorometilfenil)-imidazolidin-1-il]-2-

10 trifluorometilbenzonitrilo

A una solución de 4-[(2-propeniloxy)metil]-4-(3-
 trifluorometilfenil)imidazolidin-2,5-diona (1,45 g) y 4-
 bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,15 g) en DMAC (7 ml)
 se le agrega óxido de cobre (528 mg). La mezcla se somete a
 15 reflujo durante toda la noche a 130°C. La mezcla se
 concentra, se toma en acetato de etilo, se lava con una
 solución acuosa al 10% de amoníaco y salmuera. La fase
 orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra al
 vacío y se purifica sobre gel de sílice (acetato de
 20 etilo/ciclohexano 0/100 a 50/50) para proporcionar el
 compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,69 (acetato de etilo/ciclohexano 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,84 (d, 1H); 4,10 (m, 2H); 4,20 (d,
 1H); 5,25-5,30 (m, 2H); 5,80-5,89 (m, 1H); 6,57 (s, 1H);
 25 7,62-7,66 (t, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,91-7,96 (m, 4H), 8,09 (s,

1H)

LCMS: (T.r. = 3,55 min.): 482- (M-H)-

Paso 5: 4-[2,5-Dioxo-3-metil-4-[(2-propeniloxi)metil]-4-(3-trifluorometilfenil)imidazolidin-1-il]-2-

5 *trifluorometilbenzonitrilo*

A una solución de 814 mg de 4-[2,5-dioxo-4-[(2-propeniloxi)metil]-4-(3-trifluorometilfenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en DMF (1,5 ml) se le agrega carbonato de potasio (279 mg) y yoduro de metilo (420 µl). La
10 mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, se evapora, se lava con salmuera, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,39 (acetato de etilo/ciclohexano 30/70)

15 δ ¹H RMN (CDCl₃): 3,09 (s, 3H); 3,98 (d, 1H); 4,14-4,19 (m, 2H); 4,42 (d, 1H); 5,28-5,34 (m, 2H); 5,85-5,92 (m, 1H); 7,64-7,68 (m, 3H); 7,75 (d, 1H); 7,93-8,00 (m, 2H), 8,12 (s, 1H)

LCMS: (T.r. = 4,05 min.): No ionizable

20 *Paso 6: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-(3-trifluorometilfenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo*

A una solución de 782 mg de 4-[4-(3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-

25

trifluorometilbenzonitrilo en DCM (5 ml), se le agrega 662 μ l de complejo de trifluoroborano-sulfuro de dimetilo. La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, se diluye con DCM, se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 0/100 a 50/50) para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,45 (acetato de etilo/ciclohexano 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,14 (s, 3H); 4,18 (d, 1H); 4,75 (dd, 1H); 7,62-7,69 (m, 3H); 7,76 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 8,16 (s, 1H)

LCMS: (T.r. = 3,10 min.): 426- (M-CH₂OH)-

Ejemplo 16: 1-(3,4-Diclorofenil)-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-2,5-diona (Método A)

15 *Paso 1: 1-Fenil-2-(2-propeniloxi) etanona*

Este compuesto se prepara a partir de 2-hidroxi-1-feniletanona, de acuerdo con el procedimiento usado por G. A. Molander y J. A. McKie en 1-hidroxi-butan-2-ona, *J. Org. Chem.* (1995), 60, 872-882.

20 *Paso 2: 4-Fenil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-2,5-diona*

0,775 g de 1-fenil-2-(2-propeniloxi)etanona, 0,575 g de cianuro de potasio y 1,6 g de carbonato de amonio se calientan hasta 55°C durante 3 horas en 23 ml de una mezcla 25 50/50 de etanol/agua. La mezcla de reacción se diluye con

agua y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para proporcionar el compuesto deseado.

5 TLC: R_f = 0,42 (gel de sílice, eluyente: heptano-acetato de etilo 50-50)

δ ^1H -RMN (CD_3OD): 3,68 (d, 1H); 4,13 (m, 3H); 4,22 (d, 1H); 4,92 (s, 2H); 5,22 (dd, 1H); 5,34 (dd, 1H); 5,95 (ddt, 1H); 7,45 (m, 3H); 7,64 (d, 2H)

10 LCMS: (t.a. = 5,79 min.): 288+ (MH, MeCN+)

Paso 3: 1-(3,4-Diclorofenil)-4-fenil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-2,5-diona

Se disuelve 0,7 g de 4-fenil-2-(propeniloxi)imidazolidin-2,5-diona en 2 ml de DMAC y se
15 agrega 780 mg de 1,2-dicloro-4-iodo-benceno, seguido de 234 mg de óxido de cobre (I). La mezcla se calienta a 160°C durante 3 horas. A t.a., la mezcla se diluye con una solución acuosa al 20% de amoníaco y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y
20 se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 2/1 de heptano/acetato de etilo.

δ ^1H RMN (DMSO): 3,70 (d, 1H); 4,08 (m, 2H); 4,15 (d, 1H); 5,17 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 5,88 (ddt, 1H); 7,38-7,50
25 (m, 4H); 7,62 (d, 2H); 7,67 (m, 1H); 7,78 (d, 1H), 9,40 (s,

1H).

LCMS: (T.r. = 3,44 min.): Sin ionización

Paso 4: 1-(3,4-Diclorofenil)-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-2,5-diona

5 A una solución de 0,45 g de 5-1-(3,4-diclorofenil)-4-fenil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-2,5-diona en 3 ml de DMF, se le agrega 238 mg de carbonato de potasio y 0,143 ml de yodometano. La mezcla se agita a t.a. durante 5 horas, se evapora hasta la sequedad, se diluye con salmuera
10 y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora para proporcionar 0,47 g de aceite amarillo, el cual luego se disuelve en 5 ml de DCM bajo atmósfera de argón. Después se añade 0,4 ml de complejo de trifluoroborano-sulfuro de
15 dimetilo. La mezcla se agita a t.a. durante 5 horas. Se agrega lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrae con DCM, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por
20 cristalización a partir de DCM/éter de etilo.

δ ¹H RMN (MeOD): 3,02 (s, 3H); 4,20 (d, 1H); 4,62 (d, 1H); 7,43-7,57 (m, 5H); 7,68 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,75 (m, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,13 min.): Sin ionización

25 **Procedimiento general para los Ejemplos 17 a 19 (Método**

A)

Paso 1

Se disuelve 0,415 g de 4-[2,5-dioxo-4-fenil-4-[(2-propeniloxy)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 40 ml de DMF con el haluro de alquilo apropiado y 163 mg de carbonato de potasio. La mezcla se agita a t.a. durante 5 horas, se evapora hasta la sequedad, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el solvente se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo.

Paso 2

Se agrega 0,3 ml de complejo de trifluoroborano-sulfuro de dimetilo en 10 ml de diclorometano a una solución de los compuestos obtenidos en el Paso 1, disueltos en 15 ml de diclorometano (0,32 g de N-isopropilo, 0,4 g de N-cianometilo y 0,4 g de N-propargilo, respectivamente). La mezcla se agita a t.a. durante 6 horas y se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo.

Ejemplo 17: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroxi metil-3-(1-metiletil)-

4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Paso 1: 4-[2,5-Dioxo-3-(1-metiletil)-4-fenil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

5 TLC: Fr = 0,65 (heptano/acetato de etilo 50/50)
 δ ¹H RMN (CDCl₃): 1,41 (d, 3H); 1,50 (d, 3H); 3,37 (dt, 1H); 4,12 (d, 1H); 4,13 (sl, 2H); 4,42 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 5,32 (d, 1H); 5,87 (ddt, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,48 (m, 3H); 7,93 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,15 (m, 1H)

10 LCMS: (T.r. = 3,71 min.): 457+ (M+)

Paso 2: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-(1-metiletil)-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

 TLC : Fr = 0,45 (heptano/acetato de etilo 50/50)
 δ ¹H RMN (CDCl₃): 1,41 (d, 3H); 1,53 (d, 3H); 3,40 (dt, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,72 (d, 1H); 7,37 (m, 2H); 7,48 (m, 3H); 7,93 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,20 (br s, 1H)

 LCMS: (T.r. = 3,37 min.): 386- (M-CH₂OH-)

Ejemplo 18: 4-[2,5-Dioxo-3-cianometil-4-hidroximetil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

20 Paso 1: 4-[3-Cianometil-2,5-dioxo-4-fenil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

 TLC: Fr = 0,25 (heptano/acetato de etilo 50/50)
 δ ¹H RMN (CDCl₃): 4,09 (d, 1H); 4,20 (m, 3H); 4,47 (d, 1H); 4,60 (d, 1H); 5,29 (d, 1H); 5,33 (d, 1H); 5,92 (ddt, 1H);

1H); 7,38 (m, 2H); 7,53 (m, 3H); 7,98 (br s, 2H); 8,11 (br s, 1H)

LCMS: (T.r. = 3,39 min.): No ionizable

Paso 2:4-[2,5-Dioxo-3-cianometil-4-hidroximetil-4-

5 fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

TLC : Fr = 0,35 (heptano/acetato de etilo 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 4,10 (d, 1H); 4,46 (d, 1H); 4,69 (d, 1H); 4,77 (d, 1H); 7,36 (m, 2H); 7,53 (m, 3H); 7,98 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,12 (br s, 1H)

10 LCMS: (T.r. = 3,12 min.): 383- ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}-$)

Ejemplo 19:4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-4-fenil-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Paso 1:4-[2,5-Dioxo-4-fenil-4-[(2-propenilo)metil]-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

15 TLC : Fr = 0,65 (heptano/acetato de etilo 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 2,27 (m, 1H); 4,06 (dd, 1H); 4,14 (m, 2H); 4,22 (d, 1H); 4,40 (dd, 1H); 4,46 (d, 1H); 5,26 (d, 1H); 5,31 (d, 1H); 5,91 (ddt, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,49 (m, 3H); 7,94 (d, 1H); 8,01 (dd, 1H); 8,14 (br s, 1H)

20 LCMS: (T.r. = 3,45 min.): No ionizable

Paso 2:4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-4-fenil-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

TLC: Fr = 0,40 (heptano/acetato de etilo 50/50)

25 δ ^1H RMN (CDCl_3): 2,48 (m, 1H); 3,83 (dd, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,73 (d, 1H); 4,81 (dd, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,51 (m, 3H);

7,95 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,18 (br s, 1H)

LCMS: (T.r. = 3,16 min.): 382- (M-CH₂OH-)

Ejemplo 20: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroxiometil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo (Método

5 **A)**

Paso 1: 4-[2,5-Dioxo-4-fenil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

A una solución de 0,47 g de 4-fenil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-2,5-diona en 30 ml de DMF se le agrega 0,28 g de óxido de cobre (I) y 0,81 g de 4-bromo-2-trifluorometilbenzonitrilo. La mezcla se calienta a 135°C durante 20 horas y luego se evapora hasta la sequedad. El producto en bruto se diluye con una solución acuosa al 20% de amoníaco y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo.

20 TLC: Fr = 0,30 (heptano/acetato de etilo 7/-30)

δ ¹H RMN (CDCl₃): 3,86 (d, 1H); 4,14 (br s, 2H); 4,27 (d, 1H); 5,28 (d, 1H); 5,32 (d, 1H); 5,89 (ddt, 1H); 7,52 (m, 3H); 7,70 (m, 2H); 7,98 (m, 2H); 8,14 (m, 1H)

LCMS: (T.r. = 6,91 min.): 414- (M-H-)

25 Paso 2: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroxiometil-4-fenilimidazolidin-

1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

A una solución de 0,18 g de 4-[2,5-dioxo-4-fenil-4-
[(2-propenilo)metil]imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo en 15 ml de DCM se le agrega
5 0,2 ml de complejo de trifluoroborano-sulfuro de dimetilo
en 10 ml de diclorometano. La mezcla se agita a t.a.
durante 6 horas y se vierte en una solución acuosa
saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato
de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de
10 magnesio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se
purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras
se eluye con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de
etilo.

TLC: Fr 0,25 (heptano/acetato de etilo 50/50)

15 δ ^1H RMN (CDCl_3): 3,99 (d, 1H); 4,42 (d, 1H); 7,11 (br
s, 1H); 7,49 (m, 3H); 7,64 (m, 2H); 7,94 (m, 2H); 8,10 (br s,
1H)

LCMS: (T.r. = 3,02 min.): 344- ($\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}-$)

**Ejemplo 21: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-(3-
20 metilfenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrilo
(Método A)**

Paso 1: 2-Bromo-1-(3-metilfenil)etanona

A una solución de 1-(3-metilfenil)etanona (2 g) en éter
de etilo (20 ml) se le agrega bromo (726 μl) a 0°C. La mezcla
25 se trata con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se

extrae con éter de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 0/100) para proporcionar el compuesto deseado.

5 TLC: Fr = 0,42 (acetato de etilo/ciclohexano 10/90).
 δ ¹H RMN (CDCl₃): 2,47 (s, 3H); 4,49 (s, 2H); 7,40-7,47 (m, 2H); 7,81-7,91 (m, 2H).

 LCMS: (T.r. = 3,42 min.): No ionizable.

Paso 2: 2-Hidroxi-1-(3-metilfenil)etanona

10 Una solución de 2-bromo-1-(3-metilfenil)etanona (1 g) en acetonitrilo (2,5 ml) y agua (13 ml) se trata bajo irradiación de microondas (125°C, 50 min.). Se repite el mismo experimento tres veces. Todos los viales se recogen, se extraen con DCM, se secan sobre sulfato de magnesio y se
15 concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

 TLC: Fr = 0,15 (acetato de etilo/ciclohexano: 10/90).

δ ¹H RMN (CDCl₃): 2,47 (s, 3H); 4,90 (s, 2H); 7,41-7,49 (m, 2H); 7,74-7,78 (m, 2H).

Paso 3 2-[(2-Propeniloxi)metil]-1-(3-metilfenil)etanona

20 A una solución de 2-hidroxi-1-(3-metilfenil)etanona (1,95 g) en bromuro de alilo (10 ml) se le agrega sulfato de calcio (7,9 g) y óxido de plata (5,1 g). La mezcla se agita bajo argón y en la oscuridad durante 2 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se filtra a través de celite, se
25 concentra y se purifica sobre gel de sílice (acetato de

etilo/ciclohexano 0/100 a 15/85) para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,54 (acetato de etilo/ciclohexano: 30/70)

δ ¹H RMN (CDCl₃): 2,45 (s, 3H); 4,20 (d, 2H); 4,79 (s, 2H); 5,29 (d, 1H); 5,37 (d, 1H); 5,96-6,04 (m, 1H); 7,37-7,45 (m, 2H); 7,75-7,79 (m, 2H).

LCMS: (T.r. = 3,30 min.): No ionizable.

Paso 4: 4-[(2-propeniloxi)metil]-4-(3-metilfenil)imidazolidin-2,5-diona

10 A una solución de 2-[(propeniloxi)metil]-1-(3-metilfenil)etanona (690 mg) en etanol (5 ml) y agua (5 ml) se le agrega cianuro de potasio (472 mg) y carbonato de amonio (2,44 g). La mezcla se somete a reflujo durante toda la noche a 55°C. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se seca
15 sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

δ ¹H RMN (CDCl₃): 2,41 (s, 3H); 3,78 (d, 1H); 4,06-4,09 (m, 3H); 5,22-5,30 (m, 2H); 5,81-5,90 (m, 1H); 5,94 (s, 1H); 7,21-7,39 (m, 4H); 7,61 (s, 1H).

20 LCMS: (T.r. = 2,97 min.): no ionizable.

Paso 5: 4-[2,5-dioxo-4-(3-metilfenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

A una solución de 4-[(2-propeniloxi)metil]-4-(3-metilfenil)imidazolidin-2,5-diona (899 mg) y 4-bromo-2-
25

(trifluorometil)benzonitrilo (863 mg) en DMAC (5 ml) se le
agrega óxido de cobre (I) (395 mg). La mezcla se somete a
reflujo durante toda la noche a 130°C. La mezcla se
concentra, se toma en acetato de etilo, se lava con una
5 solución al 10% de amoníaco y salmuera. La fase orgánica se
seca sobre sulfato de magnesio, se concentra al vacío y se
purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano
0/100 a 50/50) para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,30 (acetato de etilo/ciclohexano 30/70).

10 δ ¹H RMN (CDCl₃): 2,44 (s, 3H); 3,80 (d, 1H); 4,10 (m,
2H); 4,22 (d, 1H); 5,23-5,30 (m, 2H); 5,83-5,90 (m, 1H); 6,37
(s, 1H); 7,26-7,45 (m, 4H); 7,93-7,98 (s, 2H); 8,11 (s, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,43 min.): 428- (M-H)-.

*Paso 6: 4-[2,5-Dioxo-3-metil-4-(3-metilfenil)-4-[(2-
15 propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo*

A una solución de 4-[2,5-dioxo-4-(3-metilfenil)-4-[(2-
propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo (829 mg) en DMF (1,5 ml) se le
20 agrega carbonato de potasio (320 mg) y yoduro de metilo (480
μl). La mezcla se agita durante 3 horas a t.a., se evapora,
se lava con salmuera, se extrae con acetato de etilo, se seca
sobre MgSO₄ y se concentra para proporcionar el compuesto
deseado.

25 TLC: Fr = 0,43 (acetato de etilo/ciclohexano 30/70).

δ ¹H RMN (CDCl₃): 2,43 (s, 3H); 3,04 (s, 3H); 3,97 (d, 1H); 4,14 (m, 2H); 4,42 (d, 1H); 5,25-5,34 (m, 2H); 5,85-5,91 (m, 1H); 7,17 (m, 2H); 7,26-7,28 (m, 1H); 7,93 (d, 2H); 8,01 (d, 1H); 8,15 (s, 1H).

LCMS: (T.r. = 4,01 min.): No ionizable.

5 *Paso 7: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-(3-metilfenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo*

A una solución de 856 mg de 4-[2,5-dioxo-3-metil-4-(3-metilfenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en DCM (5 ml) se le agrega
10 complejo de trifluoroborano-sulfuro de dimetilo (812 μ l). La mezcla se agita durante 4 horas a t.a., se diluye con DCM, se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra y se purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 0/100 a 50/50)
15 para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,76 (acetato de etilo/ciclohexano: 50/50).

δ ¹H RMN (CDCl₃): 2,44 (s, 3H); 3,09 (s, 3H); 4,17 (d, 1H); 4,72 (d, 1H); 7,17 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,18 (s, 1H).

20 LCMS: (T.r. = 3,19 min.): 372- (M-CH₂OH)-.

Ejemplo 22: 4-[4-(2-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Usando el protocolo descrito en el Ejemplo 6, Paso 6,
25 haciendo reaccionar 0,80 g de 4-[4-(2-clorofenil)-

2,5-dioxo-3-metil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo se obtiene el compuesto deseado.

5 δ ^1H RMN (DMSO D_6): 2,69 (s, 3H); δ 4,25 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 5,90 (t, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,58 (m, 2H); 8,05 (m, 2H), 8,35 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,47 min.): (392/394) - (M-CH₂OH-).

10 **Ejemplo 23: Hidrógeno sulfato de [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metilo**

Una solución de 0,39 g de 4-[3-metil-4-hidroximetil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo y 0,48 g de complejo de trióxido de azufre-piridina en 20 ml de piridina se somete a reflujo durante 18 horas y luego se evapora hasta la sequedad. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 90/10/1/1 de DCM/metanol/ácido acético/agua.

TLC: Fr = 0,25 (DCM/metanol/ácido acético/agua 90/10/1/1).

25 δ ^1H RMN (CD₃OD): 3,09 (NCH₃); 4,69 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 7,54 (m, 5H); 8,13 (m, 2H); 8,25 (sl, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,52 min.): 468- (M-H-).

Ejemplo 24: Dihidrógeno fosfato de [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metilo

Paso 1: Fosfato de [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-
5 2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metil-dietilo

Una solución de 0,4 g de 4-[3-metil-4-hidroximetil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 2 ml de piridina y 0,2 ml de fosfato de dietilo se agita durante 3 horas a t.a. bajo atmósfera de argón. La mezcla se
10 extingue con ácido clorhídrico acuoso 2M y se extrae con diéter de etilo y acetato de etilo. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 4/1 de DCM/acetato de etilo.

TLC: Fr = 0,7 (4/1 DCM/acetato de etilo).

15 δ ¹H RMN (CD₃OD): 1,31 (q, 6H); 3,03 (s, 3H); 4,15 (m, 4H); 4,83 y 5,07 (2m, 2H); 7,45-7,55 (m, 5H); 8,06 (m, 1H); 8,15 (m, 2H).

LCMS: (T.r. = 3,76 min.): 526+ (MH+).

Paso 2: Dihidrógeno fosfato de [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metilo
20

Bajo atmósfera de argón, se agrega 1 ml de bromotrimetilsilano a una solución de 0,39 g de fosfato de 1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metil-dietilo en 10 ml de DCM enfriado
25

a 0°C. La reacción se agita durante 1 hora a 0°C y luego 18 horas a t.a. El solvente se evapora y luego el residuo se disuelve en una mezcla de agua y etanol. Los solventes se evaporan, y este proceso se repite dos veces. El producto en
5 bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 85/15/1/1 de DCM/metanol/ácido acético/agua para proporcionar 0,25 g de un sólido blanco. Tras lavarlo con una mezcla de éter dietílico/pentano, se obtiene el compuesto deseado.

10 δ ¹H RMN (DMSO D₆): 2,90 (s, 3H); 4,58 y 4,70 (m, 2H); 7,49 (m, 5H); 8,04 (d, 1H); 8,20 (s, 1H); 8,35 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 2,46 min.): 468- (M-H-).

Ejemplo 25: Cloruro de[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-aminio
15

Paso 1: Éster [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metílico del ácido (2S)-2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-3-metilbutanoico

Una solución de 0,3 g de 4-[2,5-dioxo-4-(hidroximetil)-
20 3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo, 0,217 g de ácido (2S)-2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-3-metilbutanoico, 0,122 g de 4-dimetilaminopiridina y 0,3 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 50 ml de
25 diclorometano se agita durante 18 horas, luego se vierte en

agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,20 (heptano/acetato de etilo 70/30).

LCMS: (T.r. = 4,07 min.): 489+ (M-tBuOCO+H+).

Paso 2: Cloruro de [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-aminio

Se agrega 2 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 0,43 g de éster [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metílico del ácido (2S)-2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-3-metilbutanoico en 20 ml de diclorometano. La mezcla se agita a 25°C durante 2 horas y luego el solvente se evapora hasta la sequedad. El producto en bruto se diluye con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora.

El producto en bruto se disuelve en 100 ml de una mezcla de diclorometano/éter de etilo (5/95) y se añade 0,4 ml de una solución 2M de cloruro de hidrógeno en éter de etilo. Luego del filtrado, se obtiene el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,2 (diclorometano/metanol 95/5).

δ ^1H RMN (CD_3OD): 1,06 (m, 6H); 2,25 (m, 1H); 3,07 (d, 3H); 4,12 (m, 1H); 4,75 (dd, 1H); 4,88 (t, 1H); 7,58 (m, 5H); 8,19 (m, 2H); 8,26 (m, 1H).

5 LCMS: (T.r. = 2,8 min.): 489+ (M+H+).

Ejemplo 26:Ácido [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-4-oxobutanoico

A una solución de 0,20 g de 4-[3-metil-4-hidroximetil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 3 ml de piridina se le agrega 6 mg de dimetilaminopiridina y 0,052 g de anhídrido succínico. La mezcla se agita durante 12 horas y luego se evapora hasta la sequedad. El producto en bruto se lava con agua y se
10 extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se
15 purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 50/50 de ciclohexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado.

20 TLC: Fr = 0,17 (ciclohexano/acetato de etilo 50/50)

δ ^1H RMN (CDCl_3): 2,67-2,72 (m, 4H); 3,02 (s, 3H); 4,92 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,53 (m, 3H); 7,96 (d, 1H); 8,04 (dd, 1H); 8,18 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,49 min.): 358- (M-H- $\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3$).

25 **Ejemplo 27:Dihidrógeno fosfato de (S)-[1-(4-ciano-3-**

trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metilo

Paso 1: Fosfato de (S)-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metil-dietilo

Una solución de 1,2 g de (S)-4-[3-metil-4-hidroximetil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 6 ml de piridina y 0,6 ml de clorofosfato de dietilo se agita durante 48 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla se extingue con ácido clorhídrico acuoso 2M y se extrae con acetato de etilo. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 1/1 de heptano/acetato de etilo.

TLC: Fr = 0,12 (1/1 heptano/acetato de etilo).

δ ^1H RMN (CDCl_3): 1,45 (m, 6H); 1,75 (sl, 1H); 3,10 (s, 3H); 4,13 (m, 4H); 4,65 (q, 1H); 5,02 (q, 1H); 7,37 (m, 2H); 7,51 (m, 3H); 7,95 (d, 1H); 8,0 (dd, 1H); 8,13 (sl, 1H).

LCMS: (T.r. = 4,66 min.): 526+ (MH+).

$[\alpha]_D = -44,8^\circ$ (c = 1%, EtOH).

Paso 2: Dihidrógeno fosfato de (S)-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metilo

Bajo atmósfera de argón, se agrega 2,5 ml de bromotrimetilsilano a una solución de 0,80 g de fosfato de

(S)-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metil-dietilo en 25 ml de DCM enfriado a 0°C. La reacción se agita durante 1 hora a 0°C y luego 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora y luego el residuo se disuelve en una mezcla de agua y metanol. Los solventes se evaporan, y este proceso se repite dos veces. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla de 90/10/1/1 a 85/15/2/2 de diclorometano/metanol/ácido acético/agua para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,12 (85/15/2/2 diclorometano/metanol/ácido acético/agua).

δ ¹H RMN (CD₃OD): 2,00 (m, 2H); 3,09 (m, 2H); 3,37 (sl, 3H); 4,51 (dl, 1H); 4,91 (dl bajo pico de agua), 1H); 7,53 (m, 5H); 8,16 (m, 2H); 8,27 (m, 1H).

LCMS: (T.r. = 2,50 min.): 470 + (M+H+).

$[\alpha]_D = - 47,6^\circ$ (c = 1,05%, EtOH).

Ejemplo 28:Ácido **(S)-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-4-oxobutanoico**

A una solución de 0,60 g de (S)-4-[3-metil-4-hidroximetil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 24 ml de piridina se le agrega 19 mg de dimetilaminopiridina y 1,54 g de anhídrido succínico. La mezcla se agita a 110°C durante 7 horas y luego

se evapora hasta la sequedad. El producto en bruto se lava con agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 50/50 de heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,17 (ciclohexano/acetato de etilo 50/50)

δ ¹H RMN (CDCl₃): 2,67-2,74 (m, 4H); 3,02 (s, 3H); 4,92 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,52 (m, 3H); 7,96 (d, 1H); 8,04 (dd, 1H); 8,18 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,22 min.): 358- (M-H-CH₂O-C₄H₄O₃).

Ejemplo 29:Cloruro de (S)-((S)-1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-4-il)metil-3-metilbutanoato-2-amonio

Paso 1: Éster (S)-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metílico del ácido (2S)-2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-3-metilbutanoico

Una solución de 0,45 g de (S)-4-[2,5-dioxo-4-(hidroximetil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo, 0,33 g de ácido (2S)-2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-3-metilbutanoico, 0,185 g de 4-dimetilaminopiridina y 0,45 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 70 ml de diclorometano se agita durante 1 hora, luego se vierte en

agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,20 (heptano/acetato de etilo 70/30).

δ ^1H RMN (CDCl_3): 0,89 y 0,97 (2d, 6H); 1,46 (s, 9H); 2,05 (m, 1H); 3,02 (s, 3H); 4,22 (m, 1H); 4,93 (m, 2H); 5,04 (m, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,52 (m, 3H); 7,96 (d, 1H); 8,04 (dl, 1H); 8,15 (sl, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,90 min.): 489+ (M-tBuOCO+H+).

$[\alpha]_D = -54,7^\circ$ (c = 1.25%, EtOH).

Paso 2: Cloruro de (S)-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-aminio

Se agrega 3 ml de ácido trifluoroacético a una solución de 0,65 g de éster (S)-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metílico del ácido (2S)-2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]-3-metilbutanoico en 30 ml de diclorometano. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, se añade 20 ml de tolueno y luego el solvente se evapora hasta la sequedad. El producto en bruto se diluye con a solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica

se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora.

El producto en bruto se disuelve en 120 ml de una mezcla de diclorometano/éter de etilo (10/90) y se agrega 0,75 ml de una solución 2M de cloruro de hidrógeno en éter de etilo. Luego del filtrado, se obtiene el compuesto deseado.

TLC: Fr = 0,2 (diclorometano/metanol 95/5).

δ ^1H RMN (CD_3OD): 1,07 y 1,10 (2d, 6H); 2,26 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 4,11 (d, 1H); 5,22 y 5,36 (2d, 2H); 7,58 (m, 5H); 8,19 (AB, 2H); 8,25 (sl, 1H).

$[\alpha]_D = -46,7^\circ$ (c = 1,08%, EtOH).

Ejemplo 30: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo

Paso 1: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo

Una solución de 384 mg de isocianato de 4-ciano-3-metoxifenilo (preparado de acuerdo con WO 2007/137874) en 8 ml de dioxano se agrega a una solución de 200 mg de 2-hidroximetil-2-fenilglicina (preparada de acuerdo con un procedimiento de la literatura) en una solución acuosa de 1,8 ml de hidróxido de sodio 1N en 2 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, se acidifica agregando 3 ml de HCl 12N y se calienta a 110°C durante 2 horas. La solución luego se trata con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio,

se filtra, se evapora y se purifica sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 60/40 de heptano/acetato de etilo para proporcionar el producto esperado.

5 TLC: Fr = 0,30 (heptano/acetato de etilo 50/50).
 δ ¹H RMN (CDCl₃): 3,98 (s, 3H); 4,06 y 4,40 (2d, 2H); 6,07 (bs, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,51 (m, 3H); 7,66 (m, 3H).

 LCMS: (T.r. = 5,44 min.): 306- (M-CH₂OH)-.

10 Paso 2: 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo

 Se agrega 173 mg de carbonato de potasio y 86 μ l de ioduro de metilo a una solución de 141 mg de 4-[2,5-dioxo-4-hidroximetil-4-fenilimidazolidin-1-il]-
 15 2-metoxibenzonitrilo en 2 ml de DMF. La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y se evapora hasta la sequedad. El residuo se toma en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se
 20 filtra, se evapora y se somete a cromatografía sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo para proporcionar el producto esperado.

δ ¹H RMN (CDCl₃): δ 3,09 (s, 3H); 3,97 (s, 3H);
 25 4,17 y 4,72 (2d, 2H); 7,27 (m, 2H); 7,40 (m, 2H);

7,50 (m, 3H); 7,64 (m, 1H).

LCMS: (T.r. = 5,67 min.): No ionizable.

Ejemplo 31: (S)-1-(3,4-Diclorofenil)-4-

hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-2,5-diona

5 Paso 1: (S)-1-(3,4-Diclorofenil)-4-hidroximetil-
4-fenilimidazolidin-2,5-diona

217 mg de (S)-2-hidroximetil-2-fenilglicina
(preparada de acuerdo con A. Olma, *Polish J. Chem.*,
70, (1996), 1442-1447) se disuelve en 5 ml de
10 hidróxido de sodio acuoso 0,5N. Se agrega lentamente
300 mg de isocianato de 3,4-diclorofenilo disuelto en
5 ml de dioxano durante 10 minutos y luego la mezcla
se agita durante 1 hora; el pH es de aproximadamente
7 a 7,5. Se agrega 3 ml de hidróxido de sodio acuoso
15 0,5N para alcalinizar el pH y luego se vuelve a
agregar lentamente 300 mg de isocianato de 3,4-
diclorofenilo disuelto en 5 ml de dioxano. La mezcla
se agita durante otra hora a temperatura ambiente,
luego se agrega ácido clorhídrico 12N para acidificar
20 el pH, y la mezcla se calienta durante 1 hora a
temperatura de reflujo. El dioxano se elimina por
evaporación al vacío, la fase acuosa se extrae con
acetato de etilo. Los extractos se lavan con
salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se
25 evaporan hasta la sequedad. El residuo se purifica

sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla gradiente de heptano a acetato de etilo puro para proporcionar el producto esperado.

$$[\alpha]_D = - 13,3^\circ \text{ (c = 1,02\%, MeOH).}$$

5 *Paso 2: (S)-1-(3,4-Diclorofenil)-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-2,5-diona*

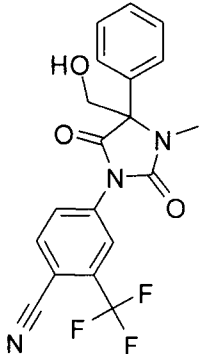
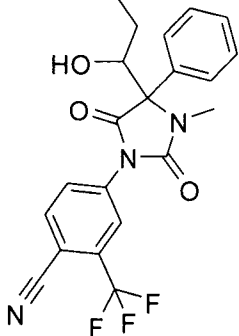
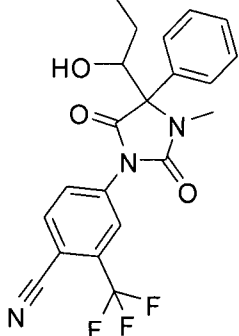
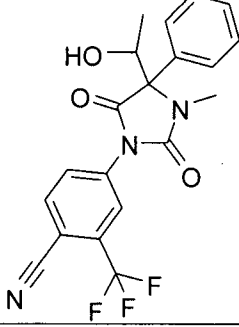
Se disuelve 150 mg de (S)-1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroximetil-4-fenilimidazolidin-2,5-diona en 5 ml de dimetilformamida y luego se añade 165 mg de
10 carbonato de potasio, seguido de 137 µl de sulfato de dimetilo. La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y después se toma en una mezcla de agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con
15 salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta la sequedad. El residuo se purifica sobre gel de sílice mientras se eluye con una mezcla gradiente de heptano a acetato de etilo puro para proporcionar el producto esperado.

20 δ ¹H RMN (CDCl₃): 3,04 (s, 3H); 4,11 y 4,65 (2d, 2H); 7,37 (m, 3H); 7,51 (m, 4H); 7,66 (d, 1H).

LCMS: (T.r. = 3,16 min.): 364/366+ (MH+); 333/335- (M- CH₂OH)-.

$$[\alpha]_D = - 38,5^\circ \text{ (c = 0,925\%, EtOH).}$$

Tabla 1: Compuestos representativos de la invención

ID	Estructura	Nombre	Peso molec. calc.
1		4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	389,3
2		4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxipropil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Isómero A	417,4
3		4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxipropil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Isómero B	417,4
4		4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxietil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Isómero A	403,4

ID	Estructura	Nombre	Peso molec. calc.
5		4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxietyl)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Isómero B	403,4
6		4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	407,3
7		4-[4-(4-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	423,8
8		4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-hidroximetil-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	431,3

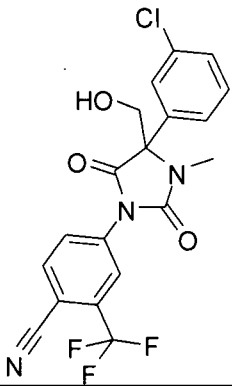
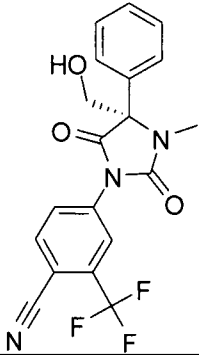
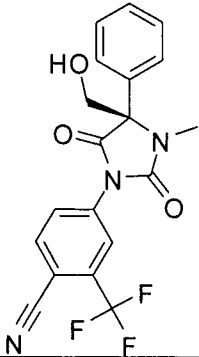
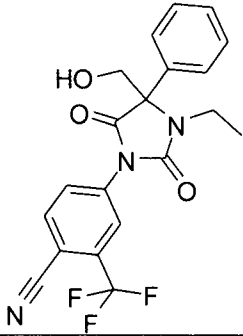
5

10

15

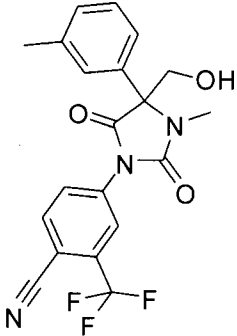
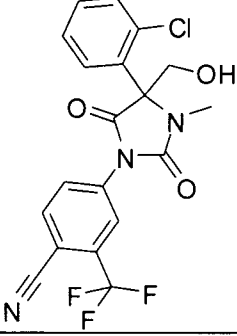
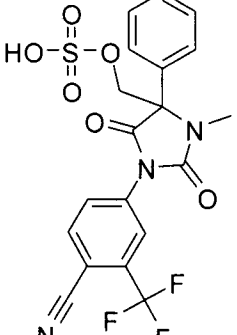
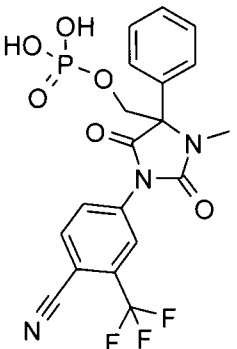
20

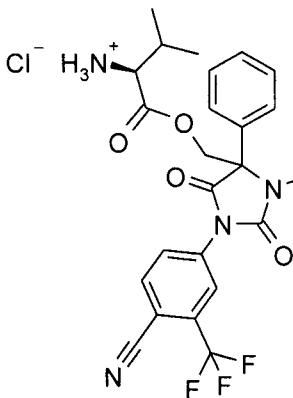
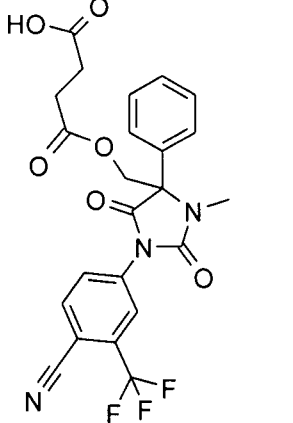
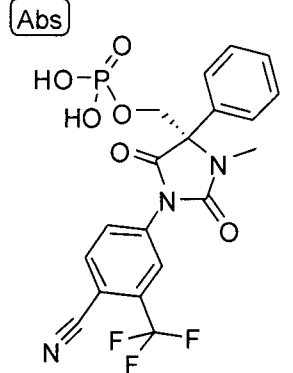
25

ID	Estructura	Nombre	Peso molec. calc.
9		4-[4-(3-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metil-imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	423,8
10		(S)- 4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	389,3
11		(R)- 4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	389,3
12		4-[2,5-Dioxo-3-etil-4-(hidroximetil)-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	403,4

ID	Estructura	Nombre	Peso molec. calc.
13		4-[4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-hidroxiometil-3-metilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo	414,3
14		4-[4-(3-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-hidroxiometil-3-metilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo	414,3
15		4-[2,5-Dioxo-4-hidroxiometil-3-metil-4-(3-trifluorometilfenil)imidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo	457,3
16		1-(3,4-Diclorofenil)-4-hidroxiometil-3-metil-4-fenilimidazolidin-2,5-diona	365,2

ID	Estructura	Nombre	Peso molec. calc.
17		4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-(1-metiletil)-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	417,4
18		4-[3-Cianometil-2,5-dioxo-4-(hidroximetil)-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	414,3
19		4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-4-fenil-3-(1-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	413,4
20		4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo	375,3

ID	Estructura	Nombre	Peso molec. calc.
21		4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-(3-metilfenil)imidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo	403,4
22		4-[4-(2-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metil-imidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo	423,8
23		Hidr3geno sulfato de [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metilo	469,06
24		Dihidr3geno fosfato de [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metilo	469,31

ID	Estructura	Nombre	Peso molec. calc.
25		Cloruro de (2S)-1-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-aminio	488,47
26		Ácido 4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-4-oxobutanoico	489,41
27		Dihidrógeno fosfato de (S)-1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-4-il)metilo	469,31

ID	Estructura	Nombre	Peso molec. calc.
28	Abs	Ácido (S)-4-((1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-4-il)metoxi)-4-oxobutanoico	489,41
29	Abs	Cloruro de (S)-((S)-1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-4-il)metil-3-metilbutanoato-2-amonio	488,47
30		4-[2,5-Dioxo-4-hidroxi-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo	351,37
31	Chiral	(S)-1-(3,4-Diclorofenil)-4-hidroxi-3-metil-4-fenilimidazolidin-2,5-diona	365,22

Ejemplos biológicos

La eficacia del compuesto de la invención aquí descrito se puede demostrar *in vitro* en ensayos de transactivación luego de la expresión simultánea y estable del receptor de andrógenos humano (hAR) y un gen reportero ubicado bajo el control transcripcional de los elementos de respuesta del receptor de andrógenos (ARE) en las células huésped. Este ensayo constituye un método para identificar agonistas puros o parciales que imitan los efectos de las hormonas naturales, tales como DHT (dihidrotestosterona) en el presente caso o, por otro lado, antagonistas que las inhiben.

Para este ensayo de transactivación, se introducen plásmidos que codifican un gen reportero y el receptor de andrógenos humano (hAR) por transfección en la línea celular HeLa. El plásmido reportero contiene ADNc de luciferasa bajo el control de las ARE contenidas en las secuencias promotoras del gen de probasina (3xpbAREminicoll-luciferasa/pGL3-puro). La expresión del gen reportero constituye una indicación de la actividad transcripcional de hAR. También codifica una proteína que permite a las células que la expresan resistir un tratamiento con puromicina. El plásmido que codifica hAR contiene el ADNc de hAR bajo el control del promotor del citomegalovirus (CMV). También codifica una proteína que permite a las células que la expresan resistir un tratamiento con neomicina. El tratamiento de células con cantidades crecientes de compuestos potencialmente agonistas aumentará

la expresión del gen reportero. Por otro lado, para detectar antagonistas, se evalúan dosis crecientes de los compuestos de ensayo en presencia de concentraciones crecientes de DHT. La expresión del gen reportero, que es constante para cada
5 dosis de DHT, disminuye cuando aumenta la concentración de los compuestos de ensayo.

1- Ensayos de la eficacia funcional

1.1 Construcción de plásmidos

1.1 a):-Construcción del plásmido de resistencia a la
10 puromicina 3xpbAREminicoll-luciferasa/pGL3

El primer paso implica introducir, en el vector básico pGL3 (Promega), el promotor mínimo del gen de collagenasa corriente arriba del gen que codifica la luciferasa. Se sintetizan dos oligonucleótidos (coll-sentido y coll-
15 reverso). Éstos permiten la introducción de los sitios de escisión de las enzimas de restricción SacI (subíndice simple en las secuencias a continuación) y BglII (subíndice doble en las secuencias a continuación) en los extremos 5' y 3', respectivamente, de la secuencia entre las posiciones -42 y
20 +46 (en negrita en las secuencias a continuación) de la secuencia del promotor descrita [P. Angel et al. 1987 *Mol. Cell. Biol.* 7:2256-2266]. Luego de la hibridación y la clonación entre los sitios SacI (posición 8) y BglII- (posición 37) del plásmido "pGL3 básico", se obtiene el
25 plásmido "minicoll-luciferasa/pGL3". La secuencia de los

oligonucleótidos "coll-sentido" y "coll-reverso":

- coll-sentido (SEC. ID No: 1):

5' CACTGTGTCGACGCGTGCAAGGACTCTATATATACAGAGGGAGC
TTCCTAGCTGGATATTGGAGCAGCAAGAGGCTGGGAAGCCATCACTTACCTTGCACTG
5 A 3'

- coll-reverso (SEC. ID No: 2):

3' GATCTCAGTGCAAGGTAAGTGATGGCTTCCCAGCCTCTTGCTGCT
CCAATATCCCAGCTAGGAAGCTCCCTCTGTATATATAGAGTCCTTGACGCGTCGACA
CAGTGAGCT 5'

10 El segundo paso implica multimerizar 3 veces el
elemento de respuesta del receptor de andrógenos contenido en
el promotor de probasina (pbARE) (en negrita en las
secuencias a continuación) (F. Claessens et al. 1996 *J. Biol.*
Chem. 271:19013-19016) e introducirlo entre los sitios KpnI y
15 Ecl136II- del plásmido "minicoll-luciferasa/pGL3". Se
sintetizan dos oligonucleótidos (coll-sentido y coll-
reverso). Éstos permiten la introducción de los sitios de
escisión de las enzimas de restricción KpnI (subíndice simple
en las secuencias a continuación) y un extremo romo
20 (subíndice doble en las secuencias a continuación) en los
extremos 5' y 3', respectivamente. Luego de la hibridación,
se obtiene un fragmento de ADN que se puede clonar entre los
sitios KpnI (posición 1) y Ecl136II (posición 8) del plásmido
"minicoll-luciferasa/pGL3", lo cual genera el plásmido

"3xpbAREminicoll-luciferasa/pGL3". Las secuencias de oligonucleótidos "coll-sentido" y "3xpbARE-reverso" son las siguientes:

- 3xpbARE-sentido (SEC. ID No: 3):

5 5' CAAAGAGCTCTAGCTTAATAGGTTCTTGGAGTACTTTACGTGCTT
AATAGGTTCTTGGAGTACTTTACGTGCTTAATAGGTTCTTGGAGTACTTT 3'

- 3xpbARE-reverso (SEC. ID No: 4):

 3' AAAGTACTCCAAGAACCTATTAAGCACGTAAAGTACTCCAAGAAC
CTATTAAGCACGTAAAGTACTCCAAGAACCTATTAAGCTAGAGCTCTTTGGTAC
10 5'

El tercer paso implica introducir el gen de resistencia a la puromicina en el plásmido "3xpbAREminicoll-luciferasa/pGL3". El ensamblaje [promotor - gen de resistencia a la puromicina - de secuencia de poliadenilación de SV40] (fragmento 1-1396, Biblioteca de Genes U07648) se subclona por amplificación de PCR, partiendo del plásmido "pPUR" (Clontech) y usando dos oligonucleótidos (pPUR-sentido y pPUR-reverso), lo cual permite introducir el sitio de escisión BamHI. El fragmento de 1.550 pares de bases obtenido
15 luego de la PCR (30 ciclos, 30 segundos a 94°C, 30 segundos a 55°C, 1,5 minutos a 72°C) es digerido por BamHI y luego
20 clonado en el sitio BamHI único del plásmido 3xpbAREminicoll-luciferasa/pGL3, lo cual proporciona el plásmido con resistencia a la puromicina 3xpbAREminicoll-luciferasa/pGL3.

La secuencia de oligonucleótidos "coll-sentido" y "coll-reverso" son las siguientes:

- pPUR-sentido (SEC. ID No: 5):
5' TAAGGATCCGCTGTGGAATGTGTGTCAGTT 3'
- pPUR-reverso (SEC. ID No: 6):
3' GACGGATCCAGACATGATAAGATACATTGA 5'

1.1 b- Construcción del plásmido "pcDNA3-hAR"

La secuencia que codifica el ADNc de hAR se clona entre los sitios *EcoRI* y *XbaI* del vector pcDNA3.1(+) (Invitrogen) partiendo del vector psg5-hAR (proporcionado por el Profesor P. Chambon, IGBMC, Illkirch, Francia). Este plásmido contiene la secuencia descrita por Tilley W. D. et al. [Tilley W. D. et al. 1989 *Proc Natl Acad Sci USA*. 86:327-31; Biblioteca de Genes J04150].

1.2 Establecimiento de la línea celular estable HALP

Para este ensayo, las células HeLa se obtienen de la American Type Culture Collection (Rockville, MD) y se cultivan en medio DMEM que contiene 4,5 g/l de glucosa, suplementada con Glutamax y con aminoácidos no esenciales y con un 10% de suero fetal bovino (SVF; Dominique Dutscher).

El día anterior a la transfección, se siembra un millón de células en medio DMEM sin rojo fenol, suplementado con Glutamax y con SVF sin esteroides (5%) en placas Petri. Las células se transfectan con 4 µg de los plásmidos con

resistencia a la puromicina pCDNA3-hAR y 3xpbAREminicoll-luciferasaapGL3 usando el reactivo "Lipofectamine plus" (Invitrogen), siguiendo las recomendaciones del proveedor. El día después de la transfección, las células se siembran con
5 diferentes densidades de células (de 10.000 a 100.000 células por placa Petri). Dos días después de la transfección, los sitios transfectados se seleccionan en medio DMEM sin rojo fenol, suplementado con Glutamax y con SVF sin esteroides (5%) que contiene 400 µg/ml de G418 (Invitrogen) y 150 ng/ml
10 de puromicina (Sigma). El medio de cultivo se renueva semanalmente hasta que aparecen clones resistentes. Los clones resistentes se remueven y se amplifican antes de probar su respuesta funcional.

El ensayo de respuesta funcional se lleva a cabo de la
15 siguiente manera: las células se siembran (80.000 células por cavidad, 48 cavidades por placa) 24 horas antes de la fase de estimulación en medio DMEM que contiene 4,5 g/l de glucosa suplementada con Glutamax y aminoácidos no esenciales, y con SVF sin esteroides (5%). El día de la estimulación, el medio
20 de siembra se reemplaza por medio DMEM sin rojo fenol, suplementado con Glutamax y con SVF sin esteroides (5%) que contiene un intervalo de concentraciones de DHT (de 1 pM a 1 µM). Las células se ponen en contacto con los compuestos durante 18 horas a 37°C. Luego se elimina el medio, las
25 células se lisan, y la actividad de luciferasa se mide usando

el reactivo "Luciferase assay system" (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La luminiscencia producida se detecta en un contador tipo TopCount (Perkin-Elmer). El clon (HALP2) conservado para el ensayo de
5 selección mostró una curva de respuesta a la transcripción similar a la obtenida luego de la transfección transitoria de los mismos vectores en células HeLa.

1.3 Ensayo de la respuesta funcional

El ensayo de la respuesta funcional se lleva a cabo en
10 placas de 96 cavidades. Las células HALP2 se siembran (20.000 células por cavidad) en medio de cultivo (DMEM con rojo fenol, 1% de Pen-Strep, 1% de aminoácidos no esenciales, 10% de suero fetal bovino, 400 µg/ml de Geneticina y 0,150 µg/ml de puromicina) el día 1. Luego de 24 horas de incubación a
15 37°C, 5% de CO₂ y alta humedad (día 2), el medio se remueve y se renueva con medio de ensayo (DMEM sin rojo fenol suplementado con 1% de Pen-Strep, 1% de aminoácidos no esenciales y 5% de suero fetal bovino sin esteroides). Al
cabo de otras 24 horas de incubación a 37°C, 5% de CO₂ y alta
20 humedad (día 3), el medio se renueva una vez más antes de la fase de estimulación.

La estimulación implica pasar por un intervalo de concentraciones de DHT (de 0,329 pM a 640 nM) con un intervalo de concentraciones del compuesto ensayado (de 6,4
25 nM a 4 µM). Las células se ponen en contacto con los

compuestos durante 24 horas a 37°C, 5% de CO₂ y alta humedad. El día 4, el medio se remueve, y el reactivo de lectura de la actividad de luciferasa se pone en contacto con las células según las instrucciones del fabricante (Steadilite, Perkin-Elmer). La luminiscencia producida es detectada en un lector Envision (Perkin-Elmer).

El agonismo se caracteriza por medio del valor EC₅₀, el de otra forma, la concentración del compuesto ensayado que induce el 50% del máximo efecto agonista observado con el compuesto ensayado. El antagonismo se caracteriza por medio del valor K_{Schild}, el de otra forma, la concentración del compuesto ensayado que aumenta la EC₅₀ de la DHT (DiHidroTestosterona) en un factor de 2. Esta concentración se determina mediante una regresión de Schild convencional.

La determinación del agonismo/antagonismo relativo de un compuesto se obtiene comparando la activación máxima obtenida con el compuesto y la activación obtenida con DHT solo (100%).

Tabla 2: Medición del agonismo y antagonismo del compuesto de la invención:

Calificación semi-cuantitativa:

EC ₅₀ (nM)		K _{Schild} (nM)		% de efecto respecto de DHT (100%)	
0,01-10	****	0,01-10	++++	41-50%	SSSS

nM:		nM:			
11-100 nM:	***	11-100 nM:	+++	21-40%	\$\$\$
101-500 nM:	**	101-500 nM:	++	6-20%	\$\$
501-1000 nM:	*	501- 1000 nM:	+	0-5%	\$

5 N/A: no aplicable

10

15

20

25

ID	EC ₅₀ (nM)	K _{Schild} (nM)	% de efecto respecto de DHT (100%)	Clasificación
1	****	++++	\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
2	N/A	+++	\$	Antagonista
3	N/A	+++	\$	Antagonista
4	N/A	++++	\$	Antagonista
5	N/A	+++	\$	Antagonista
6	***	+++	\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
7	**	+++	\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
8	**	+++	\$\$	Agonista/antagonista mixto
9	****	++++	\$\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
10	***	+++	\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
11	N/A	+	\$	Antagonista
12	****	+++	\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
13	N/A	No disponible	\$	Antagonista
14	**	+++	\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
15	**	++++	\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
16	**	+++	\$\$	Agonista/antagonista mixto
17	**	+++	\$\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
18	*	N/A	\$\$	Agonista/antagonista mixto
19	**	+++	\$\$	Agonista/antagonista mixto

5

ID	EC ₅₀ (nM)	K _{Schild} (nM)	% de efecto respecto de DHT (100%)	Clasificación
20	N/A	+++	\$	Antagonista
21	*	++	\$\$	Agonista/antagonista mixto
23	no disponible	no disponible	no disponible	no disponible
24	****	+++	\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
25	***	++	\$\$\$	Agonista/antagonista mixto
26	***	+++	\$\$\$	Agonista/antagonista mixto

10

2- Caracterización en modelos de animales

2.1 Modelo adaptado del ensayo de Hershberger

La actividad *in vivo* de los compuestos de la invención se puede demostrar en un modelo adaptado del ensayo de Hershberger de la siguiente manera:

15

La actividad moduladora selectiva del receptor de andrógenos se evalúa en un modelo de ratas jóvenes inmaduras castradas. Este modelo, ampliamente reconocido para evaluar los efectos anabólicos de los compuestos androgénicos en músculos y próstata, ha sido descrito por Hershberger *et al.*

20

1953 *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.* 83:175.

25

El método se basa en la medición de los efectos bien conocidos de los andrógenos sobre el crecimiento de los músculos y los órganos sexuales masculinos accesorios en los animales, y también en el hombre. Las consecuencias de la castración aparecen en forma de una rápida involución y una

atrofia de la próstata y las vesículas seminales y del músculo elevador del ano (*levator ani*). Este efecto puede ser completamente compensado por una administración exógena de andrógenos, en particular de testosterona. De esta forma, el
5 modelo se usa para determinar la capacidad de las moléculas evaluadas para mantener el peso de los órganos y músculos sexuales accesorios en ratas castradas inmaduras, y por consiguiente su eficacia androgénica.

Las ratas Sprague Dawley jóvenes inmaduras (de 4 a 5
10 semanas de vida) con un peso aproximado de 140-160 g (Charles River, Les Oncins, FRANCIA) se distribuyen al azar en diversos grupos y se mantienen en un ambiente a $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ con un ciclo alternado de día/noche de 12 horas y acceso *ad libitum* a alimento y bebida.

15 El día 0 (siete días antes del comienzo del primer tratamiento), las ratas se pesan de manera individual y luego se anestesian con una dosis intraperitoneal de ketamina/xilazina (85/15 mg/kg, aproximadamente 2 ml/kg). Cada animal se coloca entonces sobre un campo estéril, y
20 se desinfecta el abdomen y el escroto con Betadine y alcohol al 70%. En el caso de los animales de control orquidectomizados (ORX), se extirpan los testículos a través de una incisión en el medio del escroto. Luego se practica una sutura estéril para ligar la porción supra-
25 testicular del tejido previo a la sección quirúrgica de

cada testículo. Los grupos de animales que serán tratados con los compuestos de ensayo se operan de idéntica manera. En el caso de los animales de control intactos (SHAM), los testículos se extraen de manera similar y se reintroducen delicadamente en su posición original. El sitio de la intervención quirúrgica luego se sutura usando hilo de sutura estéril, y el sitio se vuelve a desinfectar mediante la aplicación de Betadine. Luego se mantiene a cada animal bajo una almohadilla estéril hasta que se despierta, para entonces devolverlo a su jaula. Los animales se mantienen en un ambiente a $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ con un ciclo alternado de día/noche de 12 horas y acceso *ad libitum* a alimento y bebida. Los animales se tratan con las moléculas a ensayar desde el día 7 posterior a la cirugía y hasta el día 10 antes del sacrificio (día 11).

Las ratas se dividen en grupos y se tratan diariamente desde el día 7 hasta el día 10 en las condiciones definidas a continuación:

1. Grupo SHAM de control: Vehículo (PEG400 / DMSO / agua; 79 / 1 / 20) administrado por vía oral.

2. Grupo ORX de control: Vehículo (PEG400 / DMSO / agua; 79 / 1 / 20) administrado por vía oral.

3. Grupo ORX tratado: Los compuestos de ensayo se administran en forma individual por vía oral en suspensión en el vehículo descrito antes, en una dosis de

10 mg/kg.

Luego del tratamiento durante 4 días sucesivos, los animales son decapitados usando una guillotina. Se extirpa el levator ani y la próstata ventral, los cuales se pesan individualmente. Para comparar datos inter-experimentales, se estandariza el peso de cada órgano y se expresa en miligramos por cada 100 g de peso del animal (W). Para cada órgano, el promedio de los pesos estandarizados del grupo ORX de control se fija por definición en el 0%, y el promedio de los pesos estandarizados del grupo SHAM de control se fija por definición en el 100%. La eficacia de cada producto se expresa como porcentaje y se calcula usando la siguiente fórmula:

15
$$(W \text{ tratado} - W \text{ ORX}) / (W \text{ SHAM} - W \text{ ORX}) \times 100$$

Se utiliza un ensayo ANOVA posterior para análisis estadístico a fin de identificar las diferencias entre grupos.

20 Tabla 3: Datos del ensayo de Herschberger para compuestos seleccionados de la invención.

Calificación semi-cuantitativa

0,5-25%	*
25-50%	**
50-75%	***
75-100%	****

5

10

Ejemplo	Dosis evaluada (mg/kg)	Actividad anabólica %	Actividad androgénica % (Próstata)
6	30	**	*
7	10	**	0
9	10	***	*
10	10	****	*
11	30	***	*
12	10	****	***
13	10	*	*
14	10	****	**
15	10	**	0
16	10	****	*
17	10	****	***
18	10	****	*
19	10	****	**
21	10	*	0

3. Determinación de la biodisponibilidad absoluta

15

20

25

Para detectar rápidamente derivados de imidazolidinas sobre la base de su biodisponibilidad absoluta, se investiga un perfil farmacocinético restringido con sólo cuatro puntos temporales de muestreo tras la administración por vía oral e intravenosa en ratas Sprague Dawley de la siguiente manera: cada compuesto de ensayo se administra por vía oral (10 mg/kg) e intravenosa (3 mg/kg) a grupos de 3 ratas Sprague Dawley macho. Las dosis orales se administran en forma de solución en EtOH/PEG400/H₂O (1/79/20; v/v) por sonda esofágica (2 mg/ml; 5 ml/kg) y la dosis intravenosa se administra en forma de solución en DMSO/PEG400/H₂O (1/65/34;v/v) como bolo en la vena de la cola (3 mg/ml; 1

ml/kg). Antes de la dosificación oral, los animales son privados de alimentos (agua *ad libitum*) durante al menos 16 horas antes del inicio del estudio y 6 horas después de la administración.

5 Se recolecta sangre del seno retro-orbital en tubos de polipropileno (Li-heparinato) a +4°C en los siguientes puntos de muestreo: 0,083, 0,25, 1 y 3 horas luego de la inyección intravenosa, y 0,25, 1, 3 y 6 horas después de la dosis oral. Se obtienen muestras de tres (3) animales por punto temporal; 10 cada animal proporciona cuatro muestras. Luego de la centrifugación a 5000 rpm durante 10 minutos a + 4°C, se recoge el plasma en tubos de polipropileno, los cuales se mantienen congelados a -20°C para los ensayos pendientes. Las muestras de plasma se estudian mediante el método de LC-MS/MS 15 con un límite inferior de cuantificación de 1 a 10 ng/ml dependiendo del compuesto (volumen de plasma: 100 µl).

 Se desarrolló un método de LC-MS/MS para la cuantificación en plasma heparinizado para cada compuesto de ensayo. La preparación de muestras consiste en una 20 precipitación de las proteínas plasmáticas con metanol y el filtrado por centrifugación del sobrenadante en placas Captiva de 96 cavidades profundas con filtro de 0,2 µm. Se agregó agua a la fase sobrenadante de metanol antes del análisis por cromatografía líquida (Pursuit 5 25 C18 20 x 2,0 mm VARIAN, bucle de 2 µl, gradiente de

agua/metanol (90/10 a 0/100) en 1,7 minutos) con espectrometría de masa en tándem con turbo-dispersión iónica (API4000) en modo negativo, empleando un monitoreo de reacciones múltiples. El método incluye 8 niveles estándar y 3 de control de calidad, con un límite inferior de cuantificación correspondiente al primer nivel estándar.

Las exposiciones se determinan usando un modelo no compartimental (WinNonLin 2.1), y la biodisponibilidad absoluta (F) se calcula de la siguiente manera: $[AUC(0-6 \text{ h}) \text{ oral} \times 3 \text{ mg/kg}] / [AUC(0-3 \text{ h}) \text{ IV } 10 \text{ mg/kg}]$ y se expresa como porcentaje.

Tabla 4: Medición de la biodisponibilidad de compuestos representativos de la invención:

Calificación semi-cuantitativa:

>90%	###
50-90%:	##
0-49%	#

ID	Biodisponibilidad
1	##
3	##
4	#
5	###
6	##
7	###
8	###
10	###
12	##

4. Determinación de la biodisponibilidad absoluta de compuestos seleccionados de la invención en ratas y perros

Se investiga la biodisponibilidad absoluta de una droga
5 luego de la dosificación oral con los correspondientes
profármacos de éster en ratas Sprague Dawley de la siguiente
manera: cada profármaco se administra por vía oral (10 mg/kg,
es decir, 8 mg/kg de dosis de droga equivalente), y la droga
se administra por vía intravenosa (3 mg/kg) a grupos de 3
10 ratas Sprague Dawley macho. Las dosis orales se administran
en forma de solución en EtOH/PEG400/H₂O (1/79/20; v/v) por
sonda esofágica (2 mg/ml; 5 ml/kg), y la dosis intravenosa se
administra en forma de solución en DMSO/PEG400/H₂O (1/65/34;
v/v) como bolo en la vena de la cola (0,6 mg/ml; 5 ml/kg).
15 Antes de la dosis oral, los animales son privados de alimento
(agua *ad libitum*) durante al menos 16 horas antes del inicio
del estudio y 6 horas después de la administración.

Se extrae sangre a través de un catéter insertado en la
vena yugular y se la recoge en tubos de polipropileno (Li-
20 heparinato) a +4°C en los siguientes puntos de muestreo:
0,05, 0,25, 0,5, 1, 3, 5 y 8 horas después de la inyección
intravenosa, y 0,25, 0,5, 1, 3, 5, 8 y 24 horas después de la
dosis oral. Para evitar la descomposición *ex-vivo* del
profármaco en droga, se agrega a los tubos de recolección un
25 volumen de PMSF (5 mg/ml de fluoruro de fenilmetilsulfonilo

en solución etanólica) correspondiente al 10% del volumen de sangre recolectado. Se obtienen muestras de tres (3) animales por punto temporal. Luego de la centrifugación a 5000 rpm durante 3 minutos a + 4°C, el plasma se recoge en tubos de polipropileno, los cuales se mantienen congelados a -20°C para los ensayos pendientes.

En los perros, la biodisponibilidad absoluta de una droga después de la dosis oral con los correspondientes profármacos de éster se investiga de la siguiente manera: cada profármaco se administra por vía oral (10 mg/kg de dosis de droga equivalente), y la droga se administra por vía intravenosa (3 mg/kg) a 3 perros Beagle machos. Las dosis orales se administran en forma de polvo dentro de cápsulas de gelatina, y la dosis intravenosa se administra en forma de solución en DMSO/PEG400/H₂O (1/65/34;v/v) como bolo en la vena cefálica (3 mg/ml; 1 ml/kg). Antes de la dosificación oral, los animales son privados de alimento (agua *ad libitum*) durante al menos 12 horas antes del inicio del estudio y 4 horas después de la administración.

Se extrae sangre por venipunción directa en la vena yugular de cada uno de los tres perros y se recoge en tubos de polipropileno (Li-heparinato) a +4°C en los siguientes puntos de muestreo: 0,083, 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 10 y 24 horas después de la inyección intravenosa, y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 24 horas después de la dosis oral. Como no

se produce descomposición de profármaco en droga ex-vivo en el plasma de perro, no se agrega ningún inhibidor de esterasa a los tubos de recolección. Luego de la centrifugación a 5000 rpm durante 3 minutos a + 4°C, el plasma se recoge en tubos
5 de polipropileno, los cuales se mantienen congelados a -20°C para los análisis pendientes.

El nivel de droga se determina en muestras de plasma de rata y perro a través del método de LC-MS/MS, con un límite inferior de cuantificación de 1 ng/ml (volumen de plasma: 25
10 µl). La preparación de muestras consiste en una precipitación de proteínas plasmáticas con metanol y el filtrado por centrifugación del sobrenadante en placas Captiva de 96 cavidades profundas con filtro de 0,2 µm. Se agregó agua a la fase de sobrenadante de metanol antes del análisis por
15 cromatografía líquida (Pursuit 5 C18 20 x 2,0 mm VARIAN, bucle de 2 µl, gradiente de agua/metanol (90/10 a 0/100) en 1,7 minutos) con espectrometría de masa en tándem con turbo-dispersión iónica (API4000) en modo negativo empleando un monitoreo de reacciones múltiples. El método incluye 8
20 niveles estándar y 3 niveles de control de calidad, con un límite inferior de cuantificación correspondiente al primer nivel estándar.

Las exposiciones se determinan usando un modelo no compartimental (WinNonLin 5.2), y la biodisponibilidad
25 absoluta (F) se calcula de la siguiente manera: $[AUC(0-z)]$

oral * 3 mg/kg] / AUC(0-z) IV 8 ó 10 mg/kg] y se expresa como porcentaje.

Tabla 5: Medición de la biodisponibilidad absoluta de compuestos seleccionados de la invención:

5

>90%	####
50-90%:	###
20-49%	##
<20%	#

10

ID	Biodisponibilidad en ratas	Biodisponibilidad en perros
27	##	
28	###	

5. Experimentos in-vivo

5.1Pérdida muscular inducida por glucocorticoides (ratas).

15

En este modelo, se investiga el impacto del compuesto de la invención sobre la pérdida muscular inducida por la dexametasona (Kun Ma et al, 2003). Se tratan ratas Sprague Dawley machos de 8 semanas de vida diariamente con 0,3 mg/kg de dexametasona por vía subcutánea durante 15 días. Las ratas se dividen en varios grupos: sham (sin tratamiento, n=8), control (vehículo solo, n=8), decanoato de nandrolona (3 mg/kg/día, s.c., n=8) y el compuesto evaluado (intervalo de dosis orales seleccionadas, n=8). Luego de 15 días de tratamiento, se recoge y se pesa el gastrocnemius, y se

20

25

determina la función muscular sobre el tibial anterior (Hourdé et al, 2009).

5.2 Caquexia inducida por TNF (ratones)

En este modelo (Dario Coletti et al, 2005), la
5 producción de factor de necrosis tumoral α (TNF) es inducida
por electroporación de ADN con expresión génica de TNF en el
tibial del ratón. La exposición crónica al TNF desencadena un
debilitamiento muscular reminiscente de caquexia. Los ratones
macho se dividen en varios grupos: sham, control, decanoato
10 de nandrolona y G100192. Al final del tratamiento, se extrae
y se pesa el gastrocnemius y el soleo, y se determina la
función muscular en el soleo (Hourdé et al, 2009).

5.3 Modelo de inmovilización (ratones)

La descarga esquelética causa pérdida ósea y muscular.
15 Los efectos del compuesto de la invención sobre la descarga
esquelética se investiga usando suspensión de cola durante 14
días (Roland et al, 2005). Los ratones machos se dividieron
en varios grupos: no suspendidos, con cola suspendida, con
cola suspendida tratados con el compuesto de ensayo, y con
20 cola suspendida tratados con decanoato de nandrolona. Al
final del experimento, se extrae y se pesa el soleo y el
gastrocnemius, y se determina la función muscular en el soleo
(Hourdé et al, 2009).

5.4 Modelo orquidectomizado (ratas)

25 La orquidectomía aumenta la renovación ósea y la masa

grasa muscular. En este modelo se investiga el efecto del compuesto de la invención, tanto en la composición muscular (relación masa magra a masa grasa) como en la renovación ósea (Hourdé et al, 2009). Las ratas Sprague Dalwey machos de 8
5 semanas de vida se dividen en varios grupos: ratas intactas (sham), ratas orquidectomizadas tratadas durante 2 meses con vehículo, decanoato de nandrolona o el compuesto de ensayo. Al final del experimento, se estudia la relación de masa magra a masa grasa y la renovación ósea, se extrae y se pesa
10 el gastrocnemius, y se determina la función muscular en el soleo (Hourdé et al, 2009).

Todas las publicaciones, que incluyen, aunque no a modo de limitación, las patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la
15 presente por referencia como si cada publicación individual estuviera indicada específica e individualmente como incorporada por referencia a la presente en su totalidad.

A partir de la anterior descripción, se le podrán
ocurrir diversas modificaciones y cambios en las
20 composiciones y los métodos de esta invención al especialista en el arte. Todas las modificaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas están incluidas en la presente.

Se debe entender que factores tales como la capacidad
25 de penetración celular diferencial de los distintos

compuestos pueden conducir a discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos celulares y bioquímicos *in vitro*.

Al menos algunos de los nombres químicos de los
5 compuestos de la invención, según se proporcionan y mencionan en esta solicitud, pueden haber sido generados de manera automatizada mediante el uso de un programa de computación para nombrar compuestos químicos disponible en el comercio, y no han sido verificados independientemente. Los programas
10 representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nombres Lexichem comercializada por Open Eye Software, Inc., y la herramienta Autonom Software comercializada por MDL, Inc. En caso de que el nombre químico indicado y la estructura ilustrada difieran, prevalecerá la
15 estructura ilustrada.

Las estructuras químicas mostradas en la presente se prepararon usando ChemDraw® o ISIS® /DRAW. Toda valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras de la presente indica la
20 presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando existe un centro quiral en una estructura pero no se muestra una estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con la estructura quiral están incluidos por la estructura.

25 **REFERENCIAS:**

1. Kaufman JM and Vermeulen A. *Endocr Rev.* **2005**, 26, 833-76.

The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications

5 2. Liu PY et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, 89, 4789-96

Clinical review, 171: The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations.

10 3. Davison SL and Davis SR. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2003**, 85, 363-366 Androgens in women.

4. Mohler et al. *Expert Opin. Ther. Patents* **2005**, 15(11), 1565-1585

5. EP-A-0966447

15 6. EP-A-0572191

7. WO 2007/137874

8. Bundgard, H. *Design of Prodrugs* **1985**, Elsevier, Amsterdam

9. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, **1985**, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania

10. Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. *Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition* **1991**, Wiley, New York,

11. Molander, G.A. and McKie, J.A. *J. Org.Chem.* **1995**, 60, 872-882

25 12. Angel, P. et al. *Mol. Cell. Biol.* **1987**, 7:2256-2266

13. Claessens, F. et al. *J. Biol. Chem.* **1996**,
271:19013-19016

14. Tilley, WD et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* **1989**,
86:327-31

5 Gene library J04150

15. Hershberger et al. *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*
1953, 83:175

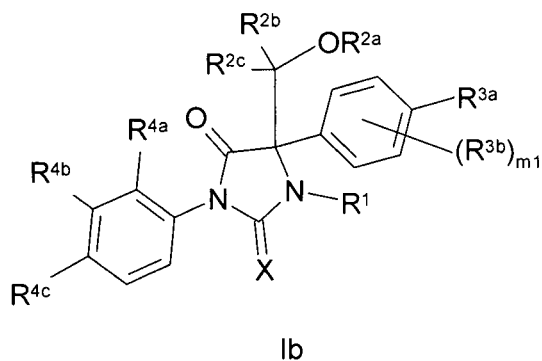
16. Kun Ma, Con Mallidis, Shalender Bhasin, Vahid
Mahabadi, Jorge Artaza, Nestor Gonzalez-Cadavid, Jose Arias
10 and Behrouz Salehian *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **2003**,
285: E363-E371;

Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is
associated with upregulation of myostatin gene expression.

17. C. Hourdé, C. Jagerschmidt, P. Clément-Lacroix, A.
15 Vignaud, P. Ammann, G. S. Butler-Browne and A. Ferry *Acta*
Physiol. **2009**, 195: 471-482. Androgen replacement therapy
improves function in male rat muscles independently of
hypertrophy and activation of the Akt/mTOR pathway.

18. Dario Coletti, Viviana Moresi, Sergio Adamo, Mario
20 Molinaro and David Sassoon *Genesis* **2005** 43:120-128 Tumor
Necrosis Factor- α Gene Transfer Induces Cachexia and Inhibits
Muscle Regeneration.

19. Roland M, Hanson AM, Cannon CM, Stodieck LS,
Ferguson VL. *Biomed Sci Instrum.* **2005**, 41:128-34. Exercise
25 prevention of unloading-induced bone and muscle loss in adult



caracterizado porque

X es O ó S;

R¹ es H; o

10 R¹ se selecciona de alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₇, alqueniloC₃-C₆, alquiniloC₃-C₆ y aciloC₁-C₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con ciano, uno o varios halo, hidroxilo o alcoxiC₁-C₆;

R^{2a} se selecciona de H, P(O)(OH)₂ y C(O)(CH₂)_{n1}C(O)OH; o

15 R^{2a} se selecciona de aciloC₁-C₆ y alqueniloC₃-C₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con, amino o carboxi; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R^{2b} y R^{2c} se selecciona independientemente de H y alquiloC₁-C₆; o

20 R^{2b} y R^{2c} se pueden unir para formar un cicloalquiloC₃-C₇;

R^{3a} es H, halo, ciano o nitro; o

R^{3a} es alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, nitro, hidroxilo o alcoxiC₁-C₄; o

25 R^{3a} es amido opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₆;

cada R^{3b} es independientemente halo, ciano o nitro; o

cada R^{3b} es independientemente alquilo C_1-C_6
opcionalmente sustituido con ciano o halo; o

cada R^{3b} es amido opcionalmente sustituido con
5 alquilo C_1-C_6 ;

cada R^{4a} y R^{4b} es independientemente H, halo, ciano,
carboxi o nitro; o

cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona de alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-
 C_6 ; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente
10 sustituido por uno o varios halo o alcoxi C_1-C_6 ; o

R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un cicloalquilo de 5 ó 6
miembros, heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, arilo de 5 ó
6 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R^{4c} es halo, ciano o nitro; y

15 m_1 es 0, 1 ó 2;

o sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de
los compuestos o los solvatos de sus sales farmacéuticamente
aceptables.

2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable
20 del compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizados porque X es O.

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable
del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2,
caracterizados porque R^{2b} es H.

25 4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable

del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R^{2b} es Me o Et.

5 5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizados porque R^{2c} es H o alquiloC₁-C₆.

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizados porque R^{2c} es H, Me o Et.

10 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R^{2b} y R^{2c} se unen para formar un anillo ciclopropilo o ciclobutilo.

15 8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque cada uno de R^{2b} y R^{2c} es H.

20 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizados porque R^{2a} es H, P(O)(OH)₂ o aciloC₁-C₆.

10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizados porque R^{2a} es alquenciloC₃-C₆.

25 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable

del compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizados porque R^{2a} es $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$.

12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 9,
5 caracterizados porque R^{2a} es H.

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizados porque R^{2a} es P(O)(OH)_2 .

14. Una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad
10 con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizada porque R^{2a} es P(O)(OH)_2 y la sal es una mono o bis sal del compuesto.

15. Una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque R^{2a} es
15 P(O)(ONa)_2 .

16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizados porque R^{2a} es $\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{n1}\text{C(O)OH}$; y $n1$ es 0, 1, 2 ó 3.

20 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizados porque R^{2a} es $\text{C(O)-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(O)OH}$.

18. Una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque R^{2a} es una sal
25 farmacéuticamente aceptable de $\text{C(O)-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(O)OH}$.

19. Una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque R^{2a} es $C(O)-CH_2CH_2-C(O)ONa$.

20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable
5 del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizados porque R^{2a} es $C(O)-CH(iPr)NH_2$.

21. Una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque R^{2a} es una sal
10 farmacéuticamente aceptable de $C(O)-CH(iPr)NH_2$.

22. Una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque R^{2a} es $C(O)-CH(iPr)NH_3Cl$.

23. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable
15 del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 caracterizados porque R^1 es H.

24. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, caracterizados porque R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, ciano o hidroxilo.
20

25. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizados porque R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con ciano.

26. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones

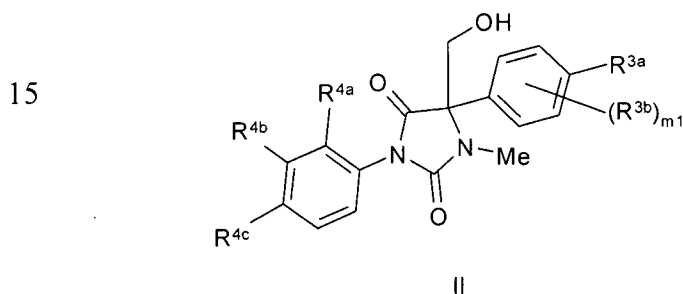
1-22, caracterizados porque R^1 es alquínilo C_3-C_6 .

27. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizados porque R^1 es $-CH_2-C\equiv CH$.

5 28. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 24 o 25, caracterizados porque R^1 es Me, Et, i-Pr o n-Pr.

10 29. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 24 o 25, caracterizados porque R^1 es Me.

30. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque el compuesto está de conformidad con la Fórmula II



20 en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y m1 son de conformidad con la reivindicación 1.

31. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, caracterizados porque R^{4c} es ciano, halo o nitro.

25 32. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable

del compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizados porque R^{4c} es ciano.

33. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1-32, caracterizados porque R^{4b} es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

34. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 33, caracterizados porque R^{4b} es Cl, F, CN o CF_3 .

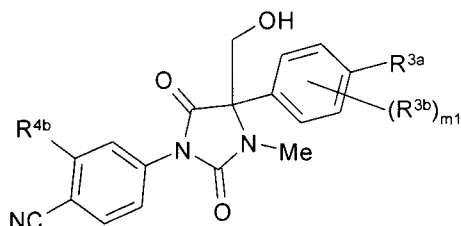
10 35. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizados porque R^{4b} es CF_3 .

36. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1-35, caracterizados porque R^{4a} es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

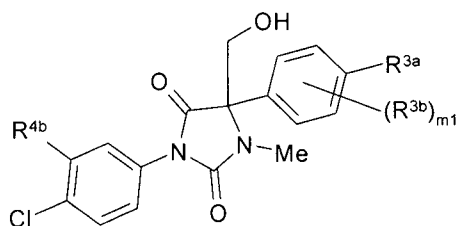
37. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizados porque R^{4a} es Cl o F.

20 38. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 36, caracterizados porque R^{4a} es H.

39. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, caracterizados porque el compuesto de
25 conformidad con las Fórmulas IIIa o IIIb:



IIIa



IIIb

5

en donde R^{3a} , R^{3b} , R^{4b} y m_1 son de conformidad con la reivindicación 1.

10

40. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 39, caracterizados porque R^{4b} es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

41. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizados porque R^{4b} es Cl, F, CN o CF_3 .

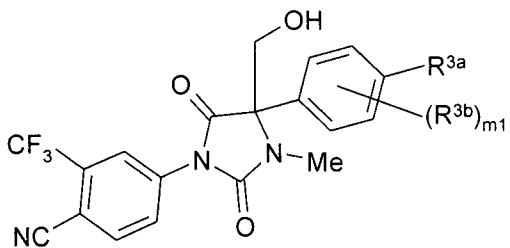
15

42. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizados porque R^{4b} es CF_3 .

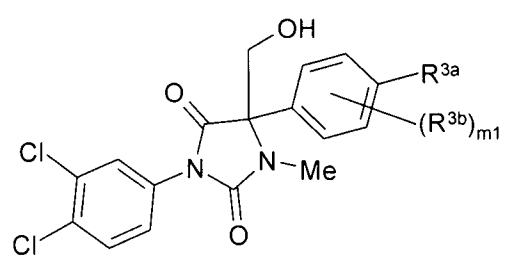
20

43. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque el compuesto está de conformidad con las Fórmulas IVa o IVb:

25



IVa



IVb

en donde R^{3a} , R^{3b} y m_1 son de conformidad con la reivindicación 1.

44. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-43, caracterizados porque R^{3a} es H, halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

45. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 44, caracterizados porque R^{3a} es H, Me, Cl, F, CN o CF_3 .

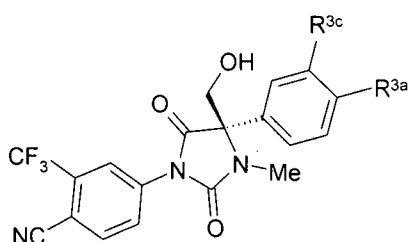
46. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-45, caracterizados porque m_1 es 1 ó 2.

47. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-46, caracterizados porque R^{3b} es halo, ciano, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

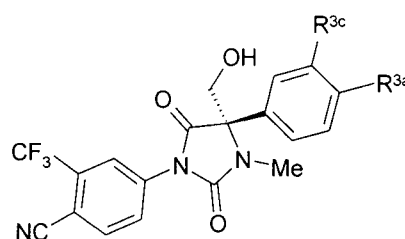
48. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizados porque R^{3b} es Me, Cl, F, CN o CF_3 .

49. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-45, caracterizados porque m1 es 0.

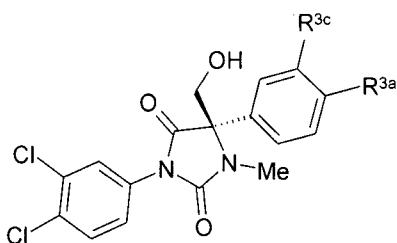
50. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque el compuesto está de conformidad con las Fórmulas Va, Vb, Vc o Vd:



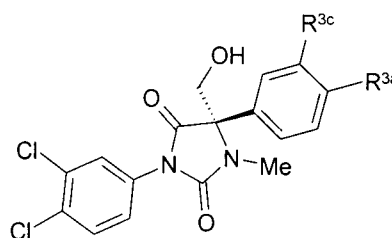
Va



Vb



Vc



Vd

y en donde R^{3a} es de conformidad con la reivindicación 1; y

R^{3c} es H, halo, ciano o nitro; o

R^{3c} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con ciano,

o halo; o

R^{3c} es amido opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 .

51. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 50,

caracterizados porque R^{3a} es H, halo o ciano; y R^{3c} es H.

52. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 51, caracterizados porque R^{3a} es H, CN, Cl o F; y R^{3c} es H.

5 53. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 50, caracterizados porque R^{3a} es H; y R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o ciano.

10 54. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 53, caracterizados porque R^{3a} es H; y R^{3c} es CN, Cl, F, Me o CF_3 .

55. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 50, caracterizados porque cada R^{3a} y R^{3c} es H.

15 56. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque el compuesto se selecciona de:

4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

20 4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxipropil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-(1-hidroxietil)-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

25 4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[4-(4-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metil-
imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-(4-fluorofenil)-4-hidroximetil-3-(2-
propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

5 4-[4-(3-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metil-
imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

(S)- 4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-metil-4-
fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

(R)- 4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-metil-4-
10 fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-3-etil-4-(hidroximetil)-4-
fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-
metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

15 4-[4-(3-Cianofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-
metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-(3-
trifluorometilfenil)imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo;

20 1-(3,4-Diclorofenil)-4-hidroximetil-3-metil-4-
fenilimidazolidin-2,5-diona;

4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-3-(1-metiletil)-4-
fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[3-Cianometil-2,5-dioxo-4-(hidroximetil)-4-
25 fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[2,5-Dioxo-4-(hidroximetil)-4-fenil-3-(1-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

5 4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-(3-metilfenil)imidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo;

4-[4-(2-Clorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo;

10 Dihidrógeno fosfato de [1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metilo;

Cloruro de (2S)-1-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-aminio;

15 Ácido 4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metil-4-fenilimidazolidin-4-il]metoxi-4-oxobutanoico;

Dihidrógeno fosfato de (S)-(1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-4-il)metilo;

20 Ácido (S)-4-((1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-4-il)metoxi)-4-oxobutanoico;

25 Cloruro de (S)-((S)-1-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-4-fenilimidazolidin-4-il)metil-3-metilbutanoato-2-amonio;

4-[2,5-Dioxo-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo; y

(S)-1-(3,4-Diclorofenil)-4-hidroximetil-3-metil-4-fenilimidazolidin-2,5-diona.

5 57. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56.

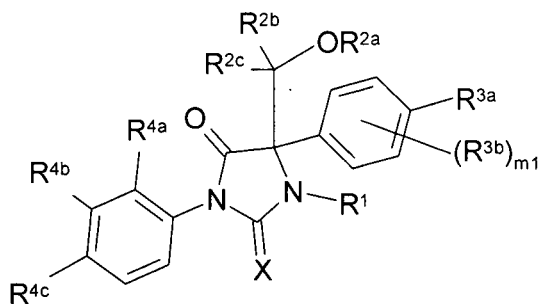
10 58. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56, caracterizados porque son para usar en medicina.

 59. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con cualquiera de
15 las reivindicaciones 1 a 56, caracterizados porque son para el tratamiento o la profilaxis de una afección caracterizada por la menor actividad del receptor de andrógenos.

 60. Un compuesto agonista o agonista/antagonista
20 mixto, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56, caracterizados porque son para usar en el tratamiento o la profilaxis de caquexia, osteoporosis, sarcopenia, disminución de la libido y/o
25 disfunción sexual.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen nuevos compuestos representados por la siguiente Fórmula:



Ib

10 en donde X, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y m1
son como se describe en la presente. Los compuestos se pueden
preparar como composiciones farmacéuticas, y se pueden usar
para la prevención y el tratamiento de una variedad de
afecciones en mamíferos, incluido el ser humano, que
15 incluyen, a modo de ejemplos no limitativos, caquexia,
osteoporosis, sarcopenia, disminución de la libido y/o
disfunción sexual.

20

25

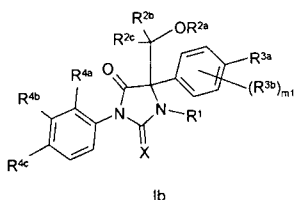
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
--	---

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07D 233/60, A61K 31/4166, A61P 35/00, C07D 233/66
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) GALAPAGOS NV
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/191.918; 0900333.6 (32) Fecha 11.09.2008; 09.01.2009 (33) País US; GB	(72) Inventor (es) NIQUE, François; (FR). JAGERSCHMIDT, Catherine; (FR). BLANQUÉ, Roland; (FR). LEFRANÇOIS, Jean-Michel; (FR). PEIXOTO, Christophe; (FR). DEPREZ, Pierre; (FR). TRIBALLEAU, Nicolas; (FR). WIGERINCK, Piet, Tom, Bert, Paul; (BE). NAMOUR, Florence, Sylvie; (FR). (74) Apoderado (s) MAURICIO PATIÑO BONNET
(54) Título: NUEVOS COMPUESTOS DE IMIDAZOLIDINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDROGENOS	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 11.04.2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 10.09.2009 No. de solicitud PCT/EP2009/061733	(87) Publicación internacional Fecha Fecha (dd/mm/aa): 18.03.2010 No. Publicación WO 2010/029119

Resumen reivindicación (es):

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto de conformidad con la Fórmula Ib:



Ib

caracterizado porque

X es O ó S;

R¹ es H; o

R¹ se selecciona de alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₇, alqueniloC₃-C₆, alquiniloC₃-C₆ y aciloC₁-C₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con ciano, uno o varios halo, hidroxilo o alcoxiC₁-C₆;

R^{2a} se selecciona de H, P(O)(OH)₂ y C(O)(CH₂)_{n1}C(O)OH; o

R^{2a} se selecciona de aciloC₁-C₆ y alqueniloC₃-C₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con, amino o carboxi; n1 es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R^{2b} y R^{2c} se selecciona independientemente de H y alquiloC₁-C₆; o

R^{2b} y R^{2c} se pueden unir para formar un cicloalquiloC₃-C₇;

R^{3a} es H, halo, ciano o nitro; o

R^{3a} es alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, ciano, nitro, hidroxilo o alcoxiC₁-C₄; o

R^{3a} es amido opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₆;

cada R^{3b} es independientemente halo, ciano o nitro; o

cada R^{3b} es independientemente alquiloC₁-C₆ opcionalmente sustituido con ciano o halo; o

cada R^{3b} es amido opcionalmente sustituido con alquiloC₁-C₆;

cada R^{4a} y R^{4b} es independientemente H, halo, ciano, carboxi o nitro; o

cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona de alquiloC₁-C₆ y alcoxiC₁-C₆; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios halo o alcoxiC₁-C₆; o

R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un cicloalquilo de 5 ó 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, arilo de 5 ó 6 miembros, o heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R^{4c} es halo, ciano o nitro; y

m1 es 0, 1 ó 2;

o sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos de los compuestos o los solvatos de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque X es O.

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R2b es H....



No. 11-043783- -00000-0000

Fecha: 2011-04-08 16:01:07
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 215

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO L

Act. 411 PRESENTACION Folios: 216

- ☐ 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)
PATIÑO BONNET MAURICIO
Apoderado(a) y/o Representante de
GALAPAGOS NV

REFERENCIA	Radicación No.	11 043783
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/61733
	Fecha inicio fase nacional	11/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

008140

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. 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 k) 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 X 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.

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

179 MAYO 2011