



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 532**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 5/26 (2006.01)
C07D 231/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07725958 .8**
96 Fecha de presentación : **31.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2026799**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54 Título: **Derivados de imidazolidina, sus usos, su preparación y composiciones que los contienen.**

30 Prioridad: **31.05.2006 GB 0610765**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2011

73 Titular/es: **GALAPAGOS S.A.S.**
102, avenue Gaston Roussel
93230 Romainville, FR

72 Inventor/es: **Nique, François;**
Robin-Jagerschmidt, Catherine y
Clement-Lacroix, Philippe

74 Agente: **Pérez Barquín, Eliana**

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

DESCRIPCIÓN

DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINA, SUS USOS, SU PREPARACIÓN Y
COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN

La presente invención se refiere a derivados de imidazolidina, su uso en terapia, su preparación y a
5 composiciones que los contienen.

En los hombres, los andrógenos se asocian con el desarrollo y el mantenimiento de las características masculinas primarias (epidídimo, conductos deferentes, próstata, genitales externos) y las características
10 masculinas secundarias (desarrollo de vello, musculatura de la laringe, distribución del tejido graso, comportamiento y libido). Además, 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 han sido implicados entre otras cosas en el desarrollo y el mantenimiento del tejido óseo y la libido.

La reducción progresiva en los niveles de andrógenos circulantes en los hombres entrados en años (PADAM: declinación parcial de andrógenos en hombres
20 añosos, por sus siglas en inglés) contribuye a una serie de manifestaciones clínicas específicas, que incluyen osteoporosis, pérdida de la fuerza y la masa muscular, disminución de la libido y disfunción sexual, anemia y cambios en la cognición, cambios de humor y depresión (véase una revisión en: Kaufman JM y Vermeulen A 2005 The decline of androgen levels in
25 elderly men and its clinical and therapeutic implications Endocr Rev. 2005 26:833-76). Sin embargo, la seguridad clínica de la terapia con andrógenos para las enfermedades cardiovasculares y prostáticas es incierta. Por consiguiente, no se recomienda la complementación con andrógenos, en hombres añosos sanos
30 (Liu PY et al 2004 Clinical review 171: The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89:4789-96).

El desarrollo normal y el funcionamiento de la

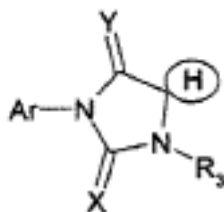
próstata dependen de los andrógenos y sus receptores. Los andrógenos desempeñan un papel importante en el desarrollo y el avance de los cánceres de próstata (Heinlein CA y Chang C 2004 Androgen receptor in prostate cancer. Endocr. Rev. 25:276-308). Los hombres afectados por cáncer de próstata y tratados mediante castración química sufren una pérdida ósea que es 5 a 10 veces mayor que en los pacientes que no han sido tratados mediante castración química. Esto deriva en un mayor riesgo de fractura ósea (Greenspan SL et al 2005 Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90:6410-7).

También se ha descrito en las mujeres un síndrome asociado con la reducción de los niveles de andrógenos circulantes (ADIF: disminución de andrógenos en las mujeres, por sus siglas en inglés). Puede tener varias causas, inclusive el envejecimiento, la quimioterapia y la infección por 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 de humor y depresión. También se describieron endometriosis y mayor riesgo de cáncer de mama, de útero y de ovarios (Davison SL y Davis SR 2003 Androgens in women. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 85:363-366). La administración de dosis elevadas de andrógenos a las mujeres puede provocar la aparición de signos de masculinización, cambios de humor y acné. Se deben tener en cuenta estos riesgos cuando se administran andrógenos a las mujeres.

Los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM: moduladores selectivos de los receptores de andrógenos, por sus siglas en inglés) de estructura no esteroidea son moléculas que actúan como ligandos de los receptores de andrógenos con cierto grado de especificidad tisular. Las sustancias que son moduladores selectivos de los receptores de andrógenos son particularmente deseables porque permiten que se

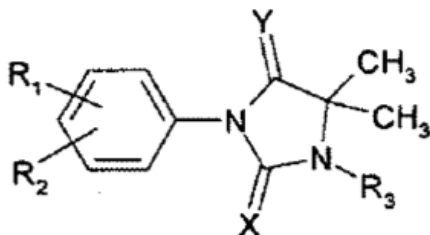
mantengan los efectos beneficiosos de la testosterona sobre órganos específicos (tejido óseo y muscular) y sobre la libido, y es menos probable que produzcan efectos secundarios sobre tejidos específicos, como la próstata en los hombres y el útero en las mujeres. Representan una alternativa más segura a las terapias convencionales en todas las patologías vinculadas con un déficit de andrógenos, inclusive osteoporosis o sarcopenia, y la disminución de la libido asociada con los síndromes del tipo PADAM y ADIF. También se pueden usar en el tratamiento de caquexia inducida por enfermedades específicas, como cáncer o sida, o en el tratamiento de pérdida muscular inducida por el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides. También se pueden usar como anticonceptivos masculinos y en el tratamiento de cánceres de próstata dependientes de hormona e hiperplasia benigna de la próstata.

EP-A-704448 da a conocer derivados de imidazolidina que tienen la estructura:



donde Ar representa un arilo opcionalmente sustituido con ciano, halógeno, trifluorometilo o un radical ácido o éster, X e Y representan O o S, y el H en un círculo representa un heterociclo saturado opcionalmente sustituido que contiene átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Estos derivados se describen como si tuvieran actividad antiandrogénica.

EP-A-494819 da a conocer derivados que tienen la estructura:

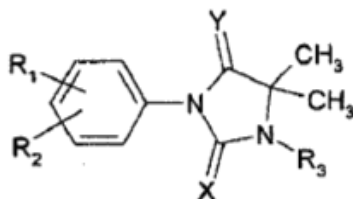


en la cual R_1 y R_2 son ciano, nitro, halógeno o

trifluorometilo y X e Y son O o S. Estos derivados se describen como si tuvieran actividad antiandrogénica.

EP-A-494819 da a conocer derivados que tienen la estructura:

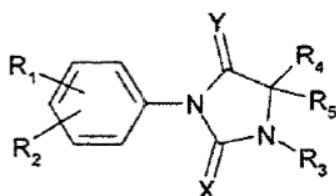
5



en la cual R₁ y R₂ son ciano, nitro, halógeno o trifluorometilo y X e Y son O o S. Estos derivados se describen como si tuvieran actividad antiandrogénica.

EP-A-578516, WO 95/18794, WO 97/19064 y WO 97/23464 todas dan a conocer derivados que tienen la estructura:

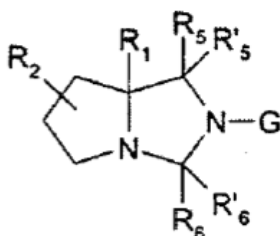
15



en la cual R₁ y R₂ son ciano, nitro, halógeno o trifluorometilo, R₄ y R₅ representan radicales alquilo opcionalmente sustituidos o forman un ciclo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente 1 o más heteroátomos y X e Y son O o S. Estos derivados se describen como si se unieran al receptor de andrógenos y tuvieran actividad antiandrogénica.

WO 03/096980 da a conocer derivados que tienen la estructura:

30



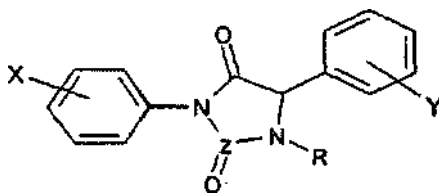
en la cual los radicales R₅, R'₅, R₆, R'₆ pueden formar juntos, respectivamente, radicales oxo o tioxo y G es un radical arilo opcionalmente sustituido. Estos derivados se describen como moduladores del receptor de andrógenos.

Nada sugiere que los derivados de la hidantoína

monocíclicos, disustituídos con radicales arilo, puedan tener actividad de SARM debido a la naturaleza altamente conservada de los receptores de andrógenos.

Otros derivados de imidazolidina con una estructura similar fueron descritos en el área fitosanitaria. Por ende, US-A-4,977,270 da a conocer compuestos que tienen la estructura:

10



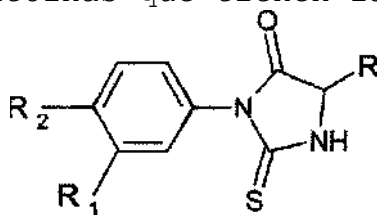
15

en la cual R es un alquilo inferior, X e Y pueden ser H, halógeno, un alquilo inferior, trifluorometilo o un alcoxi inferior, y Z es un átomo de carbono o de azufre. Estos derivados se pueden usar como herbicidas.

Nada indica que dichas sustancias puedan tener actividad terapéutica.

20

Aril-tiohidantoínas que tienen la estructura:



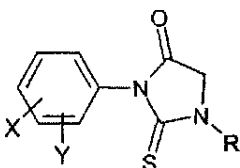
25

en la cual R es un radical aminoácido, R₁ puede ser Cl o CF₃ y R₂ puede ser H o Cl se describen como compuestos antinoniceptivos que actúan como inhibidores de la encefalinasa [J. Zhou, Z. Yu y M. Li, Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao, 22(6), 330-333, (1991)].

30

Se describieron otras imidazolidinas que poseen la capacidad de aumentar el colesterol sérico de las lipoproteínas de alta densidad (Elokda et al, 2004, J. Med Chem., 681) para la evaluación biológica, y tienen la estructura siguiente:

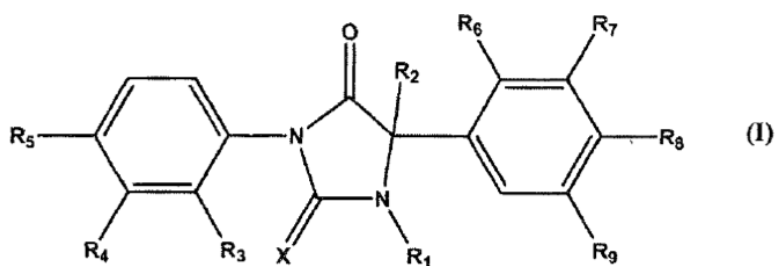
35



No obstante, todos los compuestos descritos en este documento difieren de los compuestos de la presente invención, en que ninguno de ellos tiene un grupo hidroxilo, o alcoxi o tioalcoxi fenilo, unido a la imidazolidina.

Sorprendentemente, se encontró en la actualidad que los derivados de imidazolidina sustituidos con diarilo tienen una excelente actividad en los receptores de andrógenos.

En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención estipula un compuesto de fórmula (I)



donde

X es O o S,

R₁ representa un grupo acilo, aldehído, cicloalquilo o es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo lineal o ramificado; alquilsulfonilo; arilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo b según se define más adelante; grupos alquilenodioxi; alcoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo; ariloxicarbonilo; alcoxicarbonilalquilo; aralcoxicarbonilalquilo; ariloxicarbonilalquilo; trifluorometilo; un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido con un grupo arilo, un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido con alcoxi-, alquiltio y sus formas oxidadas sulfóxido y sulfona, grupos alquilenodioxi; un grupo ciano, amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino, trifluorometilcarbonilamino, fluoroalquilcarbonilamino, diacilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,

dialquilaminocarbonilo u oxo; y donde cualquier grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo y cualquier componente arilo es mono o bicíclico y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo b,

donde el grupo b consiste en: átomos de halógeno; hidroxilo; grupos aldehído; grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo y haloalquinilo lineales y ramificados; grupos alcóxilo lineales y ramificados; grupos tioalquilo y alquiltio lineales y ramificados; alcóxicarbonilo; hidroxycarbonilalquilo; alcóxicarbonilalquilo; perfluoroalquilo; perfluoroalcóxi; -CN; acilo; grupos amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino; grupos alquilo sustituidos con un grupo amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino o diacilamino; CONH₂; grupos alquilamido; alquiltio y sus formas oxidadas sulfóxido y sulfona; grupos alquilenodioxo; y grupos sulfonamida o alquilsulfonamida;

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo, haloalquilo, alquenilo o alquinilo; alquilo sustituido con alcóxi- o alquenióxido; alquilcarbonilo; alcóxicarbonilalquilo; o un grupo trifluorometilo;

R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, representa cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, trifluorometilo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo lineal o ramificado; un grupo alcóxido lineal o ramificado; o un grupo alquiltio lineal o ramificado, o R₃ y R₄, juntos, representan un anillo, opcionalmente aromático o heterocíclico, que tiene los carbonos a los cuales están unidos formando parte de dicho anillo, y que además está opcionalmente sustituido con sustituyentes de b,

R₅ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de

halógeno, un grupo trifluorometilo, -CN, o -NO₂;

con tal que no todos los R₃, R₄, y R₅ representen H,

R₆ y R₉ son iguales o diferentes, y cada uno
 5 representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo; un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo, haloalquilo, alquenoilo o alquinoilo; un grupo alcoxilo lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo lineal o ramificado;

10 R₇ y R₈ son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo; un grupo alcoxilo lineal y ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo y/o átomos de halógeno; un grupo alquiltio lineal o ramificado
 15 opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo y/o átomos de halógeno; y donde al menos uno de R₇ y R₈ es un hidroxilo; un grupo alcoxilo lineal o ramificado; o un grupo alquiltio lineal o ramificado,

o R₇, R₈ y R₉ son según se definieron, y R₆ es C₁₋₃-
 20 alquilo o, junto con R₁ o R₂, representan un grupo de unión metileno, etileno, etenileno, propileno, o propenileno, opcionalmente sustituido con uno o más metilo, trifluorometilo, hidroxilo o átomos de halógeno,

25 y donde todos los componentes alquilo contienen entre 1 y 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, y todos los componentes alquenoilo o alquinoilo contienen entre 2 y 6 átomos de carbono, y están opcionalmente sustituidos con al menos un átomo
 30 de halógeno o un grupo hidroxilo, y donde cualquier componente arilo es opcionalmente un grupo heteroarilo,

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, para usar en la modulación de uno o más receptores de andrógenos.

35 Un significado preferido para R₁ es un grupo acilo, aldehído, cicloalquilo o un grupo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, hidroxialquilo, hidroxialquenoilo, hidroxialquinoilo, haloalquilo, haloalquenoilo o haloalquinoilo lineal o ramificado; alcoxycarbonilo;

aralcoxicarbonilo; ariloxicarbonilo;
 alcoxicarbonilalquilo; aralcoxicarbonilalquilo;
 ariloxicarbonilalquilo; trifluorometilo; un grupo
 alquilo lineal o ramificado sustituido con un grupo
 5 arilo, un grupo cicloalquilo o heterociclilo, un grupo
 alcoxi, alcoxi sustituido con alcoxi-, alquiltio,
 ciano, amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino,
 dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino,
 trifluorometilcarbonilamino, fluoroalquilcarbonilamino,
 10 diacilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,
 dialquilaminocarbonilo u oxo; y donde cualquier grupo
 cicloalquilo o heterociclilo o cualquier componente
 arilo es mono o bíciclico y está opcionalmente
 sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser
 15 iguales o diferentes, seleccionados del grupo b.

También se prefiere que R_3 y R_4 , que pueden ser
 iguales o diferentes, represente cada uno un átomo de
 hidrógeno, un átomo de halógeno, trifluorometilo, un
 grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo,
 20 haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo lineal o
 ramificado; un grupo alcoxilo lineal o ramificado; o un
 grupo alquiltio lineal o ramificado, o R_3 y R_4 , juntos,
 representen un anillo, opcionalmente aromático o
 heterocíclico, que tenga los carbonos a los cuales
 25 están unidos formando parte de dicho anillo, y que esté
 además opcionalmente sustituido con sustituyentes de b.

Cuando se hace referencia a los compuestos de la
 invención, esto incluye todos los compuestos para usar
 en la presente invención, como los definidos antes y en
 30 cualquier otra parte en este documento, ya sean nuevos
 o no, e incluye la referencia a las sales y los ésteres
 de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos nuevos, como los estipulados por la
 presente invención, son según se definieron antes, con
 35 tal que, cuando X es O, R_1 es alquilo y R_2 es hidrógeno,
 entonces al menos uno de R_7 y R_8 es un hidroxilo o un
 sulfhidrilo.

Los compuestos en los que al menos uno de R_7 y R_8
 es un hidroxilo o un sulfhidrilo, son los generalmente

preferidos, y especialmente aquellos en los que uno de R_7 y R_8 es un hidroxilo.

Cualquier cicloalquilo, heterocicclilo o componente arilo puede ser mono, bi o tricíclico, a menos que se
 5 indique lo contrario. Los que más se prefieren son los grupos monocíclicos. Los grupos bicíclicos y tricíclicos comprenden preferentemente al menos un anillo aromático, y preferentemente dos o tres, según corresponda. Los anillos individuales en dichos grupos
 10 pueden tener 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. Los anillos aromáticos tienen preferentemente 5 o 6 miembros, y los anillos aromáticos de 5 miembros contienen preferentemente uno o más heteroátomos. En los sistemas bicíclicos y tricíclicos, se prefiere que al menos un
 15 anillo tenga 6 miembros y que un segundo anillo tenga 5, 6 o 7 miembros (átomos en el anillo) de los cuales dos sean compartidos con el anillo de 6 miembros.

Los grupos arilo incluyen grupos heteroarilo, a menos que se indique lo contrario, y preferentemente
 20 contienen oxígeno, nitrógeno y/o azufre como heteroátomos.

Otros ejemplos no exclusivos de grupos arilo y heteroarilo incluyen, fenilo, naftilo o tienilo, furilo, imidazolidinilo, pirazolilo, isoxazolilo,
 25 isotiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzotienilo, benzofurilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo y quinazolinilo.

Los grupos heterocicclilo pueden ser saturados o
 30 insaturados y comprender uno o más heteroátomos, preferentemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterocicclilo preferidos contienen entre 5 y 10 miembros y 1 a 4 heteroátomos, en forma mono o policíclica. Los ejemplos incluyen,
 35 azetidínilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino,

tiomorfolino, piranilo, tiopiranilo, indolilo,
 isoindolilo, benzotienilo, benzofurilo,
 isobenzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo,
 naftiridinilo, quinazolinilo, quinuclidinilo y
 5 cromenilo.

Los ejemplos de heterociclos insaturados incluyen, imidazol, pirazol, indazol, bencimidazol, purina, azabencimidazol, triazol, pirrol, indol, isoindol y

Los heterociclos saturados preferidos son grupos
 10 morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y piperidinilo, preferentemente morfolinilo y tiamorfolinilo, y particularmente morfolinilo.

Se prefiere que X sea oxígeno.

15 En los compuestos preferidos de la presente invención, R_1 es un grupo cicloalquilo o es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo lineal o ramificado;
 20 alcóxicarbonilalquilo; trifluorometilo; un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido con un grupo arilo, un grupo cicloalquilo o heterociclilo, un grupo alcoxi, alcoxi sustituido con alcoxi-, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo,
 25 alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo u oxo.

Los sustituyentes que forman el grupo b se seleccionan preferentemente entre: átomos de halógeno; hidroxilo; grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo,
 30 haloalquilo, haloalquenilo y haloalquinilo lineales y ramificados; grupos alcóxilo lineales y ramificados; alcóxicarbonilo; hidroxicarbonilalquilo; alcóxicarbonilalquilo; trifluorometilo; grupos amino, alquilamino, dialquilamino; grupos alquilo sustituidos
 35 con un grupo amino, alquilamino o dialquilamino; CONH_2 ; grupos alquilamido; grupos metilenodioxi y etilenodioxi; y grupos sulfonamida o alquilsulfonamida.

Se prefiere que R_2 sea un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, hidroxialquilo,

haloalquilo o un grupo trifluorometilo.

Se prefiere que R_3 sea hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado.

Se prefiere que R_4 sea halógeno, trifluorometilo, o
5 un grupo alquilo o alcóxilo lineal o ramificado.

Se prefiere que R_5 sea halógeno, $-\text{NO}_2$ o $-\text{CN}$.

Se prefiere particularmente que R_4 sea trifluorometilo y R_5 sea $-\text{CN}$.

Se prefiere que R_6 y R_9 sean ambos hidrógeno.

10 Además se prefiere que R_7 sea hidrógeno.

En los compuestos preferidos de la presente invención, R_8 es $-\text{OH}$.

Todas las cadenas alquilo, alqueno o alquino tienen preferentemente no más de 4 átomos de carbono.
15 Esto se aplica específicamente a las cadenas alquilo, alqueno o alquino sin consideración de ninguna cadena lateral o sustituyente, pero incluye preferentemente cualquier sustituyente alquilo, alqueno o alquino de ellas. Las cadenas alquilo
20 pueden ser las especificadas en R_1 , R_2 , R_3 , etc. como sustituyentes, y pueden también ser componentes de otros grupos, como grupos aralquilo.

Se entenderá que los compuestos de la presente invención pueden estar en cualquier forma isomérica:
25 racémica, enantiomérica o diastereoisomérica, cuando surjan dichas opciones. El átomo de carbono al cual está unido R_2 es un centro quiral y no existe preferencia para la orientación de R_2 .

Las sales incluyen las sales de adición de ácidos
30 o bases, orgánicos e inorgánicos.

En los compuestos de la presente invención, cuando hay un átomo de azufre presente, en otra posición que no sea X o como parte de un anillo, entonces puede estar presente en las formas sulfóxido (SO) o sulfona
35 (SO_2), cuando se desee.

Cualquier sustituyente alquilsulfonilo es preferentemente un sustituyente trifluorometilo o metilsulfonilo, y más preferentemente un sustituyente metilsulfonilo, como un sustituyente metilsulfonilamino

o metilsulfonamida.

En general, los grupos carboxilo están en la forma -COOH. Los grupos aldehído pueden ser representados como -CHO. Los grupos acilo son residuos ácido carboxílico que tienen generalmente la forma RCO- donde R representa lo que resta del residuo ácido, como grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo y heterociclicilo opcionalmente sustituidos. Se proporcionan ejemplos de grupos acilo en los ejemplos adjuntos. Alquilo puede incluir cicloalquilo.

Los grupos cicloalquilo pueden contener típicamente entre 3 y 14 átomos de carbono en forma condensada mono o policíclica y pueden ser, por ejemplo, un carbociclo mono o policíclico, o un carbociclo policondensado, como, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclooctanilo, norbornilo o triciclo[3.3.1.1]decanilo.

Un alquilo ramificado puede tomar la forma de un alquilo mono o multi ramificado, como por ejemplo, t-butilo o 4-metilpentilo. Los grupos alquilo contienen preferentemente entre 1 y 6 átomos de carbono, y más preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Metilo y etilo son particularmente preferidos como sustituyentes. Se aplican consideraciones similares a los grupos hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, alcoxi, alquiltio, alquenilo y alquinilo. El hidroxialquilo puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, pero preferentemente uno. Los grupos tioalquilo pueden típicamente tomar la forma HS-Alk-, donde Alk indica un grupo alquilo. Los grupos hidroxicarbonilalquilo típicamente toman la forma HOOC-Alk-. Los grupos alquilcarbonilo toman la forma Alk-CO-, en tanto los grupos alcoxicarbonilalquilo toman la forma AlkOCOAlk-. Los grupos alcoxicarbonilo toman la forma AlkOCO-. Aralcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y otros componentes arilo sustituidos reemplazan o sustituyen el alquilo en los grupos precedentes, de

modo que toman, por ejemplo, la forma ArAlk-OCO- y Ar-OCO- , siendo otros grupos que contienen arilo contruidos de manera semejante. Los grupos alquiltio toman la forma Alk-S- y están opcionalmente en las

5 formas sulfóxido (Alk-SO-) o sulfona ($\text{Alk-SO}_2\text{-}$). Cualquier componente alquilo tiene preferentemente entre 1 y 6 átomos de carbono, de modo que alcóxicarbonilalquilo puede ser, por ejemplo, hexil-5-pentanoato o metilmetanoato. Los componentes alquenilo

10 y alquinilo tienen entre 2 y 6 átomos de carbono, y toman la forma de un grupo alquilo que posea al menos un enlace doble o triple entre carbonos adyacentes. Se prefiere que haya solo un enlace insaturado de esos por sustituyente alquenilo o alquinilo.

15 Los grupos alquilamino y dialquilamino toman la forma RNH- y $\text{R}_2\text{N-}$ respectivamente, tomando otros grupos amino sustituidos una forma similar. Por ejemplo, acilamino toma la forma RCONH- . Aminocarbonilo toma la forma -CONH_2 , en tanto dialquilaminocarbonilo toma la

20 forma $\text{R}_2\text{NCO-}$, consideraciones semejantes se aplican a otros grupos aminocarbonilo sustituidos. Se entenderá que los grupos alquilo sustituidos con un grupo oxo también pueden ser considerados grupos acilalquilo

Cuando se seleccionan múltiples sustituyentes de

25 un grupo común, como los sustituyentes de b, entonces cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

Los grupos alquilo preferidos son metilo y etilo, y se prefiere además que estos no estén sustituidos o estén sustituidos con uno o más átomos de flúor.

30 Los grupos hidroxialquilo, hidroxialquenilo e hidroxialquinilo tienen uno o más grupos hidroxilo, preferentemente uno. De manera similar, los grupos haloalquilo, haloalquenilo y haloalquinilo tienen uno o más átomos de halógeno presentes en ellos. En general,

35 el halógeno se selecciona preferentemente entre yodo, bromo, cloro y flúor, preferentemente cloro o flúor. Los sustituyentes perhalo son preferentemente sustituyentes perfluoro, preferentemente trifluorometilo. Cuando en este documento se especifica

un grupo alquilo, entonces éste puede incluir haloalquilo, particularmente fluoroalquilo, y especialmente grupos trifluorometilo, aunque generalmente se prefieren los alquilos sin sustituir a los alquilos sustituidos con halo. El grupo haloalquilo que más se prefiere es trifluorometilo. Los grupos alcóxido lineales y ramificados y los grupos alquiltio, y alquiltio lineales y ramificados, son los definidos antes como grupos alquilo lineales y ramificados. Los grupos aralcoxi toman la forma Ar-AlkO-, en tanto los grupos ariloxi y ariltio toman la forma ArO- y ArS-, respectivamente, donde Ar es un grupo arilo o heteroarilo. Los grupos ariltio también se pueden oxidar a sus formas arilsulfonilo. Se comprenderá que consideraciones similares aplican a aralcoxycarbonilo y ariloxycarbonilo, y otros grupos que especifican aralcoxi y ariloxi.

Los grupos alquil-, aralquil- y aril- amido tienen los grupos adecuados unidos a través del nitrógeno, como -CONH-Alk. Amido toma la forma de -CONH-, de modo que alquilamido toma, por ejemplo, la forma -CONH-alquilo, en tanto aralquilamido toma la forma -CONH-AlkAr. Se entenderá que estos también pueden ser considerados como grupos aminocarbonilo sustituidos.

Sulfonamida, alquilsulfonamida, di(alquilsulfonil)amino, aralquilsulfonamida, di(aralquilsulfonil)amino, arilsulfonamida, y di(arilsulfonil)amino son la forma sulfonilo o disulfonilo sustituida en el nitrógeno, como Alk-SO₂-NH-.

Los grupos alcóxicarbonilamino toman la forma Alk-O-CONH-, y los grupos aralcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alquilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino y arilcarbonilamino deben construirse de conformidad. Los grupos alquilaminocarboniloxi toman la forma Alk-NHCOO-, y los grupos aralquilaminocarboniloxi y arilaminocarboniloxi deben construirse de conformidad.

Cuando R₃ y R₄ representan un anillo, éste puede

ser saturado o insaturado, y puede tener 5, 6 o 7 miembros, que incluyen los carbonos a los cuales R_3 y R_4 están unidos. El anillo puede contener solo átomos de carbono, y simplemente formar un grupo fenilo fusionado, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo b. El anillo también puede ser un grupo alquilenos, como propileno o butileno, o puede ser un alquilenos, como 2-butenileno. Alternativamente, el anillo formado por R_3 y R_4 puede ser un grupo alquilenodioxo, como metilenodioxo, etilenodioxo o propilenodioxo. Aunque esos grupos pueden estar sustituidos, generalmente se prefiere que no estén sustituidos.

Cuando R_6 forma un grupo de unión con R_1 o R_2 , éste puede ser un grupo de unión metileno, etileno, etenileno, propileno, o propenileno, opcionalmente sustituido con uno o más metilo, trifluorometilo, hidroxilo o átomos de halógeno. Más preferentemente, el grupo de unión está saturado, y preferentemente no está sustituido. Cuando el grupo de unión está formado con R_1 , entonces es preferentemente metileno o etileno, particularmente, preferentemente metileno. Cuando el grupo de unión está formado con R_2 , entonces es preferentemente etileno o propileno, particularmente, preferentemente etileno.

Mediante la expresión "farmacéuticamente aceptable" se da a entender un compuesto que puede ser administrado a un paciente con relación a una afección indicada con la expectativa de que el paciente se beneficie del tratamiento. Es, por lo tanto, posible para un compuesto de la invención tener efectos ligeramente tóxicos con tal que haya un beneficio general para el paciente. Sin embargo, se prefiere que los compuestos de la invención sean muy poco tóxicos, o preferentemente no sean tóxicos, cuando se los administre en cantidades eficaces para las indicaciones deseadas.

Las sales adecuadas son todas las sales de los compuestos ácidos o básicos de la invención, y pueden

ser formadas con ácidos o bases, orgánicos o inorgánicos. Las sales preferidas son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos. Los ésteres son preferentemente ésteres orgánicos, como los que se
 5 ejemplifican en este documento en cualquier parte, pero también pueden ser ésteres con ácidos inorgánicos, como ácidos sulfúrico o nítrico.

Los compuestos preferidos de la invención son, individualmente:

- 10 1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidina-2,5-diona,
 1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-(2-propenil)imidazolidina-2,5-diona,
 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-(2-propenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 15 4-(3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-propenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[4-(4-hidroxifenil)-4-metil-5-oxo-3-(2-propenil)-2-tioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 20 2-cloro-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo
 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-metoxi-benzonitrilo,
 (R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 25 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidina-2,5-diona,
 4-[4-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 30 4-[4-fluorometil-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[3-(2-butenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 35 4-[4-(4-hidroxifenil)-3-metoximetil-4-metil-2,5-

dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[1(3,4-diclorofenil)-2,5-dioxo-3-metilimidazolidin-4-
 il]fenil-N,N-dimetilcarbamato,
 3-[1-(3,4-diclorofenil)-2,5-dioxo-3-metilimidazolidin-
 5 4-il]fenil-N,N-dimetilcarbamato,
 Acetato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-2,5-dioxo-3-
 metilimidazolidin
 -4-il]fenilo,
 (R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-
 10 hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo,
 (R)-4-[4-fluorometil-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,5-
 dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-metoximetil-4-
 metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo, y
 15 (R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-metoximetil-4-
 metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo.

Las indicaciones adecuadas para profilaxis o
 tratamiento con los compuestos de la invención
 incluyen: caquexia; osteoporosis; sarcopenia;
 20 disminución de la libido y/o disfunción sexual,
 especialmente cuando están asociadas con deficiencia de
 andrógenos; pérdida muscular inducida por tratamiento
 crónico con glucocorticoides; cánceres de próstata
 dependientes de hormonas; e hiperplasia benigna de la
 25 próstata. Los compuestos de la invención también se
 pueden usar como anticonceptivos masculinos.

Los derivados de imidazolidina de fórmula general
 (I) son moduladores selectivos de los receptores de
 andrógenos y por consiguiente son particularmente
 30 beneficiosos en el tratamiento profiláctico y/o
 curativo de la osteoporosis o la sarcopenia, la
 disminución de la libido y la disfunción sexual
 asociadas con los síndromes de tipo PADAM y ADIF.
 También se pueden usar en el tratamiento de caquexia
 35 inducida por enfermedades específicas como cáncer o
 sida, o en el tratamiento de pérdida muscular inducida
 por el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides.
 También se pueden usar como anticonceptivos masculinos
 y en el tratamiento de cánceres de próstata

dependientes de hormonas e hiperplasia benigna de la próstata.

Otras realizaciones preferidas de la invención son aquellas en las cuales:

5 R_1 representa un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida [con átomos de flúor o cloro, con hidroxilo, alquilo, alquiloalquilo, radicales acilo, con un radical
10 ciano, con un radical arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros en forma mono o policíclica y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, pudiendo estar los radicales arilo y heteroarilo ellos mismos sustituidos con uno o más
15 radicales hidroxilo o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, o radicales metilendioxido], un radical alquilo o alquilo que contiene entre 2 y 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada opcionalmente mono o polisustituida con radicales
20 hidroxilo o alquilo, o de lo contrario R_1 forma con el radical R_6 un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada; y/o

25 R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada y opcionalmente sustituida con átomos de flúor o cloro, o con un radical hidroxilo, o de lo contrario R_2 forma con R_6 un radical alquilo que contiene entre 2 y 4 átomos de
30 carbono en una cadena lineal o ramificada; y/o

35 R_3 y R_4 independientemente uno de otro representan átomos de hidrógeno, flúor o cloro, radicales alquilo que contienen 1 o 2 átomos de carbono, radicales trifluorometilo o alquilo de los cuales la porción alquilo contiene 1 o 2 átomos de carbono, o de lo contrario R_3 forma con R_4 un radical alquilo o alquilenilo que contiene entre 3 y 4 átomos de carbono, o 1,4-butadienilo o un radical metilendioxido o etilendioxido, R_5 representa un átomo de flúor o cloro

o un radical nitro, ciano o trifluorometilo, y donde solo uno de R₃, R₄ y R₅ puede ser hidrógeno; y/o

R₆ representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un radical metilo, o R₆ forma con R₁ o con R₄ un radical alquileo que contiene respectivamente entre 1 y 4 o 2 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada; y/o

uno de R₇ y R₈ representa un átomo de hidrógeno o flúor y el otro -O-R₁₀; y/o

R₉ representa un átomo de hidrógeno; y/o

R₁₀, cuando está presente, representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida (con un radical hidroxilo) o un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada.

Algunos productos nuevos preferidos incluyen aquellos en los que:

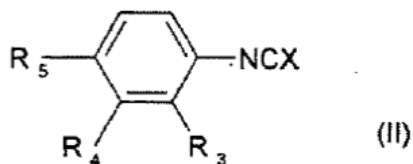
- X representa un átomo de azufre y
- R₁ representa un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida [con átomos de flúor o cloro, con radicales hidroxilo, alquilo, alquiloalquilo, acilo, con un radical ciano, con un radical arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros en forma mono o policíclica y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, pudiendo estar los radicales arilo y heteroarilo ellos mismos sustituidos con uno o más radicales hidroxilo o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, o radicales metilendioxilo], un radical alqueno o alquino que contiene entre 2 y 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada opcionalmente mono o polisustituida con radicales hidroxilo o alquilo, o de lo contrario R₁ forma con el radical R₆ un radical alquileo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada,

- 5 R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada y opcionalmente sustituida con átomos de flúor o cloro, o con un radical hidroxilo, o de lo contrario R_2 forma con R_6 un radical alquilenilo que contiene entre 2 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada,
- 10 R_3 y R_4 independientemente uno de otro representan átomos de hidrógeno, flúor o cloro, radicales alquilo que contienen 1 o 2 átomos de carbono, radicales trifluorometilo o alquiloxi de los cuales la porción alquilo contiene 1 o 2 átomos de carbono, o de lo contrario R_3 forma con R_4 un radical alquilenilo o alquilenileno que contiene
- 15 entre 3 y 4 átomos de carbono, o 1,4-butadienileno o un radical metilenodioxo o etilenodioxo,
- R_5 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un radical nitro, ciano o trifluorometilo,
- 20 al menos dos de R_3 , R_4 y R_5 no son un átomo de hidrógeno,
- R_6 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, un radical metilo, o de lo contrario R_6 forma con R_1 o con R_2 un radical alquilenilo que contiene respectivamente
- 25 entre 1 y 4 o 2 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada,
- R_7 y R_8 representan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un radical alquilo que contiene 1 o 2 átomos de carbono y el otro un radical $-O-R_{10}$,
- 30 R_9 representa un átomo de hidrógeno, y R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida (con un radical hidroxilo), o un radical alquiloxi que
- 35 contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada
- o aquellos en los que
- X representa un átomo de oxígeno y
- R_2 representa un radical alquilo que contiene entre

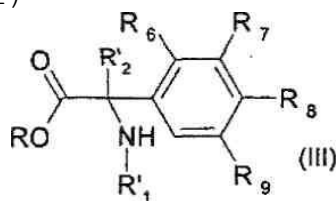
- 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada y opcionalmente sustituida con átomos de flúor o cloro, o con un radical hidroxilo, o de lo contrario R_2 forma con R_6 un radical alquilenilo que contiene entre 2 y 4 átomos de carbono en una
- 5 cadena lineal o ramificada, y los radicales R_1 y R_3 a R_{10} son los definidos cuando X es un átomo de azufre,
- o aquellos en los que
- 10 • X representa un átomo de oxígeno y
- cada R_1 representa un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada sustituida [con átomos de flúor o cloro, con radicales hidroxilo, alquilo, alquiloalquilo, acilo, con un radical ciano, con un radical arilo o
- 15 heteroarilo de 5 a 10 miembros en forma mono o policíclica y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, pudiendo estar los radicales arilo y heteroarilo ellos mismos sustituidos
- 20 con uno o más radicales hidroxilo o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, o radicales metilendioxi], un radical alquilenilo o alquilenilo que contiene entre 2 y 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada opcionalmente mono o polisustituida con radicales
- 25 hidroxilo o alquilo o de lo contrario R_1 forma con el radical R_6 un radical alquilenilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, y R_2 a R_{10} son los definidos cuando X es un átomo de azufre,
- 30 cada R_{10} en R_7 o R_8 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada sustituida con un radical hidroxilo, o un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en
- 35 una cadena lineal o ramificada, y R_1 a R_6 , el otro de R_7 o R_8 , y R_9 son los definidos cuando X es un átomo de azufre.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de la manera siguiente:

por acción de un isocianato o un isotiocianato de fórmula general (II):



en la cual X, R₃, R₄ y R₅ están definidos,
sobre un éster derivado de 4-hidroxifenilglicina de
10 fórmula general (III)



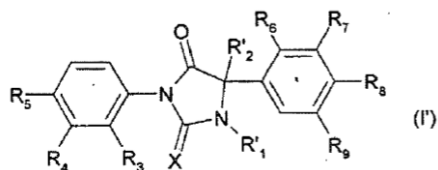
15 en la cual R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron, R'₂ es un átomo de hidrógeno o es según se definió para R₁, R'₂ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono en una cadena
20 lineal o ramificada opcionalmente sustituida con radicales hidroxí protegidos, un radical alquilo o alqueno, o forma con R₆ un radical alquilo que contiene entre 2 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada y R es un grupo éster,
25 entonces opcionalmente:

1) si uno de R₇ o R₈ es OH y se desea obtener un producto en el que R₇ o R₈ representa -O-R₁₀' en el cual R₁₀' no sea un átomo de hidrógeno, seguido de la acción de un derivado halogenado, un haluro de
30 ácido, un haluro de carbamilo o un cloroformiato de fórmula general:



35 en la cual Hal es un átomo de halógeno y R₁₀' es según se definió antes, u opcionalmente la acción del anhídrido de ácido, el carbonato o el isocianato correspondiente o cualquier otro agente alquilante o acilante sobre el derivado hidroxilado de la

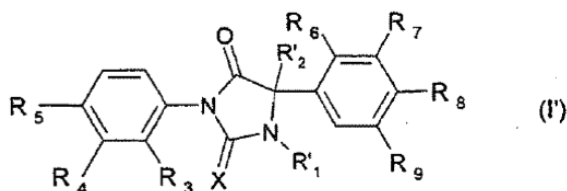
imidazolidina-diona previamente obtenida, de fórmula general (I'):



en la cual R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_9 , R'_2 y X son según se definieron, R'_1 es según se definió para R_1 , y uno de R_7 o R_8 es OH y el otro es según se definió, y/o, si se desea preparar un derivado de imidazolidina en el cual R_2 es un radical 1-hidroxialquilo y si se obtiene un derivado de imidazolidina de fórmula general (I') en la cual R'_1 no es un átomo de hidrógeno, un aldehído de fórmula general:



en la cual A representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene entre 1 y 5 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, se hace reaccionar con un derivado de imidazolidina de fórmula general (I'):



en la cual R'_2 es hidrógeno y X , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 a R_9 son según se definieron y R'_1 no es hidrógeno, y/o opcionalmente:

2) para obtener un derivado de imidazolidina de fórmula general (I) en la cual R_1 es según se definió, X es un átomo de oxígeno R_2 es un radical alquilo opcionalmente sustituido por radicales hidroxil protegidos, radicales alquilo o alqueno o forma con R_6 un radical alquilo que contiene entre 2 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, seguido de la acción de un derivado halogenado, un cloruro de ácido o un cloroformiato de fórmula general



en la cual R_1 es según se definió y Hal es un átomo de halógeno u opcionalmente la acción del anhídrido de ácido o el carbonato correspondiente, sobre el derivado de imidazolidina de fórmula general (I') en la cual R'_1 es un átomo de hidrógeno, X es un átomo de oxígeno y R'_2 y, opcionalmente, R'_{10} (en R_7 o R_8) no son un átomo de hidrógeno.

En la reacción del isocianato o el isotiocianato de fórmula general (II) con el éster derivado de α -hidroxifenilglicina de fórmula general (III), el grupo éster representado por R se selecciona ventajosamente de los grupos de ésteres alquílicos o cualquier otro grupo éster de los cuales el radical no arriesgue alterar la reacción del grupo molecular.

La reacción se conduce preferentemente en una atmósfera inerte (por ejemplo nitrógeno), en un solvente orgánico anhidro como un éter (por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, opcionalmente anhidros), a una temperatura entre aproximadamente 20 y 100 °C, preferentemente entre 20 y 50 °C, siendo particularmente ventajoso a una temperatura de aproximadamente 50 °C. Se puede usar una sal de α -hidroxifenilglicina (por ejemplo el clorhidrato) en presencia de una base que contenga nitrógeno, por ejemplo piridina, trietilamina o diisopropiletilamina anhidras.

Cuando se usa un derivado de fórmula general (IV) o (VI) en la reacción, Hal se puede seleccionar entre cloro, bromo o yodo. Preferentemente, Hal es un átomo de bromo o yodo cuando el derivado de fórmula general (IV) o (VI) es un haluro de alquilo y un átomo de cloro cuando el derivado de fórmula general (IV) o (VI) es un haluro de acilo, carbamoilo o alquiloxicarbonilo.

En las reacciones de los derivados de fórmula (IV) o (VI) sobre el derivado de imidazolidina de fórmula general (I'), se entenderá que, cuando R_1 y/o R'_{10} contienen radicales que pueden interferir con la

reacción, entonces pueden ser protegidos por cualquier método conocido que no afecte al grupo molecular, siendo eliminados los radicales protectores después de la reacción, también por métodos conocidos que no
 5 afectan al grupo molecular. En particular los radicales protectores pueden ser protegidos y eliminados por los métodos descritos por Greene, Wuts, Protective Group in Organic Synthesis, J. Wiley (1991).

La reacción se puede llevar a cabo en una
 10 atmósfera inerte (por ejemplo en nitrógeno) en presencia de una base que contenga nitrógeno como por ejemplo piridina o trietilamina, en un solvente orgánico como un solvente clorado (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo); es posible
 15 trabajar con o sin solvente, particularmente cuando se trabaja en presencia de piridina. La reacción se lleva a cabo una temperatura entre 20 y 100 °C, preferentemente a una temperatura entre 20 y 50 °C. La reacción también se puede llevar a cabo en presencia de
 20 una base inorgánica como un hidróxido alcalino (por ejemplo hidróxido de sodio) en un solvente como acetona o metil etil cetona, a una temperatura entre 20 y 50 °C, o de lo contrario en presencia de un carbonato alcalino como carbonato de potasio, en un solvente
 25 polar (por ejemplo dimetilformamida) a una temperatura entre 20 y 100 °C, preferentemente entre 50 y 80 °C.

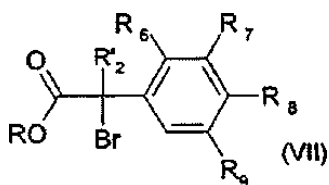
La sustitución subsiguiente de R_2 se lleva a cabo por acción de un aldehído de fórmula (V) sobre el derivado de imidazolidina de fórmula general (I') en la
 30 cual R'_2 es un átomo de hidrógeno, mientras se trabaja en una atmósfera inerte (por ejemplo en nitrógeno), en un solvente orgánico anhidro como por ejemplo un éter (tetrahidrofurano, dioxano, en particular éter dietílico), por adición de una base fuerte como
 35 diisopropilamida de litio, en presencia de un solvente quelante como hexametilfósforotriamida a una temperatura de -78 °C. La reacción se lleva a cabo una temperatura entre -78 y 0 °C.

Los isocianatos o isotiocianatos intermedios de

fórmula general (II) se pueden preparar por acción de fósgeno o trifósgeno respectivamente sobre las anilinas correspondientes, en una mezcla de tolueno y un éter (por ejemplo dioxano) a una temperatura entre 100 y 110 °C en el caso de los isocianatos, y por acción de tiofósgeno en agua, a una temperatura de aproximadamente 20 - 25 °C en el caso de isotiocianato.

Las anilinas utilizadas para preparar productos intermedios de fórmula general (II) se pueden preparar por el método descrito en WO 03/096980, o por un método similar.

Los ésteres de fórmula general (III) derivados de α -hidroxifenilglicina, en la cual R, R'₁, R'₂, R₆, R₇, R₈ y R₉ son según se definieron, se pueden preparar a partir del correspondiente derivado bromado de fórmula general:



en la cual R, R'₂, R₆ y R₉ son según se definieron, y uno de R₇ o R₈ representa un radical acetiloxi, un radical hidroxil protegido o un radical alquilo, y el otro representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo, por acción de una amina de fórmula general:



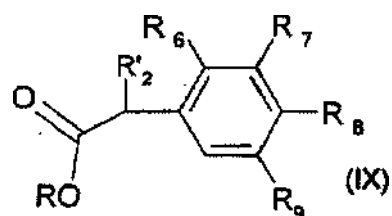
en la cual R₁ es según se definió, o de lo contrario amoníaco si se desea obtener un derivado de fórmula general (III) en la cual R'₁ es un átomo de hidrógeno, entonces el radical acetilo u opcionalmente el radical protector de hidroxil, representado por R₇ o R₈ es eliminado y/o este radical es reemplazado por un radical R₁₀'.

La reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico como alcohol o éter a una temperatura entre 20 y 50 °C.

Cuando R'_1 , en el producto de fórmula general (III), es un átomo de hidrógeno, los productos de fórmula general (III), en la cual R_1 es un radical alquilo opcionalmente sustituido del tipo $B-CH_2-$ se pueden obtener haciendo reaccionar un aldehído del tipo $B-CHO$ en presencia de un reductor como cianoborohidruro de sodio.

Si se desea preparar un derivado de fórmula general (III), que sea quiral en términos del átomo de carbono que lleva la amina, los enantiómeros se pueden separar por cualquier método conocido como cromatografía en un soporte quiral, resolución por hidrólisis enzimática o cristalización de una sal diastereoisomérica entre la función amina de III y un ácido quiral, o por el método descrito por Washburn WN et al. 2004 Bioorg. Med. Chem. Letters 14: 3525-3529 y por Cheng PTW et al en US-A-5,770,615 o por un método similar a los descritos de aquí en adelante en los ejemplos adjuntos.

Los ésteres de fórmula general (VII) derivados de α -hidroxifenilglicina se pueden preparar por bromación del derivado correspondiente de fórmula general:

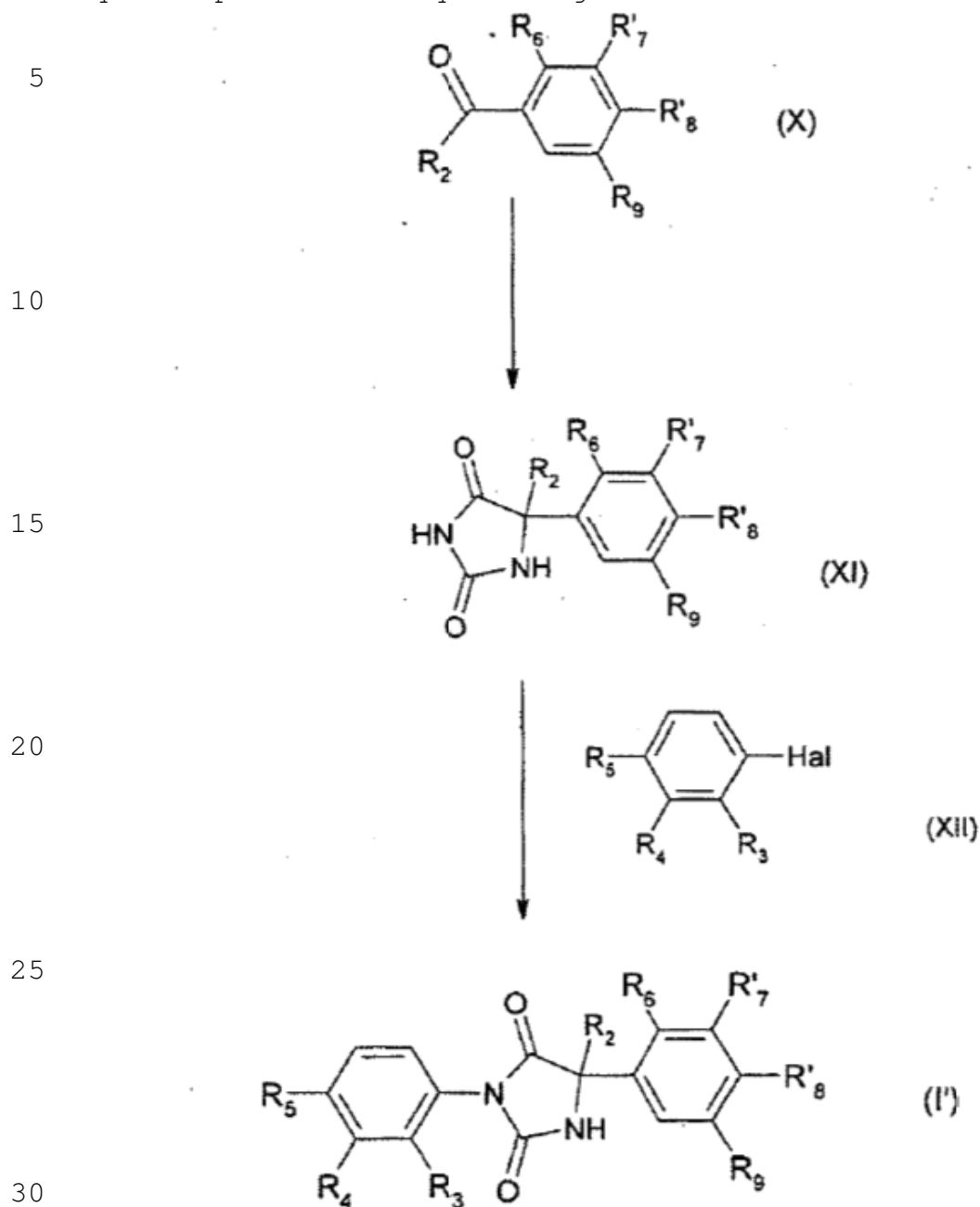


en la cual R , R'_2 , R_6 y R_9 son según se definieron antes para la fórmula (VII), y uno de R_7 o R_8 representa un radical acetiloxi, un radical hidroxiprotectado o un radical alquiloxi, y el otro representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo.

La bromación se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, en particular en un solvente que contiene cloro como tetracloruro de carbono, a una temperatura de 70 a 90 °C, y en presencia de un iniciador de radicales libres como azoisobutironitrilo.

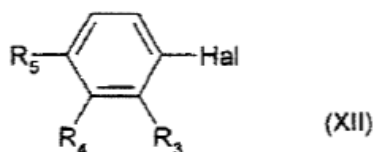
La presente invención estipula, además de los

procesos anteriores, otro proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) cuando R_2 no es hidrógeno, que comprende el esquema siguiente:



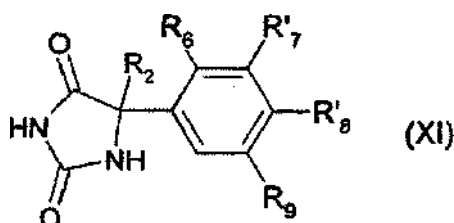
en el cual R_2 se define como antes, R_3 a R_5 y R_6 y R_9 son según se definieron, y uno de R'_1 o R'_4 representa un radical hidroxilo opcionalmente protegido o un radical alquilo y el otro representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono en una cadena lineal o ramificada, por acción de un carbonato de amonio y un cianuro alcalino (por ejemplo cianuro de sodio) sobre la aril

cetona de fórmula general (X), seguido de la acción de un derivado halogenado de fórmula general (XII):



en la cual R_3 a R_5 son según se definieron y Hal es un átomo de halógeno, sobre el derivado imidazolidina diona de fórmula general (XI) obtenido:

10



en la cual R_2 , R_6 y R_9 son según se definieron y R'_7 y R'_8 se definen como antes, seguido de la introducción del radical R_1 y la eliminación, opcionalmente, del radical protector de R'_7 o R'_8 , y opcionalmente la colocación del radical R_{10}' en R_7 o R_8 .

20

La aril cetona de fórmula (X) se hace reaccionar con cianuro alcalino y carbonato de amonio, usando cianuro de potasio o cianuro de sodio en un medio orgánico acuoso como alcohol/agua 50/50, por ejemplo mezcla etanol/agua, a una temperatura entre 50 y 70 °C.

25

El haluro de fórmula (XII) se hace reaccionar con el derivado de imidazolidina de fórmula general (XI) en un solvente orgánico polar como dimetilformamida o dimetilacetamida, por ejemplo, a una temperatura entre 110 °C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, y en presencia de un catalizador, especialmente óxido cuproso.

30

R_1 se introduce en las condiciones descritas previamente por acción de un derivado halogenado, un cloruro de ácido, un cloroformiato o un cloruro de sulfonilo de fórmula general (VI) u opcionalmente de un anhídrido de ácido o un carbonato orgánico.

35

El radical protector para R'_7 o R'_8 se elimina por métodos convencionales que no afecten al grupo molecular. En particular los radicales protectores se eliminan por los métodos descritos por Greene, Wuts,
 5 Protective Group in Organic Synthesis, J. Wiley (1991).

El radical R_{10}' en R_7 o R_8 se coloca según se describió previamente por acción de un derivado halogenado, un haluro de ácido, un haluro de carbamilo o un cloroformiato de fórmula general (IV) u
 10 opcionalmente por acción del anhídrido de ácido o el carbonato correspondiente. La reacción se lleva a cabo en las condiciones descritas previamente.

Los estereoisómeros se pueden separar por métodos conocidos o prepararse por síntesis estereoespecífica.
 15 Se entenderá que estos estereoisómeros y sus mezclas en cualquier proporción están comprendidos por el alcance de la presente invención.

Opcionalmente, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, los derivados de imidazolidina de
 20 fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido. Se entenderá que esas sales también están comprendidas por el alcance de la presente invención y más particularmente las sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente
 25 aceptables incluyen por ejemplo las sales de adición de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o de ácidos orgánicos carboxílicos, como ácido acético, trifluoroacético, cítrico, benzoico, láctico, maleico, fumárico, tartárico, metanosulfónico
 30 o paratoluenosulfónico.

Las sales de derivados de imidazolidina de fórmula general (I) se pueden obtener por métodos convencionales, conocidos por los expertos en el tema, por ejemplo combinando un derivado de imidazolidina de
 35 fórmula general (I) con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos en un solvente o un dispersante o comenzando con otra sal por intercambio catiónico o aniónico.

La invención también incluye todas las sales de

los compuestos de fórmula general (I) las cuales, teniendo en cuenta su baja aceptación fisiológica, no pueden ser usadas directamente como medicamentos, pero se pueden usar como productos intermedios para llevar a cabo modificaciones químicas subsiguientes en los compuestos de fórmula general (I) o como productos de partida para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

La presente invención estipula además composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen compuestos como los definidos en la reivindicación 1.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma adecuada, inclusive mediante inyección, como i.p., i.m., i.v. o s.c, pesarios, supositorios, comprimidos, elixires, pociones, cápsulas, jarabe y otras formulaciones orales, lociones, cremas, ungüentos y parches transdérmicos, y formulaciones inhalantes.

El compuesto se puede preparar en asociación con otros ingredientes, según se desee. Estos pueden incluir, en general, un vehículo y un diluyente, y pueden además incluir, por ejemplo, ingredientes como saborizantes, colorantes, espesantes, potenciadores de la penetración, agentes esterilizantes y para ajustar el pH. Los excipientes específicos utilizados en composiciones farmacéuticas incluyen talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, grasas de origen animal o vegetal, derivados de la parafina, glicoles, diversos humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes, que se pueden seleccionar de acuerdo con la composición elegida.

La naturaleza de la formulación puede depender de la afección que se va a tratar. En general, se desea que los compuestos que se van administrar logren un efecto sistémico, de modo que las vías oral e inyectable son las preferidas.

La cantidad de compuesto que se va a administrar

puede ser fácilmente determinada por el médico, y dependerá del género, edad y estado del paciente, al igual que de la afección que se va a tratar, pero generalmente variará entre aproximadamente 0.1 mg y
5 aproximadamente 500 mg por paciente.

Si bien la categoría preferida de paciente es la humana, otros mamíferos también pueden ser tratados, si se desea, por afecciones que involucran andrógenos, que pueden ser similares a las descritas antes para los
10 humanos. Los tipos de mamíferos incluyen animales domésticos y ganado, y los animales preferidos para el tratamiento comprenden perros, gatos, caballos, vacas, camellos, ciervos, búfalos, bisontes y llamas. Los trastornos que pueden ser tratados incluyen trastornos
15 del comportamiento como agresividad y enfermedades dependientes de andrógeno, como *circum anum* en perros, y tumores asociados con los receptores de andrógenos.

La eficacia de los compuestos de prueba
20 (compuestos de fórmula (I)) puede ser demostrada *in vitro* en pruebas de transactivación, después de la expresión simultánea y estable del receptor de andrógenos humano (hAR) y un gen reportero colocado bajo el control transcripcional de los elementos de
25 respuesta (ARE) del receptor de andrógenos (AR), en células huésped. Esta prueba constituye un método de identificación de agonistas puros o parciales que imitan los efectos de las hormonas naturales, como DHT (dihidrotestosterona) en el caso presente o, por otra
30 parte, antagonistas que los inhiben.

Para esta prueba de transactivación, se introducen juntos plásmidos que codifican un gen reportero y el receptor de andrógenos humano (hAR) mediante transfección en la línea celular HeLa. El plásmido del
35 reportero contiene ADNc de luciferasa bajo el control de los elementos de respuesta contenidos en las secuencias promotoras del gen probasina (3xpbAREminicoll-luciferasa/pGL3-puro). La expresión del gen reportero constituye una indicación de la

actividad transcripcional del hAR. También codifica una proteína que permite que las células que lo expresan resistan un tratamiento con puromicina. El plásmido que codifica el hAR contiene el ADNc del hAR bajo el control del promotor del citomegalovirus (CMV). También codifica una proteína que permite que las células que lo expresan resistan un tratamiento con neomicina. El tratamiento de las células con cantidades crecientes de compuestos potencialmente agonistas aumentará la expresión del gen reportero. Para detectar antagonistas, por otra parte, se prueban dosis crecientes de los compuestos de prueba en presencia de concentraciones crecientes de DHT. La expresión del gen reportero, que es constante para cada dosis de DHT, disminuye cuando la concentración de los compuestos de prueba aumenta.

1 - Prueba de eficacia funcional

1-1 Construcción de plásmidos

a):- Construcción del plásmido de resistencia a la puromicina 3xpbAREminicoll-luciferasa/pGL3

El primer paso implica introducir, en el vector básico pGL3 (Promega), el promotor mínimo del gen de la collagenasa secuencia arriba del gen que codifica la luciferasa. Se sintetizaron dos oligonucleótidos (coll-sentido y coll-inverso). Estos permiten la introducción de los sitios de escisión de las enzimas de restricción *SacI* (subrayado simple en las secuencias siguientes) y *BglII* (subrayado doble en las secuencias siguientes) en los extremos 5' y 3' respectivamente de la secuencia, entre las posiciones -42 y +46 (en negrita la secuencia siguiente) de la secuencia promotora 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 obtuvo el plásmido "minicoll-luciferase/pGL3". La secuencia de los oligonucleótidos "coll-sentido" y "coll-inverso" es la siguiente:

coll-sentido (SEC. ID N°: 1):

5'CACTGTGTCGACGCGT**GCAAGGACTCTATATATACAGAGGGAGCTTCCTAGC**
TGGGATATTGGAGCAGCAAGAGGCTGGGAAGCCATCACTTACCTTGCACTG
A3'

coll-inverso(SEC. ID N°: 2):

5 3'GATC**TCAGTGCAAGGTAAGTGATGGCTTCCCAGCCTCTTGCTGCTCCAATA**
TCCCAGCTAGGAAGCTCCCTCTGTATATATAGAGTCCTTGCACGCGTCGACA
CAGTGAGCT5'

El segundo paso implicó multimerizar 3 veces el elemento de respuesta del receptor de andrógenos contenido en el promotor probasin (pbARE) (en negrita en las secuencias siguientes) [F. Claessens et al 1996 J. Biol. Chem. 271:19013-19016] e introducirlo entre los sitios *KpnI* y *Ecl136II* del plásmido "minicoll-luciferase/pGL3". Se sintetizaron dos oligonucleótidos (coll-sentido y coll-inverso). Estos permiten la introducción de los sitios de escisión de las enzimas de restricción *KpnI* (subrayado simple en las secuencias siguientes) y un extremo romo (subrayado doble en las secuencias siguientes) en los extremos 5' y 3', respectivamente. Luego de la hibridación, se obtuvo un fragmento de ADN que pudo ser clonado entre los sitios *KpnI* (posición 1) y *Ecl136II* (posición 8) del plásmido "minicoll-luciferase/pGL3", generando de ese modo el plásmido "3xpbAREminicoll-luciferase/pGL3". Las secuencias de oligonucleótidos "coll-sentido" y "3xpbARE-inverso" son las siguientes:

3xpbARE-sentido (SEC. ID N°: 3):

5'CAAAGAGCTCTAGCTTAATA**GGTTCTTGGAGTACTTTACGTGCTTAATAGGTT**
CTTGGAGTACTTTACGTGCTTAATAGGTTCTTGGAGTACTTTT3'

30 3xpbARE-inverso (SEC. ID N°: 4):

3'AAAGTACTCCAAGAACCTATTAAGCACGTAA**AGTACTCCAAGAACC**TATTAA
GCACGTAA**AGTACTCCAAGAACC**TATTAAGCTAGAGCTCTTTGGTAC5'

El tercer paso implicó introducir el gen de resistencia a la puromicina en el plásmido "3xpbAREminicoll-luciferase/pGL3". El conjunto {promotor-gen de resistencia la puromicina de la secuencia de poliadenilación de SV40} (fragmento 1-1396, genoteca U07648) se subclonó usando amplificación por PCR, partiendo del plásmido "pPUR" (Clontech), y

usando dos oligonucleótidos (pPUR-sentido y pPUR-inverso) permitiendo la introducción del sitio de escisión *Bam*HI. El fragmento de 1550 pares de bases obtenido después de la PCR (30 ciclos, 30 segundos a 94 °C, 30 segundos a 55 °C, 1.5 minutos a 72 °C) fue digerido por *Bam*HI después clonado en el sitio único *Bam*HI del plásmido 3xpbAREminicoll-luciferase/pGL3 produciendo de esta manera el plásmido de resistencia a la puromicina **3xpbAREminicoll-luciferase/pGL3**. Las secuencias de nucleótidos "coll-sentido" y "coll-inverso" son las siguientes:

pPUR-sentido (SEC. ID N°: 5):
 5'TAAGGATCCGCTGTGGAATGTGTGTCAGTT3'

pPUR-inverso (SEC. ID N°: 6):
 3'GACGGATCCAGACATGATAAGATACATTGA5'

b- Construcción del plásmido "pcDNA3-hAR"

La secuencia que codifica el ADNc de hAR se clonó entre los sitios EcoRI y XbaI del vector pcDNA3.1(+) (Invitrogen) partiendo del vector psg5-hAR (provisto por el Profesor P. Chambon, IGBMC, Illkirch, Francia). Este plásmido contiene la secuencia descrita por Tilley WD et al. [Tilley WD et al. 1989 Proc Natl Acad Sci USA 86:327-31; genoteca J04150].

25

1-2 Establecimiento de la línea celular estable HALP

Para esta prueba, se obtuvieron células HeLa de la American Type Culture Collection (Rockville, MD) y se cultivaron en medio DMEM que contenía 4.5 g/l de glucosa, complementado con Glutamax y con aminoácidos no esenciales y con 10% de suero de feto de ternero (SVF, por sus siglas en inglés; Dominique Dutscher).

El día antes de la transfección, se sembraron un millón de células en medio DMEM sin rojo fenol, complementado con Glutamax y con SVF desesteroidado (5%) en placas de Petri. Las células se transfectaron con 4 µg de los plásmidos de resistencia a la puromicina pcDNA3-hAR y 3xpbAREminicoll-luciferase/pGL3 usando el reactivo "Lipofectamina plus" (Invitrogen),

según las recomendaciones del proveedor. El día posterior a la transfección, las células se sembraron a diferentes densidades celulares (10 000 a 100 000 células por placa de Petri). Dos días después de la transfección, se seleccionaron las células transfectadas en medio DMEM sin rojo fenol, complementado con Glutamax y SVF desesteroidado (5%) que contenía 400 µg/mL de G418 (Invitrogen) y 150 ng/mL de puomicina (Sigma). El medio de cultivo se renovó semanalmente hasta que aparecieron los clones resistentes. Los clones resistentes fueron extraídos y amplificados antes de ser ensayados con respecto a su respuesta funcional.

La prueba de respuesta funcional se llevó a cabo de la manera siguiente: se sembraron las células (80 000 células por pocillo, 48 pocillos por placa) 24 horas antes de la fase de estimulación en medio DMEM que contenía 4.5 g/L de glucosa, complementado con Glutamax y aminoácidos no esenciales, y con SVF desesteroidado (5%). El día de la estimulación, el medio sembrado fue reemplazado por medio DMEM sin rojo fenol, complementado con Glutamax y con SVF desesteroidado (5%) que contenía un rango de concentraciones de DHT (1 pM a 1 µM). Las células se colocaron en contacto con los compuestos durante 18 horas a 37 °C. Después se retiró el medio, se midieron las células lisadas y la actividad de luciferasa usando el reactivo "Sistema de ensayo de luciferasa" (Promega) de conformidad con las instrucciones del fabricante. La luminiscencia producida se detectó en un contador tipo TopCount (Perkin-Elmer). El clon (HALP2) retenido para la prueba de detección mostró una curva de respuesta transcripcional semejante a la obtenida después de la transfección transitoria de los mismos vectores en células HeLa.

1-3 Prueba de respuesta funcional

La prueba de respuesta funcional se llevó a cabo en placas de 96 pocillos. Se sembraron las células

HALP2 (30 000 células por pocillo) 24 horas antes de la fase de estimulación en medio DMEM que contenía 4.5 g/L de glucosa, complementado con Glutamax y aminoácidos no esenciales, y con SVF desesteroidado (5%).

5 El día de la estimulación, se reemplazó el medio de siembra por medio DMEM sin rojo fenol, complementado con Glutamax y con SVF desesteroidado al (5%). La estimulación implicó cruzar un rango de concentraciones de DHT (1 pM a 400 nM) con un rango de concentraciones
10 del compuesto de prueba (4 nM a 4 µM). Las células se colocaron en contacto con los compuestos durante 20 horas a 37 °C. Después se retiró el medio y se colocó el reactivo de lectura de la actividad de luciferasa en contacto con las células, de conformidad con las
15 instrucciones del fabricante (SteadyLite, Perkin-Elmer). La luminiscencia producida se detectó en un contador tipo TopCount (Perkin-Elmer).

El agonismo se caracteriza por el valor de CE_{50} , en otras palabras la concentración de compuesto ensayado
20 que induce 50% del efecto agonista máximo observado con el compuesto ensayado. Los productos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención muestran valores de CE_{50} entre 0.1 y 100 nM. El antagonismo se caracteriza por el valor de K_{Schild} , en otras palabras la
25 concentración del compuesto ensayado que aumenta la CE_{50} de la DHT en un factor de 2. Esta concentración se determina por una regresión de Schild convencional. Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención muestran valores de K_{Schild} entre 0.1 y 100 nM.

30

2- Caracterización en modelos animales

2-1 Modelo adaptado de la prueba de Hershberger

La actividad *in vivo* de los derivados de imidazolidina de fórmula general (I) se demostró en un
35 modelo adaptado de la prueba de Hershberger de la manera siguiente:

La actividad de modulación selectiva del receptor de andrógenos se analizó en un modelo de ratas jóvenes inmaduras castradas. Este modelo, que es ampliamente

reconocido para evaluar los efectos anabólicos de los compuestos androgénicos sobre los músculos y los genitales, fue descrito por Hershberger et al. 1953 Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 83:175.

5 Este 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 secundarios en los animales, y también en los hombres. Las consecuencias de la castración aparecen en forma de
10 una rápida involución y atrofia de la próstata y las vesículas seminales y del músculo elevador del ano (*levator ani*). Este efecto puede ser compensado completamente por la administración exógena de andrógeno, en particular de testosterona. Este modelo
15 se usa por lo tanto para determinar la capacidad de las moléculas analizadas para mantener el peso de los órganos sexuales secundarios y musculares en ratas inmaduras castradas, y por consiguiente su eficacia androgénica.

20 Se distribuyeron al azar ratas Sprague Dawley jóvenes inmaduras (de 4 a 5 semanas de vida) que pesaban aproximadamente 140 - 160 g (Charles River, Les Oncins, FRANCIA) en varios grupos y se mantuvieron en un ambiente a 22 ± 2 °C con un ciclo alternante
25 día/noche de 12 horas y acceso, a voluntad, al alimento y la bebida.

El día 0, es decir siete días antes de comenzar el primer tratamiento, se pesó a las ratas individualmente y después se las anestesió con una dosis
30 intraperitoneal de ketamina/xilazina (85/15 mg/kg, aproximadamente 2 ml/kg). Después se colocó cada animal sobre un campo estéril y se les desinfectaron el abdomen y el escroto con betadina y alcohol al 70%. En el caso de los animales de control orquidectomizados
35 (ORX), los testículos fueron extraídos a través de una incisión en el medio del escroto. Se realizó una sutura estéril para ligar la porción supratesticular del tejido antes del corte quirúrgico de cada testículo. Los grupos de animales a ser tratados con los

compuestos ensayados se operaron de manera idéntica. En el caso de los animales de control intactos (SHAM), los testículos se extrajeron de manera similar y se reintrodujeron delicadamente en su ubicación original.

5 El sitio de la intervención quirúrgica se suturó luego usando hilo de sutura estéril, y se volvió a desinfectar el sitio mediante aplicación de betadina. Cada animal se mantuvo bajo una almohadilla estéril hasta que se despertó, antes de ser retornado a su
10 jaula. Los animales se mantuvieron en un ambiente a 22 ± 2 °C con un ciclo alternante día/noche de 12 horas y acceso, a voluntad, a la comida y la bebida. Los animales se trataron con las moléculas a ser analizadas desde el día 7 posterior a la cirugía hasta el día 10
15 que precedió al sacrificio (día 11).

Las ratas se dividieron en grupos y se trataron diariamente desde el día 7 hasta el día 10 en las condiciones definidas a continuación:

1. Grupo SHAM de control: vehículo (0.5% de metilcelulosa acuosa) administrado por vía oral.
20
2. Grupo ORX de control: vehículo (0.5% de metilcelulosa acuosa) administrado por vía oral.
3. Grupo ORX tratado: los compuestos ensayados se administraron individualmente por vía oral, en
25 suspensión en el vehículo descrito antes, en una dosis de 30 mg/kg.

Después del tratamiento durante 4 días sucesivos, los animales fueron decapitados usando una guillotina. Se extirparon el *levator ani* y la próstata ventral y se
30 pesaron individualmente. Para comparar datos entre experimentos, el peso de cada órgano fue normalizado y expresado en miligramos por 100 g de peso del animal (W). Para cada órgano, el promedio de los pesos normalizados del grupo ORX de control se fijó por
35 definición en 0% y el promedio de los pesos normalizados del grupo SHAM de control se fijó por definición en 100%. La eficacia de cada producto se expresó como un porcentaje y se calculó usando la fórmula siguiente:

$$(W_{\text{tratado}} - W_{\text{ORX}}) / (W_{\text{SHAM}} - W_{\text{ORX}}) \times 100$$

A continuación se usó una prueba ANOVA para el análisis estadístico a fin de identificar las diferencias entre grupos.

En las dosis definidas antes, los productos de los ejemplos 1, 3 a 9, 155, 156-2, 175 a 177, 190, 191, 220, 222 y 222-1, demostraron poseer una eficacia de protección anabólica con respecto al *levator ani* entre 50 y 140%. La eficacia androgénica con respecto a la próstata fue entre 5 y 70%.

2-2 Modelo de osteoporosis en ratones macho

Se operaron ratones macho C57/B16J de 12 semanas de vida y que pesaban aproximadamente 20 - 25 g (Charles River, Les Oncins, FRANCIA) según se describe antes para las ratas. La castración imitó la pérdida ósea causada por el déficit de andrógenos. El objetivo del estudio es evaluar la capacidad de los compuestos para preservar y/o aumentar la masa ósea. Esto se evalúa midiendo la densidad mineral ósea (DMO). Este modelo fue documentado previamente por Sims et al. 2003 J. Clin. Invest. 111(9): 1319-27.

Los animales se separaron al azar en varios grupos y se mantuvieron en un ambiente a 22 ± 2 °C con un ciclo alternante día/noche de 12 horas y acceso, a voluntad, a la comida y la bebida.

Los compuestos ensayados se administraron desde el día 1 posterior a la cirugía y hasta el día 28 que precedió al sacrificio (día 29). Los ratones se trataron diariamente en las condiciones que se definen a continuación:

1. Grupo SHAM de control: vehículo (mezcla de etanol/aceite de maíz 10/90) administrada por vía subcutánea.
2. Grupo ORX de control: vehículo (mezcla de etanol/aceite de maíz 10/90) administrada por vía

subcutánea.

3. Grupo ORX tratado: los compuestos ensayados se administraron individualmente por vía subcutánea en el vehículo descrito antes, en una dosis de 30 mg/kg.

Durante la necropsia, primero se pesó a los ratones y luego se los decapitó. Después se les desarticularon cuidadosamente las dos patas traseras en el cuello femoral. La pata trasera derecha se congeló a -20 °C. Se realizó el análisis densitométrico cuantitativo en la porción trabecular de la metáfisis proximal de la tibia usando un tomodensitómetro (Stratec SA+, Hologic, Norland).

El promedio de la DMO trabecular del ratón en el grupo ORX de control se definió como 0%. El promedio de la DMO trabecular del ratón en el grupo SHAM de control se definió como 100%. La eficacia de cada producto como porcentaje se calculó usando la fórmula:

$$(DMO_{tratada} - DMO_{ORX}) / (DMO_{SHAM} - DMO_{ORX}) \times 100$$

A continuación se usó una prueba ANOVA para el análisis estadístico a fin de identificar las diferencias entre grupos.

Los productos de los ejemplos 1, 3 a 8, 155 y 220 demuestran una eficacia en la protección de la densidad mineral ósea entre 40 y 130%.

Los ejemplos siguientes no limitantes ilustran la presente invención.

EJEMPLOS

Abreviaturas utilizadas:

AIBN: azoisobutironitrilo;	P.f. = punto de fusión;
DMF: N,N-dimetilformamida;	Rend.: rendimiento;
DMSO: dimetilsulfóxido;	Fr: radio frontal;

MeOD: metanol deuterado;	TA: temperatura ambiente;
NBS: N-bromosuccinimida;	H _{Ar} : hidrógeno aromático;
THF: tetrahidrofurano;	Rt: tiempo de retención;

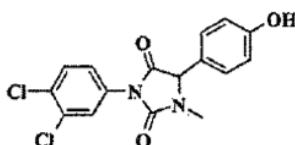
Cromatografía: La cromatografía en capa delgada (TLC) se realizó en placas de vidrio recubiertas con gel de sílice F₂₅₄ (0.25 mm, Merck). La cromatografía preparativa se realizó en una columna de gel de sílice Merck con un tamaño de grano de 0.04-0.063 mm.

Espectros de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés): Estos se registraron a 300 o 400 MHz, en solución en el solvente mencionado. Los desplazamientos químicos se expresan como un valor δ con respecto al desplazamiento del tetrametilsilano usado como referencia. AB: sistema AB; d: doblete; l: grande; m: multiplete; q: cuadruplete; s: singulete; t: triplete.

Espectros de masas (LC/MS): Se realizaron en un espectrómetro acoplado a un equipo de cromatografía líquida Waters (ionización por electronebulización). La columna utilizada es una 2.1 x 50 mm Xterra RP18 (3.5 μ m). Se emplearon dos condiciones de gradiente: usando como solventes: A = agua + 0.01% de ácido fórmico y B = CH₃CN + 0.01% de ácido fórmico.

Gradiente 1: desde 95/5 de A/B al tiempo 0 a 100% de B después de 4 min, después 100% de B durante 3 min.

Gradiente 2: desde 60/40 de A/B al tiempo 0 a 100% de B después de 4 min, después 100% de B durante 3 min.



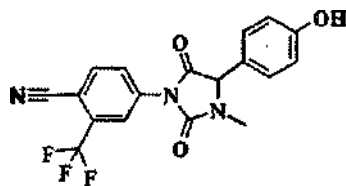
EJEMPLO 11-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidina-2,5-diona

Se agregan 190 mg de isocianato de 3,4-diclorofenilo a una solución de 200 mg de 2-(4-hidroxifenil)-2-metilaminoacetato de metilo en 5 mL de THF anhidro en un matraz de 50 mL equipado con un agitador magnético, en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 noche a 50 °C el producto se concentra y luego se cristaliza en éter isopropílico. El sólido se filtra y se lava con éter isopropílico para producir 315 mg de un polvo blanco (Rend. = 90%); P.f. = 200 °C.

TLC: Fr = 0.41 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.9 (s, 3H, NMe); 4.9 (s, 1H, NCHCO); 6.92 (d, 2 H_{Ar}); 7.2 (d, 2 H_{Ar}); 7.4 (d, 1 H_{Ar}); 7.55 (d, 1 H_{Ar}); 7.68 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.63 min; 349/351⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 24-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

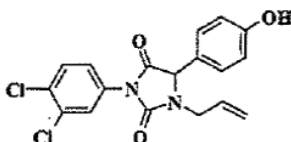
Se agregan 1.2 ml de una solución 2 M de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo en THF a una solución de 390 mg de 2-(4-hidroxifenil)-2-metilaminoacetato de metilo en 8 mL de THF anhidro en un matraz de 50 mL equipado con un agitador magnético, en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min a TA, el producto de reacción crudo se concentra para producir 1.07 g de aceite anaranjado. Este aceite se purifica en una columna de sílice mientras se eluye con una mezcla de heptano/acetato de etilo 60/40 para producir un sólido blanco amorfo. El producto se cristaliza en éter isopropílico. El sólido se filtra y se lava con éter isopropílico para producir 514 mg de un polvo blanco (Rend. = 68%); P.f. = 157.4

°C.

TLC: Fr = 0.51 (30/70 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.0 (s, 3H, NMe); 4.98 (s, 1H, NCHCO); 5.25 (sl, 1H, OH); 6.91 (d, 2 H_{Ar}); 7.20 (d, 2 H_{Ar}); 7.93 (d, 1 H_{Ar}); 8.01 (d, 1 H_{Ar}); 8.15 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.81 min; 374^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$



10

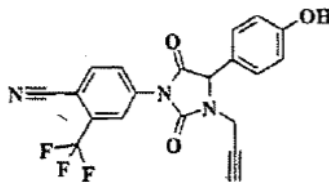
EJEMPLO 3

1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-(2-propenil)imidazolidina-2,5-diona

Se agregan 1.1 equivalentes de isocianato de 3,4-diclorofenilo a una solución de 3.5 g of 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propenil)aminoacetato de metilo en 50 mL de THF anhidro en un matraz de 50 mL equipado con un agitador magnético, en atmósfera de nitrógeno. Después de calentar a reflujo durante 4 horas, el producto se concentra y después se cristaliza en éter isopropílico. El sólido se filtra y se lava con éter isopropílico para producir 3.2 g de polvo blanco (Rend. = 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.4 y 4.5 (2dd, 2H, NCH_2); 5.0 (s, 1H, NCHCO); 5.12 y 5.28 (2d, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.75 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.1 (d, 2 H_{Ar}); 7.4 (dd, 1 H_{Ar}); 7.55 (d, 1 H_{Ar}); 7.7 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.70 min; $375/377^-$ ($\text{M} - \text{H}$) $^-$



30

EJEMPLO 4

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)3-(2-

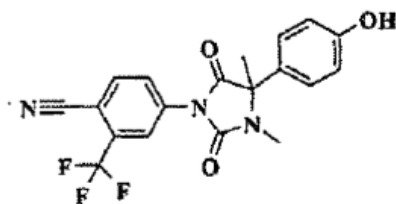
propinil)imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo

Se introducen 3.42 g de isocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo y 75 mL de THF anhidro en un
 5 matraz equipado con un agitador magnético, en atmósfera
 de nitrógeno, y después se agregan de una vez 3.47 g de
 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propinil)aminoacetato de metilo
 en 5 mL de THF anhidro. Después de 15 minutos a TA, la
 mezcla se concentra para producir una pasta marrón
 10 (8.65 g). El producto crudo se purifica en una columna
 de sílice con un gradiente de heptano/acetato de etilo
 de 80/20 después de 70/30 y después de 60/40. Se
 obtienen 5.74 g de un sólido amorfo con reflejos
 amarillo pálido. Después de la cristalización en éter
 15 isopropílico y la recrystalización en una mezcla de
 acetato de etilo/heptano, se obtienen cristales blancos
 que se secan al vacío a 45 °C (4.40 g; Rend. = 70%);
 P.f. = 195 °C.

TLC: Fr = 0.34 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.84 (s, 1H, CH); 3.74 y 4.66 (2d, 2H,
 NCH₂); 5.37 (s, 1H, NCHCO); 6.93 (d, 2 H_{Ar}); 7.29 (d, 2
 H_{Ar}); 8.14 (m, 2 H_{Ar}); 8.25 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.11 min; 398⁻ (M - H)⁻



25

EJEMPLO 5

4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-
hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-
 30 trifluorometilbenzonitrilo

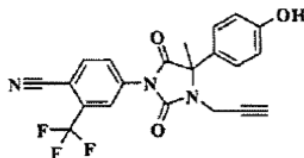
Se introducen 470 µL de una solución 2 M de
 isocianato de 4-ciano-3-trifluorometilo en THF en un
 matraz, en atmósfera de nitrógeno, a temperatura
 ambiente. Se agregan 196 mg de 2-(4-hidroxifenil)-2-
 35 metilaminopropionato de metilo y 4 mL de THF. La mezcla
 se agita a temperatura ambiente. Después de 5 min, la

solución se torna turbia. Después de 2 horas a temperatura ambiente, permanece algo del aminoéster, que es visible en TLC. Se agregan 235 µL de la solución 2 M de isocianato, luego se agregan otros 235 µL después de 3 horas y la mezcla se agita durante 1 hora más a temperatura ambiente y después durante 1 hora a reflujo. La materia insoluble se filtra y se enjuaga con THF, y el filtrado se concentra para producir 419 mg de una espuma amorfa con reflejos color malva. El residuo se purifica en una columna de sílice con 70/30 y después 60/40 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 350 mg de producto (sólido blanco amorfo) (Rend. = 96%); P.f. = 136 °C.

TLC: Fr = 0.55 (40/60 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.95 (s, 3H, Me); 2.95 (s, 3H, NMe); 6.9 (d, 2 H_{Ar}); 7.2 (d, 2 H_{Ar}); 7.9 (d, 1 H_{Ar}); 8.0 (dd, 1 H_{Ar}); 8.15 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.66 min; 388⁻ (M - H)⁻; 777⁻ (2M - H)⁻



EJEMPLO 6

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

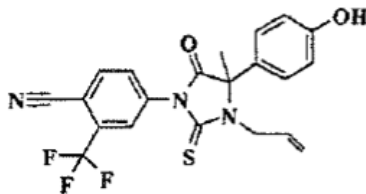
Se introducen 1.07 mL de una solución 2 M de isocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo en THF en un matraz, a temperatura ambiente. Se agregan 500 mg de 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propinil)aminopropionato de metilo y 20 mL de THF. Después de 1 noche a temperatura ambiente, el residuo se concentra y se purifica en una columna de sílice, mientras se eluye con 97/3 y después 90/10 de diclorometano/acetato de etilo. Se obtienen 410 mg de producto (sólido blanco; Rend. = 89%).

TLC: Fr = 0.4 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (MeOD): δ 2.05 (s, 3H, Me); 2.73 (s, 1H, HC≡);

3.85 y 4.45 (2d, $J = 20$ Hz, 2H, NCH_2); 6.9 y 7.35 (2d, 4 H_{Ar}); 8.15 (2d, 2 H_{Ar}); 8.25 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.69 min; 412^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$



5

EJEMPLO 7

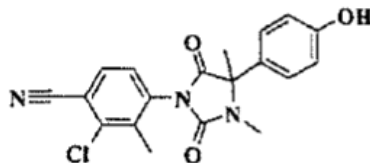
4-[4-(4-hidroxifenil)-4-metil-5-oxo-3-(2-propenil)-2-tioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

10 Se introducen 300 mg de isocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo, 40 mL de THF anhidro, 346 mg de 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propenil)aminopropionato de metilo y 0.2 mL de trietilamina en un matraz, a temperatura ambiente. Después de 18 horas a temperatura ambiente, el residuo se concentra y se purifica en una columna de sílice, mientras se eluye con 60/40 de heptano/acetato de etilo. El residuo se cristaliza en ciclohexano con unas pocas gotas de éter isopropílico. Se obtienen 450 mg de producto (sólido blanco; Rend. = 20 70%).

TLC: Fr = 0.3 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.96 (s, 3H, Me); 3.89 y 4.61 (2dd, $J = 6.7$ y 20 Hz, 2H, NCH_2); 5.13 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.2 (d, $J = 15$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.9 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 25 6.86 (d, 2 H_{Ar}); 7.19 (d, 2 H_{Ar}); 7.9 (d, 1 H_{Ar}); 8.08 (s, 1 H_{Ar}); 8.15 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.84 min; 430^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$



30

EJEMPLO 8

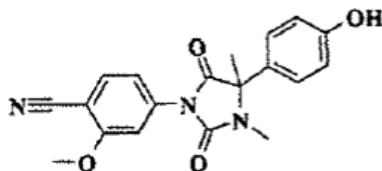
2-cloro-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo

Se introducen 1.15 g de isocianato de 3-cloro-4-ciano-2-metilfenilo, 25 mL de THF y 1.25 g de 2-(4-hidroxifenil)-2-metilaminopropionato de metilo en un matraz a temperatura ambiente. La mezcla se agita a
 5 temperatura ambiente durante 1 noche y se concentra, y el residuo (2.81 g) se purifica en una columna de sílice mientras se eluye con 60/40 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 1.66 g de producto amorfo que se cristaliza en éter isopropílico y después se tritura en
 10 diclorometano. Después de la filtración y el secado al vacío, el producto se obtiene en forma de cristales blancos (Rend. = 45%); P.f. = 231 °C.

TLC: Fr = 0.28 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 1.97 (s, 3H, Me); 2.12 y 2.25 (2s, 3H, PhMe); 2.72 y 2.79 (2s, 3H, NMe); 6.83 (m, 2 H_{Ar});
 15 7.25 (2d, 2 H_{Ar}); 7.59 y 7.65 (2d, 1 H_{Ar}); 8.0 (t, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 1.86 min; 366/367⁻ (M - H)⁻



20

EJEMPLO 9

4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo

Se introducen 611 mg de isocianato de 4-ciano-3-metoxifenilo, 25 mL de THF y después 704 mg de 2-(4-hidroxifenil)-2-metilaminopropionato de metilo en un matraz, a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 1 noche y se concentra, y el residuo se
 25 purifica en una columna de sílice con 70/30, 60/40 y después 50/50 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 822 mg de sólido blanco (Rend. = 45%).

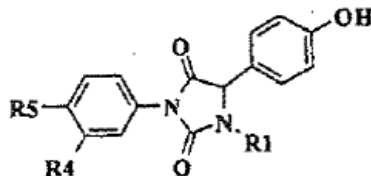
TLC: Fr = 0.45 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.92 (s, 3H, Me); 2.93 (s, 3H, NMe);
 35 3.94 (s, 3H, OMe); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.20 a 7.29 (m, 4 H_{Ar}); 7.62 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.42 min; 350⁻ (M - H)⁻

EJEMPLOS 10 a 16:

Usando un procedimiento como el ejemplificado en el Ejemplo 4, y usando el isocianato II y el aminoéster
5 III adecuados, se preparan los productos siguientes:



EJEMPLO 10

10 1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-[(tiofen-3-il)metil]
imidazolidina-2,5-diona

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 4.0 y 4.75 (2d, 2H, NCH₂); 5.1 (s, 1H, NCHCO); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 6.98 (d, 1 H_{Ar}); 7.2 (d, 2
15 H_{Ar}); 7.32 (sl, 1H tiofeno); 7.5-7.8 (m, 2 H_{Ar}, 1H tiofeno); 7.85 (d, 1 H_{Ar}).

EJEMPLO 11

1-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-propilimidazolidina-2,5-diona
20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,9 (t, 3H, Me); 1.5-1.65 (m, 2H, CH₂); 2.93 y 3.70 (2m, 2H, NCH₂); 5.0 (s, 1H, NCHCO); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.1 (d, 2 H_{Ar}); 7.25 (m, 1 H_{Ar}); 7.37 (m, 1 H_{Ar}); 7.6 (dd, 1 H_{Ar}).

EJEMPLO 12

25 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-(2-propenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo
¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.4 y 4.55 (2dd, 2H, NCH₂); 5.05 (s, 1H, NCHCO); 5.18 y 5.3 (2d, 2H, CH₂=CH); 5.8 (m, 1H, CH₂=CH); 6.9 (d, 2 H_{Ar}); 7.15 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1
30 H_{Ar}); 8.1 (dl, 1 H_{Ar}); 8.18 (s, 1 H_{Ar}).

EJEMPLO 13

1-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-(2-propenil)imidazolidina-2,5-diona
35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.4 y 4.50 (2m, 2H, NCH₂); 5.15 (s, 1H, NCHCO); 5.1 (d, 1H, CH₂=CH); 5.3 (t, 1H, CH₂=CH);

5.77 (m, 1H, CH₂=CH); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.15 (d, 2 H_{Ar}); 7.65 (m, 1 H_{Ar}); 8.60 (m, 2 H_{Ar}).

EJEMPLO 14

1-(3,4-difluorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-(2-propenil)
imidazolidina-2,5-diona

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.4 y 4.5 (2dd, 2H, NCH₂); 5.0 (s, 1H, NCHCO); 5.12 y 5.3 (2d, 2H, CH₂=CH); 5.75 (m, 1H, CH₂=CH); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.1 (d, 2 H_{Ar}); 7.25 (m, 2 H_{Ar}); 7.43 (m, 1 H_{Ar}).

EJEMPLO 15

3-[1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-2,5-
dioxoimidazolidin-3-il]propionato de etilo

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.3 (t, 3H, CH₃); 2.55 y 2.75 (2m, 2H, CH₂N); 3.30 y 3.90 (2m, 2H, CH₂CO); 4.15 (q, 2H, OCH₂); 5.15 (s, 1H, NCHCO); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.15 (d, 2 H_{Ar}); 7.4 (dd, 1 H_{Ar}); 7.52 (d, 1 H_{Ar}); 7.68 (d, 1 H_{Ar}).

EJEMPLO 16

1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(4-hidroxibutil)-4-(4-
hidroxifenil)

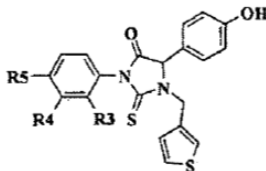
imidazolidina-2,5-diona

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 1.6 y 1.7 (2m, 4H, 2 CH₂); 2.9 y 3.6 (2m, 2H, NCH₂); 3.65 (t, 2H, CH₂O); 5.2 (s, 1H, NCHCO); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.25 (d, 2 H_{Ar}); 7.5 (m, 1 H_{Ar}); 7.6 (t, 1 H_{Ar}); 7.75 (d, 1 H_{Ar}).

EJEMPLOS 17 a 19:

Al igual que para el ejemplo 4, usando el mismo modo de operación con 2-(4-hidroxifenil)-2-[(tiofen-3-il)metilamino]

acetato de metilo y el isocianato II adecuado, se preparan los productos



EJEMPLO 17

1-(2,3-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-[(tiofen-3-
il)metil]-2-tioxoimidazolidin-5-ona

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.22 min; 447⁻ (M - H)⁻; 897⁻ (2M + H)⁻

EJEMPLO 18

1-(2,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-[(tiofen-3-il)metil]-2-tioxoimidazolidin-5-ona

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.38 min; 447^- (M - H) $^-$; 897^- (2M + H) $^-$

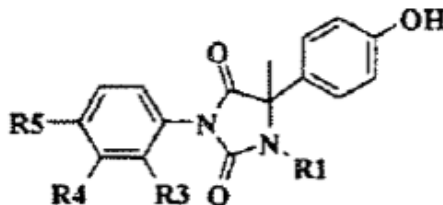
EJEMPLO 19

1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-[(tiofen-3-il)metil]-2-tioxoimidazolidin-5-ona

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.48 min; 447^- (M - H) $^-$; 897^- (2M + H) $^-$

EJEMPLOS 20 a 24:

Al igual que para el ejemplo 5, usando el mismo modo de operación con el isocianato II y el aminoéster III adecuados, se preparan los productos siguientes:

EJEMPLO 20

1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-propenil)imidazolidina-2,5-diona

Se obtienen 2.1 g de producto a partir de 5 g de 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propenil)aminopropionato de metilo.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 1.8 (s, 3H, Me); 3.55 y 4.02 (AB dividido, J = 6 y 17 Hz, 2H, NCH_2); 5.02 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.18 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.65-5.75 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.7 (d, 2 H_{Ar}); 7.2 (d, 2 H_{Ar}); 7.5 (dd, 1 H_{Ar}); 7.79 (d, 1 H_{Ar}); 7.85 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.47 min; $389/391^-$ (M - H) $^-$

EJEMPLO 21

1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-propinil)imidazolidina-2,5-diona

Se obtienen 1,6 g de producto a partir de 5 g de 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propinil)aminopropionato de metilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.95 (s, 3H, Me); 2.52 (m muy fino, 1H, $\equiv\text{CH}$); 3.65 y 3.72 (2d, 2H, NCH_2); 6.85 (d, 2 H_{Ar}); 7.2 (d, 2 H_{Ar}); 7.32 (s, 1 H_{Ar}); 7.5 (d, 1 H_{Ar}); 7.61 (d, 1 H_{Ar}).

5 LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.38 min; $387/389^-$ ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO 22

1-(3,4-diclorofenil)-3-(4-hidroxibutil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidina-2,5-diona

Se obtienen 1.28 g de producto a partir de 5 g de
10 2-(4-hidroxibutil)amino-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.5-1.8 (m, 4H, 2 CH_2); 1.9 (s, 3H, Me); 3.05 y 3.48 (2m, 2H, NCH_2); 3.65 (t, 2H, CH_2O); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.15 (d, 2 H_{Ar}); 7.4 (dd, 1 H_{Ar}); 7.02 (d, 1
15 H_{Ar}); 7.68 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.3 min; $423/425^+$ (MH) $^+$

EJEMPLO 23

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-propenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

20 Se obtienen 0.53 g de producto a partir de 0.41 g de 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propenil)aminopropionato de metilo (Rend. = 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 2.02 (s, 3H, Me); 3.65 y 4.19 (2 dd, J = 6.66 y 20 Hz, 2H, NCH_2); 5.09 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.13
25 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.86 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.89 (d, 2 H_{Ar}); 7.28 (d, 2 H_{Ar}); 8.11 (m, 2 H_{Ar}); 8.35 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.77 min; 414^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$; 829^- ($2\text{M} - \text{H}$) $^-$

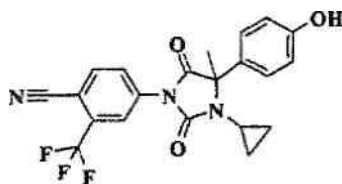
EJEMPLO 24

30 4-[2,5-dioxo-3-(4-hidroxibutil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se obtienen 0.34 g de producto a partir de 0.5 g de 2-(4-hidroxibutil)amino-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (Rend. = 40%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.56 y 1.62 (2m, 4H, 2 CH_2); 1.96 (s, 3H, Me); 3.09 y 3.54 (2m, 2H, NCH_2); 3.67 (t, 2H, CH_2O); 6.86 (d, 2 H_{Ar}); 7.28 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.01 (dd, 1 H_{Ar}); 8.16 (d, 1 H_{Ar}).

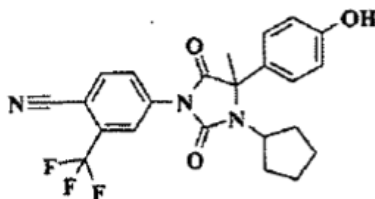
LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.3 min; 446^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO 24-14-[3-ciclopropil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se obtienen 0.285 g de producto a partir de 0.235 g de 2-ciclopropilamino-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (Rend. = 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.6 (ms 2H, CH_2); 0.8 (m, 2H, CH_2); 1.94 (s, 3H, Me); 2.35 (m, 1H, CHN); 5.1 (sl, 1H, OH); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.13 (d, 2 H_{Ar}); 7.83 (d, 1 H_{Ar}); 7.9 (dd, 1 H_{Ar}); 8.05 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 2.9 min; 414^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO 24-24-[3-ciclopentil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se obtienen 0.265 g de producto a partir de 0.263 g de 2-ciclopentilamino-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (Rend. = 60%).

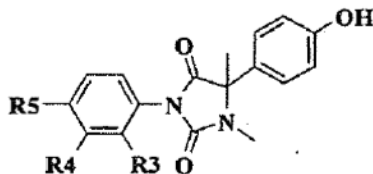
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.5 (m, 2H, ciclopentilo); 1.72 (ms 1H, ciclopentilo); 1.9 (m, 3H, ciclopentilo); 1.94 (s, 3H, Me); 2.1 (m, 1H, ciclopentilo); 2.35 (m, 1H, ciclopentilo); 3.4 (quintuplete, 1H, CHN); 5.3 (sl, 1H, OH); 6.85 (d, 2 H_{Ar}); 7.25 (d, 2 H_{Ar}); 7.9 (d, 1 H_{Ar}); 8.0 (dd, 1 H_{Ar}); 8.16 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.2 min; 442^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$; 885^- ($2\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLOS 25 a 38:

Al igual que en el ejemplo 5, usando el mismo modo de operación con 2-(4-hidroxifenil)-2-

metilaminopropionato de metilo y el isocianato II adecuado, se preparan los productos siguientes:



EJEMPLO 25

1-(3,4-diclorofenil)-3,4-dimetil-4-(4-hidroxifenil)imidazolidina

10 -2,5-diona

Se obtienen 1.8 g de producto a partir de 2 g del aminoéster (Rend. = 51.5%); P.f. = 184 °C.

¹H-NMR (MeOD): δ 2.85 (s, 3H, Me); 3.32 (s, 3H, NMe); 6.85 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}); 7.45 (dl, 1 H_{Ar}); 7.62 (d, 1 H_{Ar}); 7.7 (sl, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.78 min; 363⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 26

3,4-dimetil-4-(4-hidroxifenil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)imidazolidina-2,5-diona

20 ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 1.87 (s, 3H, Me); 2.16 y 2.29 (2s 6/4, 3H, PhMe); 2.74 y 2.78 (2s 4/6, 3H, NMe); 6.85 (2d, 2 H_{Ar}); 7.22 y 7.27 (2d 4/6, 2 H_{Ar}); 7.60 y 7.27 (2d 4/6, 1 H_{Ar}); 8.15 y 8.19 (2dd, 1 H_{Ar}); 8.25 y 8.30 (2d, 1 H_{Ar}); 9.70 (s, 1H, OH).

25 LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.34 min; 354⁻ (M - H)⁻; 356+ (MH)⁺

EJEMPLO 27

1-(4-bromo-2-metilfenil)-3,4-dimetil-4-(4-hidroxifenil)imidazolidina-2,5-diona

30 Se obtienen 47 mg de producto a partir de 80 g del aminoéster.

¹H-NMR (MeOD): δ 1.85 (s, 3H, Me); 2.02 y 2.16 (2s, 3H, PhMe); 2.79 y 2.83 (2s, 3H, NMe); 6.82 (m, 2 H_{Ar}); 7.05 y 7.12 (2d, 1 H_{Ar}); 7.20 (d, 2 H_{Ar}); 7.42 (d, 1 H_{Ar}); 7.48 y 7.52 (2s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.55 min; 387/389⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 28

1-(4-cloro-2-metilfenil)-3,4-dimetil-4-(4-hidroxifenil)imidazolidina-2,5-diona

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.92 (s, 3H, Me); 2.10 y 2.21 (2s, 3H, PhMe); 2.87 y 2.90 (2s, 3H, NMe); 6.89 (dd, 2 H_{Ar}); 7.18 (d, 1 H_{Ar}); 7.26 (d, 2 H_{Ar}); 7.33 (dd, 1 H_{Ar}); 7.40 (m, 1 H_{Ar}).

5 LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.55 min; 343^- (M - H) $^-$

EJEMPLO 29

1-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-3,4-dimetil-4-(4-hidroxifenil)imidazolidina-2,5-diona

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.89 y 1.91 (2s, 3H, Me); 2.89 (s, 3H, NMe); 6.93 (m, 2 H_{Ar}); 7.20 y 7.28 (2dd, 2 H_{Ar}); 7.41 y 7.48 (2d, 1 H_{Ar}); 7.60 (m, 1 H_{Ar}); 7.78 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.89 min; 397^- (M - H) $^-$

EJEMPLO 30

15 3,4-dimetil-4-(4-hidroxifenil-1-(2,3,4-triclorofenil)imidazolidina-2,5-diona

Se obtienen 54 mg de producto a partir de 80 g del aminoéster.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.88 (s, 3H, Me); 2.79 y 2.80 (2s, 3H, NMe); 6.81 (m, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}); 7.72 y 7.82 (2d, 2 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.78 min; $397/399^-$ (M - H) $^-$

EJEMPLO 31

25 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]naftonitrilo

Se obtienen 98 mg de producto a partir de 99 g del aminoéster.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.01 y 2.09 (2s 65/45, 3H, Me); 2.98 y 3.02 (2s, 3H, NMe); 6.92 y 6.98 (2d, 2H fenilo); 7.30 y 7.40 (2d, 2H fenilo); 7.43-7.60 (m, 2H naftilo); 7.7-7.82 (m, 2H naftilo); 8.02 (2d, 1H naftilo); 8.34 (2d, 1H naftilo).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 2.17 min; 370^- (M - H) $^-$

EJEMPLO 32

35 1-(4-cloronaftil)-3,4-dimetil-4-(4-hidroxifenil)imidazolidina-2,5-diona

Se obtienen 49 mg de producto a partir de 98 g del aminoéster.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.98 y 2.06 (2s 1/1, 3H, Me); 2.96 y

3.02 (2s 1/1, 3H, NMe); 6.85 (m, 2 H_{Ar}); 7.22–7.41 (m, 3 H_{Ar}); 7.5–7.68 (2m, 4 H_{Ar}); 8.35 (m, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 2.73 min; 378/379[–] (M – H)[–]

EJEMPLO 33

- 5 2,3-dihidro-7-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-4(1H)-indenonitrilo

Se obtienen 0.53 g de producto a partir de 0.42 g del aminoéster.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.92 (s, 3H, Me); 2.15 (m, 2H, CH₂);
10 2.82 (m, 2H, CH₂); 2.91 (s, 3H, NMe); 3.17 (t, 2H, PhCH₂); 5.32 (s, 1H, OH); 6.87 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 3 H_{Ar}); 7.53 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.44 min; 360[–] (M – H)[–]

EJEMPLO 34

- 15 8-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidro-5-naftonitrilo

Se obtienen 57 mg de producto a partir de 96 mg del aminoéster.

- ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 1.65–1.85 (m, 4H, CH₂); 1.85 (s, 3H, Me); 2.55 (m, 2H, CH₂); 2.72 y 2.77 (2s 1/1, 3H, NMe); 2.93 (m, 2H, CH₂); 6.85 (m, 2 H_{Ar}); 7.23 (2d 1/1, 2 H_{Ar}); 7.31 y 7.40 (2d 1/1, 1 H_{Ar}); 7.77 (m, 1 H_{Ar}); 9.7 (sl, 1H, OH).

- 25 LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.41 min; 374[–] (M – H)[–]

EJEMPLO 35

4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]2,3-(1,2-etilenodioxi)benzonitrilo

- 30 Se obtienen 113 mg de producto a partir de 161 mg del aminoéster.

- ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.91 (s, 3H, Me); 2.86 y 2.89 (2s 1/1, 3H, NMe); 4.7–4.95 (m, 4H, OCH₂); 5.47 (s, 1H, OH); 6.82 (d, 2 H_{Ar}); 6.86 y 6.94 (2d, 1 H_{Ar}); 7.17–7.27 (m, 3
35 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.07 min; 378[–] (M – H)[–]

EJEMPLO 36

4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo

Se obtienen 145 mg de producto a partir de 227 mg del aminoéster.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.92 (s, 3H, Me); 2.15 y 2.29 (2s 6/4, 3H, PhMe); 2.86 y 2.90 (2s 4/6, 2H, NMe); 6.88 (d, 2 H_{Ar}); 7.37 y 7.48 (2d 4/6, 1 H_{Ar}); 7.65–7.85 (m, 2 H_{Ar}).
LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.25 min; 334^- (M - H) $^-$

EJEMPLO 37

4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-3-etilbenzonitrilo

Se obtienen 146 mg de producto a partir de 144 mg del aminoéster.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.06 y 1.26 (2t 6/4, 3H, CH_2CH_3); 1.93 (s, 3H, Me); 2.47 y 2.63 (2q 6/4, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2.87 y 2.92 (2s 4/6, 3H, NMe); 6.9 (d, 2 H_{Ar}); 7.26 (m, 2 H_{Ar}); 7.38 y 7.48 (2d 4/6, 1 H_{Ar}); 7.69–7.83 (m, 2 H_{Ar}).
LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.42 min; 348^- (M - H) $^-$

EJEMPLO 38

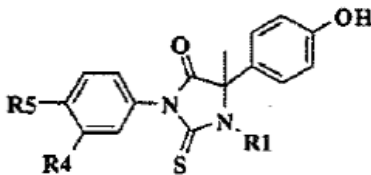
4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-3-metil-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se obtienen 238 mg de producto a partir de 152 mg del aminoéster (Rend. = 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.98 (m, 3H, Me); 2.26 y 2.41 (2s, 3H, PhMe); 2.88 y 2.92 (2s, 3H, NMe); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.29 (d, 2 H_{Ar}); 7.71 y 7.81 (2d, 1 H_{Ar}); 7.97 (m, 1 H_{Ar}).
LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.60 min; 402^- (M - H) $^-$

EJEMPLOS 39 a 44:

Al igual que para el ejemplo 5, usando el mismo modo de operación con el aminoéster III y el isocianato II adecuados, se preparan los productos siguientes:



EJEMPLO 39

1-(3,4-diclorofenil)-3,4-dimetil-4-(4-hidroxifenil)-2-tioxoimidazolidin-5-ona

Se obtienen 0.69 g de producto a partir de 0.48 g de 2-(4-hidroxifenil)-2-metilamino propionato de metilo

(Rend. = 77%); P.f. = 194 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.92 (s, 3H, Me); 3.2 (s, 3H, NMe); 6.85 (d, 2 H_{Ar}); 7.12 (d, 2 H_{Ar}); 7.42 (dd, 1 H_{Ar}); 7.5 (d, 1 H_{Ar}); 7.6 (s, 1 H_{Ar}).

5 LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.00 min; 379/381⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 40

1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-propenil)-2-tioxoimidazolidin-5-ona

Se obtienen 0.50 g de producto a partir de 0.35 g de 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propenil)aminopropionato de metilo (Rend. = 83%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.95 (s, 3H, Me); 3.79 y 4.75 (2 dd, 2H, NCH₂); 5.2 y 5.23 (s y d, 2H, CH=CH₂); 5.93 (m, 1H, CH=CH₂); 6.87 (m, 2 H_{Ar}); 7.15 (m, 2 H_{Ar}); 7.25 (dd, 1 H_{Ar}); 7.49 (d, 1 H_{Ar}); 7.57 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.27 min; 405/407⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 41

1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-propenil)-2-tioxoimidazolidin-5-ona

Se obtienen 0.35 g de producto a partir de 0.34 g de 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propenil)aminopropionato de metilo (Rend. = 58%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.09 (s, 3H, Me); 2.29 (m, 1H, HC≡); 3.93 y 4.97 (2 dd, 2H, NCH₂); 6.88 (m, 2 H_{Ar}); 7.17 (m, 2 H_{Ar}); 7.26 (dd, 1 H_{Ar}); 7.51 (m, 1 H_{Ar}); 7.58 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.08 min; 403/405⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 42

3-[1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-3-il]-propionitrilo

Se obtienen 0.44 g de producto a partir de 0.37 g de 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propenil)aminopropionato de metilo (Rend. = 71%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.03 (s, 3H, Me); 2.69 y 4.4 (2m, 2H, CH₂); 3.15 y 3.59 (2dt, 2H, CH₂); 6.92 (m, 2 H_{Ar}); 7.15 (m, 2 H_{Ar}); 7.24 (dd, 1 H_{Ar}); 7.49 (d, 1 H_{Ar}); 7.59 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.99 min; 418/420⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 43

4-[4-(4-hidroxifenil)-4-metil-5-oxo-3-(2-propinil)-2-tioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se obtienen 0.44 g de producto a partir de 0.76 g de 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propenil)aminopropionato de metilo (Rend. = 39%); P.f. = 169 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.12 (s, 3H, Me); 2.31 (m, 1H, HC≡); 3.96 y 4.98 (2dd, 2H, NCH₂); 6.91 (d, 2 H_{Ar}); 7.18 (d, 2 H_{Ar}); 7.80 (dd, 1 H_{Ar}); 7.92 (s, 1 H_{Ar}); 7.97 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.93 min; 428⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 44

4-[3,4-dimetil-4-(4-hidroxifenil)-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

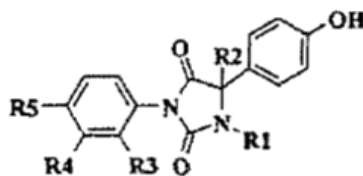
Se obtienen 0.629 g de producto a partir de 0.43 g de 2-(4-hidroxifenil)-2-metilaminopropionato de metilo (Rend. = 75%).

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 1.93 (ss 3H, Me); 3.06 (s, 3H, MeN); 6.84 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}); 8.05 (d, 1 H_{Ar}); 8.28 (s, 1 H_{Ar}); 8.36 (d, 1 H_{Ar}); 9.78 (s, 1H, OH).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.87 min; 404⁻ (M - H)⁻; 809⁻ (2M - H)⁻

EJEMPLOS 45 a 150:

El método de acuerdo con el Ejemplo 4 con el isocianato II y el aminoéster III adecuados se usó para preparar los productos siguientes:



Ej. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	LC/MS tr Rt (min)	LC/MS M/z
45	Me	H	H	CF ₃	NO ₂	4.75	394 ⁻
46	Me	H	H	F	F	4.52	317 ⁻
47	Me	H	H	CF ₃	Cl	5.14	383 ⁻

48	Me	H	H	CF ₃	F	4.93	367 ⁻
49	Me	H	H	Cl	F	4.68	333 ⁻
50	Me	H	H	H	NO ₂	4.01	326 ⁻ ; 653 ⁻
51	(3-tienil)metanol	H	H	Cl	F	4.99	415 ⁻ ; 831 ⁻
52	(3-tienil)metanol	H	Cl	H	Cl	4.88	433 ⁻
53	(3-tienil)metilo	H	H	H	NO ₂	4.74	408 ⁻
54	propilo	H	H	CF ₃	NO ₂	5.15	422 ⁻
55	propilo	H	H	Cl	Cl	5.44	377 ⁻
56	propilo	H	H	FF	F	5.01	345 ⁻
57	propilo	H	H	CF ₃	Cl	5.55	411 ⁻
58	propilo	H	H	CF ₃	F	5.36	394 ⁻
59	propilo	H	H	CF ₃	H	5.24	377 ⁻
60	propilo	H	H	CF ₃	CN	5.28	402 ⁻
61	2-propenilo	H	H	CF ₃	Cl	5.46	409 ⁻
62	2-propenilo	H	H	CF ₃	F	5.27	393 ⁻
63	2-propenilo	H	H	Cl	F	4.64	359 ⁻
64	2-propenilo	H	H	CF ₃	H	5.11	375 ⁻
65	2-propenilo	H	H	H	NO ₂	4.91	352 ⁻
66	2-propinilo	H	H	Cl	Cl	5.27	373 ⁻
67	2-propinilo	H	H	F	F	4.56	341 ⁻

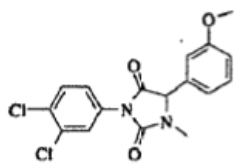
68	2-propinilo	H	H	CF ₃	Cl	5.51	407 ⁻
69	2-propinilo	H	H	CF ₃	F	5.21	391 ⁻
70	2-propinilo	H	H	Cl	F	5.07	357 ⁻
71	2-propinilo	H	H	CF ₃	NO ₂	5.00	418 ⁻
72	2-propinilo	H	H	CF ₃	H	5.07	373 ⁻
73	2-propinilo	H	H	H	NO ₂	4.33	350 ⁻
74	2-(etoxicarbonil)etilo	H	H	CF ₃	CN	5.23	460 ⁻
75	2-(etoxicarbonil)etilo	H	H	CF ₃	NO ₂	5.07	480 ⁻
76	2-(etoxicarbonil)etilo	H	H	F	F	4.91	403 ⁻
77	2-(etoxicarbonil)etilo	H	H	CF ₃	Cl	5.42	469/471 ⁻
78	2-(etoxicarbonil)etilo	H	H	CF ₃	F	5.25	453 ⁻
79	2-(etoxicarbonil)etilo	H	H	Cl	F	5.04	421 ⁺
80	2-(etoxicarbonil)etilo	H	H	CF ₃	H	5.14	435 ⁻
81	2-(etoxicarbonil)etilo	H	H	H	NO ₂	4.90	412 ⁻ ; 825 ⁻
82	3-etoxipropilo	H	H	CF ₃	CN	5.19	446 ⁻
83	3-etoxipropilo	H	H	CF ₃	NO ₂	5.07	466 ⁻
84	3-etoxipropilo	H	H	Cl	Cl	5.38	421/423 ⁻
85	3-etoxipropilo	H	H	F	F	4.87	389 ⁻
86	3-etoxipropilo	H	H	CF ₃	Cl	5.45	455 ⁻
87	3-etoxipropilo	H	H	CF ₃	F	5.21	439 ⁻

88	3-etoxipropilo	H	H	Cl	F	5.77	405 ⁻
89	3-etoxipropilo	H	H	CF ₃	H	5.14	421 ⁻
90	cianometilo	H	H	CF ₃	CN	5.01	399 ⁻
91	cianometilo	H	H	Cl	Cl	1.11	Sin ionización
92	cianometilo	H	H	F	F	4.67	342 ⁻
93	cianometilo	H	H	CF ₃	Cl	4.96	408 ⁻
94	cianometilo	H	H	CF ₃	F	5.03	392 ⁻
95	cianometilo	H	H	Cl	F	4.90	358 ⁻
96	cianometilo	H	H	CF ₃	H	4.94	374 ⁻
97	(3,4-metilenodioxo) fenilmetilo	H	H	CF ₃	CN	5.53	494 ⁻
98	(3,4-metilenodioxo) fenilmetilo	H	H	CF ₃	NO ₂	5.40	514 ⁻
99	(3,4-metilenodioxo) fenilmetilo	H	H	Cl	Cl	5.74	469/471 ⁻
100	(3,4-metilenodioxo) fenilmetilo	H	H	F	F	5.40	437 ⁻
101	(3,4-metilenodioxo) fenilmetilo	H	H	CF ₃	Cl	5.74	503 ⁻
102	(3,4-metilenodioxo) fenilmetilo	H	H	CF ₃	F	5.03	487 ⁻
103	(3,4-metilenodioxo) fenilmetilo	H	H	Cl	F	5.50	453 ⁻
104	(3,4-metilenodioxo) fenilmetilo	H	H	CF ₃	H	5.53	469 ⁻
105	(4-hidroxi-3-metoxi) fenilmetilo	H	H	CF ₃	CN	5.17	360 ⁻ ; 993 ⁻

106	(4-hidroxi-3-metoksi) fenilmetilo	H	H	CF ₃	NO ₂	5.04	1033 ⁻
107	(4-hidroxi-3-metoksi) fenilmetilo	H	H	Cl	Cl	5.24	335 ⁻
108	(4-hidroxi-3-metoksi) fenilmetilo	H	H	F	F	4.85	879 ⁻
109	(4-hidroxi-3-metoksi) fenilmetilo	H	H	CF ₃	Cl	5.37	1011 ⁻
110	(4-hidroxi-3-metoksi) fenilmetilo	H	H	CF ₃	F	5.21	979 ⁻
111	(4-hidroxi-3-metoksi) fenilmetilo	H	H	Cl	F	5.04	911 ⁻
112	(4-hidroxi-3-metoksi) fenilmetilo	H	H	CF ₃	H	5.09	943 ⁻
113	2-(dimetilamino)etilo	H	H	CF ₃	CN	1.02	431 ⁻
114	2-(dimetilamino)etilo	H	H	CF ₃	NO ₂	1.02	451 ⁻
115	2-(dimetilamino)etilo	H	H	Cl	Cl	1.04	406/408 ⁻
116	2-(dimetilamino)etilo	H	H	F	F	1.25	376 ⁺
117	2-(dimetilamino)etilo	H	H	CF ₃	Cl	1.07	438/440 ⁻
118	2-(dimetilamino)etilo	H	H	CF ₃	F	1.04	424 ⁻
119	2-(dimetilamino)etilo	H	H	Cl	F	1.04	390 ⁻
120	2-(dimetilamino)etilo	H	H	CF ₃	H	1.04	406 ⁻
121	2-cianoetilo	H	H	CF ₃	CN	4.93	413 ⁻

122	2-cianoetilo	H	H	CF ₃	NO ₂	4.79	433 ⁻
123	2-cianoetilo	H	H	Cl	Cl	5.09	388 ⁻
124	2-cianoetilo	H	H	F	F	4.77	356 ⁻
125	2-cianoetilo	H	H	CF ₃	Cl	5.17	422 ⁻
126	2-cianoetilo	H	H	CF ₃	F	4.98	406 ⁻
127	2-cianoetilo	H	H	Cl	F	4.79	372 ⁻
128	2-cianoetilo	H	H	CF ₃	H	4.80	388 ⁻
129	2-cianoetilo	H	H	H	NO ₂	4.00	365 ⁻ ; 731 ⁻
130	4-idroxiutilo	H	H	CF ₃	CN	1.07	430 ⁻
131	4-idroxiutilo	H	H	CF ₃	NO ₂	4.37	452 ⁻
132	4-idroxiutilo	H	H	Cl	Cl	4.56	407/409 ⁻
133	4-idroxiutilo	H	H	F	F	4.66	375 ⁻ ; 751 ⁻
134	4-idroxiutilo	H	H	CF ₃	Cl	4.90	441 ⁻
135	4-idroxiutilo	H	H	CF ₃	F	4.69	425 ⁻
136	4-idroxiutilo	H	H	CF ₃	H	4.55	407 ⁻
137	2-idroxiutilo	H	H	CF ₃	CN	4.54	404 ⁻
138	2-idroxiutilo	H	H	CF ₃	NO ₂	4.24	424 ⁻
139	2-idroxiutilo	H	H	Cl	Cl	4.47	379/381 ⁻
140	2-idroxiutilo	H	H	F	F	1.42	347 ⁻
141	2-idroxiutilo	H	H	CF ₃	Cl	4.75	413 ⁻

142	2-hidroxietilo	H	H	CF ₃	F	4.69	397 ⁻
143	2-hidroxietilo	H	H	Cl	F	4.39	379 ⁻
144	2-hidroxietilo	H	H	CF ₃	H	4.26	363 ⁻
145	2-cianoetilo	Me	H	Cl	Cl	5.15	402/404 ⁻
146	2-hidroxietilo	Me	H	Cl	Cl	4.74	393/395 ⁻
147	3-hidroxipropilo	Me	H	Cl	Cl	4.79	407/409 ⁻
149	2-cianoetilo	Me	H	CF ₃	CN	5.06	427 ⁻
150	3-hidroxipropilo	Me	H	CF ₃	CN	4.73	432 ⁻



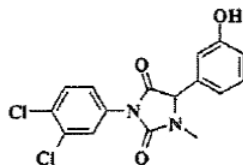
EJEMPLO 151

5 1-(3,4-diclorofenil)-4-(3-metoxifenil)-3-metylimidazolidina-2,5-diona

Se introdujeron 3 g de 2-(3-metoxifenil)-2-metilaminoacetato de metilo en un frasco de Woulff de 250 mL a temperatura ambiente. Se agregaron 2.7 g de isocianato de 3,4-diclorofenilo en 50 mL de THF y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La materia insoluble se filtró, se lavó con éter isopropílico y se secó para obtener el producto en forma de un sólido blanco (3.9 g; Rend. = 75%).

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.0 (s, 3H, NMe); 3.85 (s, 3H, OMe); 4.9 (s, 1H, NCHCO); 6.85 (s, 1 H_{Ar}); 6.9 (d, 1 H_{Ar}); 6.98 (dd, 1 H_{Ar}); 7.38 (m, 2 H_{Ar}); 7.52 (d, 1 H_{Ar}); 7.65 (d, 1 H_{Ar}).

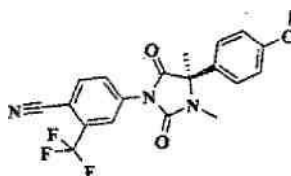
LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.17 min; 363/365⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 1521-(3,4-diclorofenil)-4-(3-hidroxifenil)-3-
5 metilimidazolidina-2,5-diona

Se agregan gota a gota 10.5 mL de complejo de
trifluoruro de boro/sulfuro de dimetilo, a temperatura
ambiente, a 3.7 g de una solución de 3-(3,4-
diclorofenil)-5-(3-metoxifenil)-1-metilimidazolidina-
10 2,4-diona en 60 mL de diclorometano en un matraz
equipado con un agitador magnético y una conexión de
entrada de nitrógeno. Después de 2 horas a temperatura
ambiente, la mezcla se vierte sobre una solución acuosa
saturada de bicarbonato de sodio y se somete a
15 extracción con acetato de etilo. La mezcla se seca en
sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se
cristaliza en éter isopropílico (sólido blanco; m = 3
g; Rend. = 84%).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.68 min; 349⁻ (M - H)⁻

20

EJEMPLO 153(R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-
25 metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 5.4 g de (R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-
metoxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo en 100 mL de DMF en
30 atmósfera de argón. Se agregan en tandas 908 mg de
hidruro de sodio, al 55% en aceite, a 0 °C. La mezcla
se agita a 0 °C durante 15 min, después se agregan 1.75
mL de yoduro de metilo y la mezcla se agita durante
otras 2 horas a TA. La mezcla se vierte sobre agua con

hielo y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en sulfato de magnesio, filtrar y concentrar, el residuo se purifica por cromatografía en sílice mientras se eluye con una mezcla (2/1) de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 4.5 g de producto en forma de un sólido blanco (Rend. = 80%).

TLC: Fr = 0.2 (2/1 de heptano/acetato de etilo).

$[\alpha]_D = +28.2^\circ$ (c = 1%, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.95 (s, 3H, Me); 2.95 (s, 3H, NMe); 3.85 (s, 3H, OMe); 6.98 (d, 2 H_{Ar}); 7.28 (d, 2 H_{Ar}); 7.91 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar}); 8.18 (d, 1 H_{Ar}).

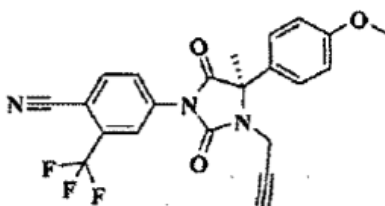
LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.54 min; 404^+ (MH) $^+$

EJEMPLO 154

(S)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Siguiendo el método del ejemplo 153, se obtuvieron 1.15 g de producto (rendimiento cuantitativo) a partir de 915 mg de (S)-4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo.

TLC: Fr = 0.27 (60/40 de heptano/acetato de etilo).



25

EJEMPLO 154-1

(R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

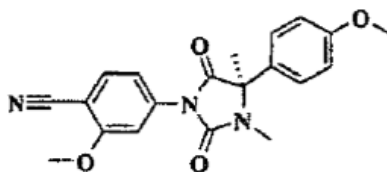
Usando el método del ejemplo 153 a partir de 1.5 g de (R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo y con bromuro de propargilo como agente alquilante, se obtuvieron 1.3 g de compuesto después de una

cromatografía en gel de sílice (eluyente 80/20 a 50/50 de heptano/acetato de etilo) (Rend. = 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): δ 2.00 (s, 3H, Me); 3.20 (s, 1H, $\equiv\text{CH}$); 3.80 y 4.30 (2d, 2H, NCH_2); 3.78 (s, 3H, OMe); 6.98 (d, 2 H_{Ar}); 7.42 (d, 2 H_{Ar}); 8.09 (d, 1 H_{Ar}); 8.27 (s, 1 H_{Ar}); 8.33 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.7 min; sin ionización

10



EJEMPLO 154-2

15 (R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo

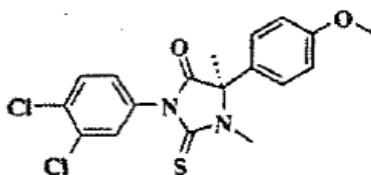
A una solución de 2.4 g de (R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo y 0.468 mL de yodometano en 30 mL de N,N-dimetilacetamida, se le agregan 376 mg de hidruro de sodio (dispersión al 50% en aceite mineral). La mezcla se agita a TA durante 3 horas, se evapora hasta sequedad, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice mientras se eluye con heptano/acetato de etilo 50/50. Se obtienen 1.83 g de sólido blanco (Rend. = 73%).

TLC: Fr = 0.28 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.92 (s, 3H, Me); 2.93 (s, 3H, NMe); 3.84 (s, 3H, OMe); 3.94 (s, 3H, OMe); 6.98 (d, 2 H_{Ar}); 7.25 to 7.29 (m, 4 H_{Ar}); 7.62 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.66 min; 366^+ (MH) $^+$

35



EJEMPLO 154-3

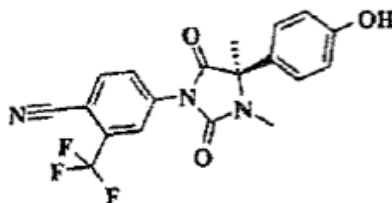
(R)-1-(3,4-diclorofenil)-3,4-dimetil-4-(4-metoxifenil)-2-tioxoimidazolidin-5-ona

Se agregan 0.185 mL de trietilamina y 0.230 g de 3,4-diclorofenilisotiocianato a una solución de 0.246 g de (R)-2-(4-metoxifenil)-2-metilaminopropionato de metilo en 10 mL de THF. La mezcla se agita a TA durante 1 hora y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice mientras se eluye con heptano/acetato de etilo 80/20. Se obtienen 0.41 g de sólido blanco (Rend. = 95%).

TLC: Fr = 0.48 (70/30 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.96 (s, 3H, Me); 3.22 (s, 3H, NMe); 3.84 (s, 3H, OMe); 6.99 (d, 2 H_{Ar}); 7.20 to 7.27 (m, 3 H_{Ar}); 7.49 (d, 1 H_{Ar}); 7.57 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 6.46 min; 395/397⁺ (MH)⁺



EJEMPLO 155

(R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se agregan gota a gota 7.83 mL de complejo de trifloruro de boro/sulfuro de dimetilo a 3 g de (R)-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en solución en 70 mL de diclorometano, en atmósfera de argón. Después de 24 horas a AT, se agrega una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que el pH llega a 8 y después el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca en sulfato de magnesio. La mezcla se filtra y se concentra hasta sequedad y

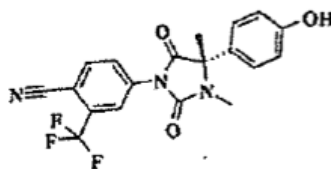
después el residuo se purifica por cromatografía en sílice mientras se eluye con una mezcla (2/1) de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 2.8 g de producto en forma de un sólido blanco (Rend. = 96%); P.f. = 150.7 °C.

$[\alpha]_D = +29.2^\circ$ (c = 1%, MeOH).

TLC: Fr = 0.2 (2/1 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 2.04 (s, 3H, Me); 2.98 (s, 3H, NMe); 6.98 (d, 2 H_{Ar}); 7.36 (d, 2 H_{Ar}); 8.18 (d, 1 H_{Ar}); 8.24 (dd, 1 H_{Ar}); 8.33 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.00 min; 388⁻ (M - H)⁻



EJEMPLO 156

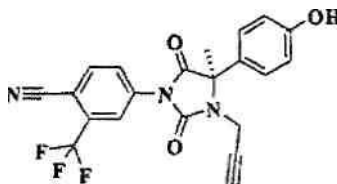
(S)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Siguiendo el método de acuerdo con el ejemplo previo, se obtienen 867 mg de producto (sólido blanco, rendimiento = 95%) a partir de 1.15 g de (S)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo.

$[\alpha]_D = -28^\circ$ (c = 1%, MeOH).

TLC: Fr = 0.23 (60/40 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.94 (s, 3H, Me); 2.91 (s, 3H, NMe); 6.89 (d, 2 H_{Ar}); 7.27 (d, 2 H_{Ar}); 8.10 (AB, 2 H_{Ar}); 8.23 (s, 1 H_{Ar}).



EJEMPLO 156-1

(R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-trifluorometilbenzonitrilo)imidazolidin-1-il]

propinil)imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo

Usando el método del ejemplo 155 a partir de 1.4 g de
 (R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(2-

5 propinil)imidazolidin-1-il]-2-

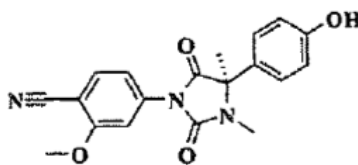
trifluorometilbenzonitrilo con 3.45 mL de complejo de
 trifluoruro de boro/sulfuro de dimetilo en 30 mL de
 diclorometano, se obtuvieron 1.2 g de producto después
 de la purificación cromatográfica en gel de sílice
 10 (eluyente diclorometano a 80/20 de
 diclorometano/acetato de etilo) (Rend. = 88%).

$[\alpha]_D = +22.0^\circ$ (c = 1%, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 2.19 (s, 3H, Me); 3.21 (s, 1H, $\equiv\text{CH}$);
 3.79 y 4.30 (2d, 2H, NCH_2); 6.80 (d, 2 H_{Ar}); 7.30 (d, 2
 15 H_{Ar}); 8.10 (d, 1 H_{Ar}); 8.28 (s, 1 H_{Ar}); 8.35 (d, 1 H_{Ar});
 9.70 (s, 1H, OH).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.47 min; 412^- (M - H) $^-$

20



EJEMPLO 156-2

25 (R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-

hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo

Se agregan 5.3 mL de complejo de trifluoruro de
 boro/sulfuro de dimetilo en 20 ml de diclorometano a
 una solución de 1.8 g de (R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-
 30 4-(4-metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-

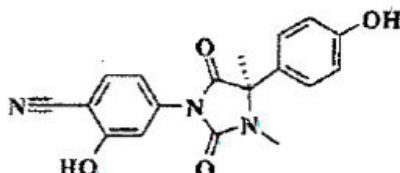
metoxibenzonitrilo en 110 mL de diclorometano. La
 mezcla se agita a TA durante 12 horas, se vierte en una
 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se
 extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca
 35 en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El
 producto crudo se purifica por cromatografía en gel de
 sílice mientras se eluye con una mezcla 70/30 de
 heptano/acetato de etilo. Se obtienen 1.29 g de un
 sólido blanco cristalino (Rend. = 75%); P.f. = 100 °C.

$[\alpha]_D = +35.2^\circ$ ($c = 1\%$, MeOH).

TLC: Fr = 0.25 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.92 (s, 3H, Me); 2.93 (s, 3H, NMe); 3.94 (s, 3H, OMe); 6.87 (d, 2 H_{Ar}); 7.20 to 7.29 (m, 4 H_{Ar}); 7.62 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.44 min; 350^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$



EJEMPLO 156-3

(R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-

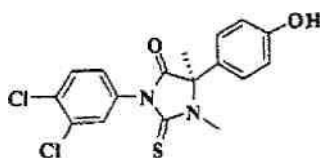
hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-hidroxibenzonitrilo

Se agrega una solución de 4 mL de complejo de trifluoruro de boro/sulfuro de dimetilo en 10 mL de diclorometano a una solución de 0.66 g de (R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo en 50 mL de diclorometano. La mezcla se agita a TA durante 24 horas, se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 25/25/25/25 de éter diisopropílico/diclorometano/heptano/acetato de etilo. Se obtienen 0.03 g de sólido blanco cristalino (Rend. = 5%).

TLC: Fr = 0.35 (25/75 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.84 (s, 3H, Me); 2.85 (s, 3H, NMe); 6.85 (d, 2 H_{Ar}); 7.05 (m, 2 H_{Ar}); 7.13 (d, 2 H_{Ar}); 7.51 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.55 min; 336^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$



EJEMPLO 156-4

(R)-1-(3,4-diclorofenil)-3,4-dimetil-4-(4-
hidroxifenil)-2-tioxoimidazolidin-5-ona

Se agrega 1 mL de complejo de trifluoruro de
 5 boro/dimetilsulfóxido a una solución de 0.4 g de (R)-1-
 (3,4-diclorofenil)-3,4-dimetil-4-(4-metoxifenil)-2-
 tioxoimidazolidin-5-ona en 30 mL de diclorometano. La
 mezcla se agita a TA durante 24 horas, se vierte en una
 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se
 10 extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca
 en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El
 producto crudo se purifica por cristalización en una
 mezcla de diclorometano/metanol/éter/pentano y después
 se cristaliza nuevamente en diclorometano. Se obtienen
 15 0.27 g de cristales blancos (Rend. = 71%).

$[\alpha]_D = +34.8^\circ$ (c = 1%, MeOH).

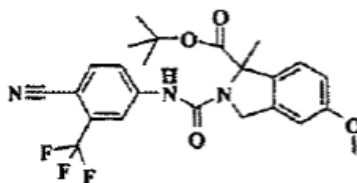
TLC: Fr = 0.30 (70/30 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.00 (s, 3H, Me); 3.18 (s, 3H, NMe);
 6.97 (d, 2 H_{Ar}); 7.10 (d, 2 H_{Ar}); 7.21 (dd, 1 H_{Ar}); 7.45
 20 (sl, 1 H_{Ar}); 7.53 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.76 min; $381/383^+$ (MH) $^+$;
 $379/381^-$ (M - H) $^-$

EJEMPLO 157

4-[1,3-dioxo-7-metoxi-9b-metil-1,2,3,9 β -tetrahidro-5H-
 25 imidazo[5.1-a]isoindol-2-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo



30

Etapa 1

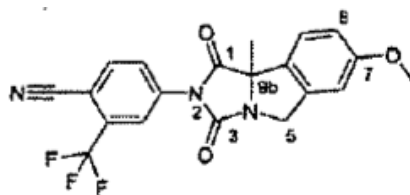
2,3-dihidro-5-metoxi-1-metil-2-[[(4-ciano-3-
trifluorometilfenil)-amino]carbonil]-1H-
 35 isoindolcarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se agregan 1.42 mL de una solución 0.5 M de isocianato
 de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo en THF anhidro a una
 solución de 153 mg de 2,3-dihidro-5-metoxi-1-metil-1H-
 isoindolcarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 2.9 ml de

THF. Después de 48 horas a TA, la mezcla de reacción se evapora para obtener 230 mg de producto en forma sólida (Rend. = 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1,25 (s, 9H, tBu); 1.71 (s, 3H, Me); 4.75 y 4.85 (AB, J = 13 Hz, 2H, CH_2N); 3.7 (s, 3H, OMe); 6.82 (m, 2 H_{Ar}); 7.1 (d, 1 H_{Ar}); 7.78 (d, 1 H_{Ar}); 7.87 (dl; 1 H_{Ar}); 8.1 (sl, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.14 min; $420^+(\text{MH} - \text{CH}_2=\text{CMe}_2)^+$; $476^+(\text{MH})^+$



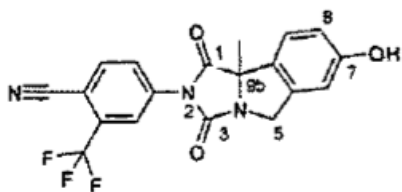
15 Etapa 2

4-[1,3-dioxo-7-metoxi-9b-metil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[5,1-a]isoindol-2-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se agregan 1.9 mL de ácido trifluoroacético a una solución de 185 mg de 2,3-dihidro-5-metoxi-1-metil-2-[[[(4-ciano-3-trifluorometilfenil)amino]carbonil]-1H-isoindolcarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 3.9 mL de diclorometano a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Después de reaccionar durante 3 horas, la mezcla de reacción se trata con agua, se extrae con acetato de etilo y se concentra. El residuo se toma en 3.9 mL de piridina. Se agregan a eso 84 μl de cloruro de tionilo a 0 °C y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 36 horas. La mezcla de reacción se trata con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N y se extrae con acetato de etilo. Después de secar en sulfato de sodio y evaporar hasta sequedad, se obtienen 160 mg de producto (rendimiento cuantitativo).

35 TLC: Fr = 0.8 (acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.8 (s, 3H, Me); 3.85 (s, 3H, OMe); 4.52 y 5.05 (AB, J = 14 Hz, 2H, CH_2N); 6.82 (s, 1 H_{Ar}); 6.92 (dl, 1 H_{Ar}); 7.5 (d, 1 H_{Ar}); 7.95 (m, 2 H_{Ar}); 8.1 (s, 1 H_{Ar}).



EJEMPLO 158

5 4-[1,3-dioxo-7-hidroxi-9b-metil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-
imidazo[5,1-a]isoindol-2-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo

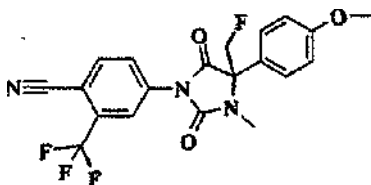
Se agrega 0.41 mL de complejo de trifluoruro de
boro/sulfuro de dimetilo a una solución de 157 mg de 4-
10 [1,3-dioxo-7-metoxi-9b-metil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-
imidazo[5,1-a]isoindol-2-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo en 3.9 mL de diclorometano a
temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno.
Después de 48 horas de agitación, la mezcla de reacción
15 se trata con una solución acuosa saturada de
bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo.
La fase orgánica se lava con una solución acuosa
saturada de cloruro de sodio, se seca en sulfato de
sodio y se evapora. El residuo se purifica en una
20 columna de sílice con acetato de etilo/heptano (30/70).
Se obtiene una espuma blanca que se recrystaliza en
éter isopropílico para producir 150 mg de un sólido
blanco (rendimiento cuantitativo).

TLC: Fr = 0.2 (30/70 de heptano/acetato de etilo).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.8 (s, 3H, Me); 4.5 y 5.05 (AB, J = 14
Hz, 2H, CH_2N); 6.8 (s, 1 H_{Ar}); 6.85 (dl, 1 H_{Ar}); 7.42
(d, 1 H_{Ar}); 7.95 (m, 2 H_{Ar}); 8.1 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.69 min; 386^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

30



35 EJEMPLO 159

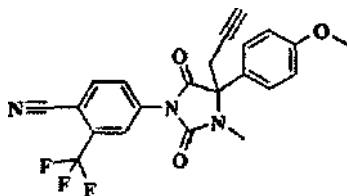
4-[4-fluorometil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se agregan 107 mg de hidruro de sodio, en aceite al 50%, a una mezcla de 0.7 g de 4-[4-fluorometil-4-(4-metoxifenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo y 1.07 mL de yoduro de metilo en 17 mL de DMF anhidra a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora 30 a 0 °C, la mezcla de reacción se trata con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de la extracción con acetato de etilo y el secado en sulfato de sodio, la solución se evapora hasta sequedad. Se obtienen 807 mg de producto en forma de un aceite anaranjado (rendimiento cuantitativo).

TLC: Fr = 0.14 (70/30 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 3.04 (s, 3H, NMe); 3.83 (s, 3H, OMe); 5.15 y 5.41 (2dd, $J = 13$ y 45 Hz, 2H, CH_2F); 7.06 (d, 2 H_{Ar}); 7.36 (d, 2 H_{Ar}); 8.06 y 8.13 (AB, 2 H_{Ar}); 8.19 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.88 min; 418^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$



EJEMPLO 159-1

4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-4-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 159, se trata una solución de 380 mg de 4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 9 mL de DMF para producir 580 mg de producto crudo que se purifica por cromatografía en sílice mientras se eluye con (90/10 después 85/15) de una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 320 mg de producto en forma de un sólido blanco (Rend. = 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.18 (s, 1H, $\equiv\text{CH}$); 3.00 y 3.52 (2d,

2H, CH₂); 3.05 (s, 3H, NMe); 3.85 (s, 3H, OMe); 7.00 (d, 2 H_{Ar}); 7.28 (d, 2 H_{Ar}); 7.95 (AB, 2 H_{Ar}); 8.12 (s, 1 H_{Ar}).

EJEMPLOS 160 a 171

- 5 El procedimiento del ejemplo 159 se usa para preparar los productos siguientes:

EJEMPLO 160

- 10 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend. = 70%

¹H-NMR (MeOD): δ 1.93 (s, 3H, Me); 2.75 (s, 3H, NMe); 3.84 (s, 3H, OMe); 6.80 (dd, 1 H_{Ar}); 6.88 (dd, 1 H_{Ar}); 7.56 (t, 1 H_{Ar}); 8.06 (m, 1 H_{Ar}); 8.13 (m, 2 H_{Ar}).

- 15 LG/MS Gradiente 1:Rt: 3.87 min; 433⁺ (MH + CH₃CN)⁺

EJEMPLO 161

- 4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-4-trifluorometilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend. = 53%
- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.00 (s, 1H, NMe); 3.78 (s, 3H, OMe); 6.95 (d, 2 H_{Ar}); 7.32 (d, 2 H_{Ar}); 7.88 (s, 2 H_{Ar}); 8.02 (s, 1 H_{Ar}).

EJEMPLO 162

- 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend. = 94%

¹H-NMR (MeOD): δ 1.96 (s, 3H, Me); 2.93 (s, 3H, NMe); 3.92 (s, 3H, OMe); 7.23 (m, 3 H_{Ar}); 8.10 (m, 2 H_{Ar}); 8.23 (s, 1 H_{Ar}).

- 30 EJEMPLO 163

- 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-metoxi-2-metilfenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo rendimiento cuantitativo
- ¹H-NMR (MeOD + una gota de DMSO D₆): δ 2.07 (s, 3H, Me); 2.23 (s, 3H, PhMe); 2.80 (s, 3H, NMe); 3.89 (s, 3H, OMe); 6.90 (s, 1 H_{Ar}); 6.98 (d, 1 H_{Ar}); 7.63 (d, 1 H_{Ar}); 8.23 (m, 2 H_{Ar}); 8.30 (s, 1 H_{Ar}).

EJEMPLO 164

4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-4-[(2-

propeniloxi)metil]imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo Rend.= 52%

¹H-NMR (MeOD + una gota de DMSO D₆): δ 3.01 (s, 1H, NMe); 3.85 (s, 3H, OMe); 3.93 y 4.37 (2d, 2H, CH₂O);
 5 4.10 (d, 2H, OCH₂CH=); 5.25 (d, 1H, CH₂=CH); 5.29 (d, 1H, CH₂=CH); 5.85 (m, 1H, CH₂=CH); 6.98 (d, 2 H_{Ar}); 7.28 (d, 2 H_{Ar}); 7.95 (m, 2 H_{Ar}); 8.11 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.81 min; 501⁺ (MH + CH₃CN)⁺

EJEMPLO 165

10 4-[2',3'-dihidro-2,5-dioxo-5'-metoxi-3-
metilespiro(imidazolidin-4,1'(1 H)inden)-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo rendimiento cuantitativo

LC/MS Gradiente 1: Rt: 6.09 min; 416⁺ (MH)⁺; 457⁺ (MH + CH₃CN)⁺

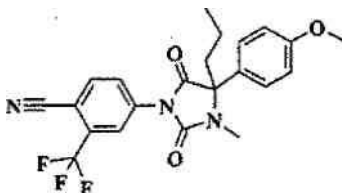
15 EJEMPLO 166

4-[4-butil-2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-3-
metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Rend.= 56%

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.4 min; 487⁺ (MH + CH₃CN)⁺

20



25 EJEMPLO 166-1

4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-4-
propilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 159, una
 solución de 380 mg de 4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-
 30 (2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-

trifluorometilbenzonitrilo en 2 mL de DMF se trata para
 producir un producto crudo que se purifica por
 cromatografía en sílice mientras se eluye con (90/10
 después 85/15) de una mezcla de heptano/acetato de
 35 etilo. Se obtienen 307 mg de producto en forma de un sólido
 blanco (Rend. = 71%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.08 (t, 3H, Me); 1.35 (m, 2H, CH₂);
 2.05 y 2.6 (2m, 2H, CH₂); 2.92 (s, 3H, NMe); 3.82 (s,
 3H, OMe); 6.98 (d, 2 H_{Ar}); 7.28 (d, 2 H_{Ar}); 7.91 (d, 1

H_{Ar}); 8.0 (dd, 1 H_{Ar}); 8.12 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.5 min; 473⁺ (M + CH₃CN)⁺

EJEMPLO 167

5 4-[4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2,5-dioxo-4-etil-3-
metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo
 rendimiento cuantitativo

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.0 (t, 3H, Me); 2.08 y 2.65 (2m, 2H, CH₂); 3.0 (s, 3H, NMe); 4.05 (s, 3H, OMe); 6.94 (m, 2 H_{Ar}); 7.91 y 7.98 (AB, 2 H_{Ar}); 8.1 (s, 1 H_{Ar}).

10 EJEMPLO 168

4-[2,5-dioxo-4-etil-4-(4-metoxifenil)-3-
metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Rend.= 86%

15 ¹H-NMR (MeOD): δ 0.9 (t, 3H, Me); 2.28 y 2.66 (2m, 2H, CH₂); 2.77 (s, 3H, NMe); 3.83 (s, 3H, OMe); 7.03 (d, 2 H_{Ar}); 7.38 (d, 2 H_{Ar}); 8.11 (m, 2 H_{Ar}); 8.18 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.63 min; 459⁺ (MH + CH₃CN)⁺

EJEMPLO 169

20 1-(3,4-diclorofenil)-4-fluorometil-4-(4-metoxifenil)-3-
metilimidazolidina-2,5-diona Rend.= 67%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.08 (s, 3H, NMe); 3.84 (s, 3H, OMe); 4.85 y 5.32 (2dd, J= 45 y 12 Hz, 2H, CH₂F); 7.06 (d, 2 H_{Ar}); 7.41 (d, 2 H_{Ar}); 7.52 (d, 1 H_{Ar}); 7.75 (m, 2 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.24 min; 397/399⁺ (MH)⁺

25 EJEMPLO 170

4-[4-(3-cloro-4-metoxifenil)-3,4-dimetil-2,5-
dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Rend.= 82%

30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.94 (s, 3H, Me); 2.98 (s, 3H, NMe); 3.95 (s, 3H, OMe); 6.98 y 7.01 (2d 15/85, 1 H_{Ar}); 7.22 (dl, 1 H_{Ar}); 7.36 y 7.52 (2sl 85/15, 1 H_{Ar}); 7.93 y 8.01 (AB, 2 H_{Ar}); 8.17 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradient 1: Rt: 5.64 min; 456/458⁺ (MH + H₂O)⁺

EJEMPLO 171

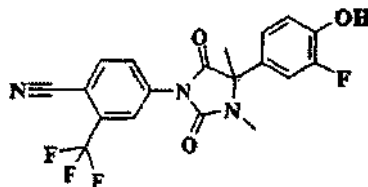
35 1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-4-[(2-
propeniloxi)metil]-imidazolidina-2,5-diona Rend.= 70%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.0 (s, 3H, NMe); 3.83 (s, 3H, OMe); 3.92 y 4.32 (2d, 2H, CH₂O); 4.10 (d, 2H, OCH₂CH=); 5.23 (d, 1H, CH₂=CH); 5.29 (d, 1H, CH₂=CH); 5.87 (m, 1H,

$\text{CH}_2=\text{CH}$); 6.97 (d, 2 H_{Ar}); 7.28 (d, 2 H_{Ar}); 7.35 (d, 1 H_{Ar}); 7.52 (d, 1 H_{Ar}); 7.62 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradient 1: Rt: 4.01 min; 476/478⁺ (MH + CH_3CN)⁺

5



10 EJEMPLO 172

4-[4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-3,4-dimetil-2,5-
dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 404 mg de 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-

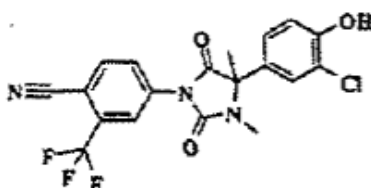
15 trifluorometilbenzonitrilo en 9 mL de diclorometano a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Se agregan 750 μL de tribromuro de boro a -78°C . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas (solución anaranjada). Como la reacción es incompleta,
20 se agregan 850 μL de tribromuro de boro y la mezcla se agita a TA durante 3 horas, después el producto de reacción crudo se vierte sobre agua con hielo. Después de la extracción con acetato de etilo, el secado en sulfato de sodio y la concentración, se obtiene una
25 espuma blanca amorfa (360 mg). El residuo se purifica en una columna de sílice con 50/50 de heptano/acetato de etilo. Después de la evaporación y el secado al vacío, se obtienen 283 mg de producto (espuma blanca amorfa, Rend. = 79%).

30 TLC: Fr = 0.31 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (MeOD): δ 1.94 (s, 3H, Me); 2.92 (s, 3H, NMe); 7.04 (m, 2 H_{Ar}); 7.21 (d, 1 H_{Ar}); 8.10 (m, 2 H_{Ar}); 8.23 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.02 min; 406⁻ (M - H)⁻

35



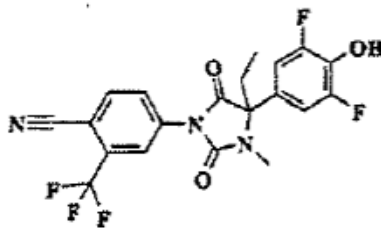
EJEMPLO 1734-[4-(3-cloro-4-hidroxifenil)-3,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 456 mg de 4-[4-(3-cloro-4-metoxifenil)-3,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 5 mL de diclorometano a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Se agregan progresivamente 9.15 mL de solución de tribromuro de boro 1 N en diclorometano a -78 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas (solución anaranjada). El producto de reacción crudo se vierte sobre agua con hielo. Después de la extracción con diclorometano, el secado en sulfato de sodio y la concentración, se obtiene una espuma amorfa marrón claro (462 mg). El residuo se purifica en una columna de sílice con heptano/acetato de etilo 60/40 para obtener 290 mg de producto (sólido blanco, Rend.= 66%); P.f. = 161.1 °C.

TLC: Fr = 0.40 (30/70 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.94 (s, 3H, Me); 2.97 (s, 3H, NMe); 5.74 (s, 1H, OH); 7.11 (d, 1 H_{Ar}); 7.19 (d, 1 H_{Ar}); 7.33 y 7.47 (2 sl 88/12, 1 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.01 (d, 1 H_{Ar}); 8.16 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.94 min; 422/424⁻ (M - H)⁻

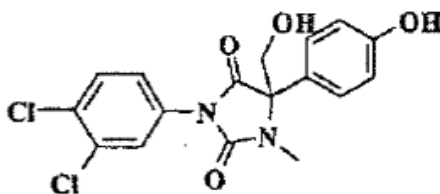
EJEMPLO 1744-[4-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2,5-dioxo-4-etil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 0.27 g de 4-[4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2,5-dioxo-4-etil-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 4 mL de diclorometano a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Se agrega 1 mL de tribromuro de boro a -78 °C y la mezcla se agita durante 48 horas a TA. La

mezcla se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después se extrae con diclorometano. Después de secar en sulfato de sodio y concentrar, el residuo se purifica en una columna de sílice con 80/20 de heptano/acetato de etilo para obtener 250 mg de producto después de secar al vacío (sólido blanco, rendimiento cuantitativo).

TLC: Fr = 0.45 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.0 (t, 3H, CH_3CH_2); 2.08 y 2.65 (2m, 2H, CH_2); 2.97 (s, 3H, NMe); 6.94 (m, 2 H_{Ar}); 7.91 y 7.98 (AB, 2 H_{Ar}); 8.1 (s, 1 H_{Ar}).



EJEMPLO 175

1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroximetil-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidina-2,5-diona

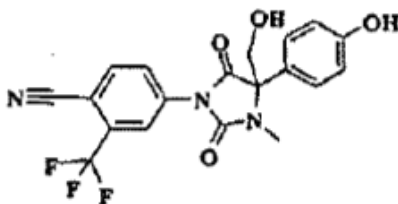
Se disuelven 0.44 g de 1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidina-2,5-diona en 5 mL de diclorometano a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Se agrega 1 mL de complejo de trifluoruro de boro/sulfuro de dimetilo y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de la extracción con diclorometano, luego el secado en sulfato de sodio y la concentración, la mezcla se purifica en una columna de sílice con 100/0 y después 85/5 de diclorometano/acetato de etilo para obtener 300 mg de producto en forma de un sólido blanco cristalino después de secar al vacío (Rend.= 78%); P.f.= 215.6 °C.

TLC: Fr = 0.3 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 2.92 (s, 3H, NMe); 4.12 y 4.49 (2d, 2H, CH_2O); 6.87 (d, 2 H_{Ar}); 7.20 (d, 2 H_{Ar}); 7.42 (d, 1 H_{Ar}); 7.64 (d, 1 H_{Ar}); 7.70 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 2.64 min; 379^- (M - H) $^-$; 381^+

(MH)⁺ y 422⁺ (MH + CH₃CN)⁺



EJEMPLO 176

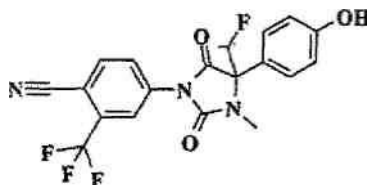
5 4-[2,5-dioxo-4-hidroximetil-4-(4-hidroxifenil)-3-
metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 300 mg de 4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-
 3-metil-4-[(2-propenilo)metil]imidazolidin-1-il-2-
 10 trifluorometilbenzonitrilo en 5 mL de diclorometano, en
 atmósfera de argón. Se agrega 1 mL de complejo de
 trifluoruro de boro/sulfuro de dimetilo y la mezcla se
 agita durante 18 horas a TA, después se trata con una
 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.
 Después de la extracción con diclorometano, el lavado
 15 con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y
 el secado en sulfato de sodio, el producto se purifica
 por cromatografía en sílice eluyendo con diclorometano
 y después una mezcla 95/5 de diclorometano/acetato de
 etilo. Se obtienen 230 mg del producto esperado
 20 cristalizado en éter isopropílico (Rend.= 75%).

TLC: Fr = 0.2 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (MeOD): δ 2.97 (s, 3H, NMe); 4.13 y 4.52 (2d,
 2H, CH₂O); 6.87 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}); 8.09 (m, 2
 H_{Ar}); 8.20 (s, 1 H_{Ar}).

25 LC/MS Gradiente 1: Rt: 2.76 min; 404⁻ (M - H)⁻



30

EJEMPLO 177

4-[2,5-dioxo-4-fluorometil-4-(4-hidroxifenil)-3-
metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

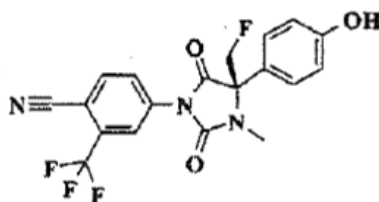
Se agregan 1.81 mL de complejo de trifluoruro de
 35 boro/sulfuro de dimetilo a una solución de 807 mg de 4-

[4-fluorometil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 17 mL de diclorometano. Después de 24 horas en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se trata con una
 5 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con diclorometano, se seca en sulfato de sodio y el solvente se evapora. El residuo se purifica en una columna de sílice con 100/0 a 60/40 de heptano/acetato de etilo para obtener 604 mg de producto (polvo beige,
 10 Rend.= 86% para las 2 etapas).

TLC: Fr = 0.32 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 3.02 (s, 3H, NMe); 5.13 y 5.38 (2dd, J = 45 y 13 Hz, 2H, CH_2F); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.24 (d, 2 H_{Ar}); 8.07 y 8.12 (AB, 2 H_{Ar}); 8.19 (s, 1 H_{Ar}).

15 LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.64 min; 406^- (M - H) $^-$



20

EJEMPLO 177-1

(S)-4-[4-fluorometil-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

25 Los dos enantiómeros de 4-[4-fluorometil-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo se separan por cromatografía de una muestra de 3 g de mezcla racémica en Chiralpak AD mientras se eluyen con una mezcla 80/10/10 de
 30 heptano/etanol/metanol. El enantiómero (S) se eluye en primer lugar y se obtienen 1.3 g de compuesto 96% puro como un sólido amorfo, ligeramente amarillo.

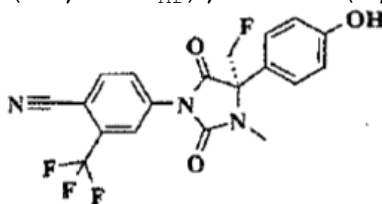
$[\alpha]_{\text{D}} = +26.1^\circ$ (c = 1%, CHCl_3).

TLC: Fr = 0.30 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

35 HPLC (columna Chiralpak AD 10 μm , de 250 x 4.6 mm, heptano/etanol/metanol 80/10/10, velocidad de flujo 1 ml/min): Rt: 13.68 min.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 3.02 (s, 3H, NMe); 5.13 y 5.38 (2dd, J = 45 y 13 Hz, 2H, CH_2F); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.24 (d, 2

H_{Ar}); 8.07 y 8.12 (AB, 2 H_{Ar}); 8.19 (s, 1 H_{Ar}).



5

EJEMPLO 177-2

(R)-4-[4-fluorometil-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

10 Usando las condiciones de separación de 177-1 El enantiómero (R) se eluye en segundo lugar y se obtienen 0.99 g de compuesto 99% puro como un sólido amorfo, blanco.

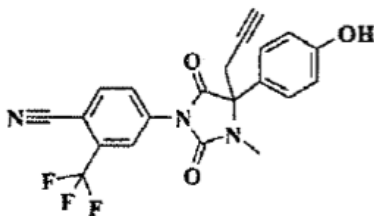
$[\alpha]_D = -27.6^\circ$ (c = 1%, CHCl₃).

15 TLC: Fr = 0.30 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

HPLC (columna Chiralpak AD 10 μm, de 250 x 4.6 mm, heptano/etanol/metanol 80/10/10, velocidad de flujo 1 ml/min): Rt: 18.31 min.

¹H-NMR (MeOD): δ 3.02 (s, 3H, NMe); 5.13 y 5.38 (2dd, J = 45 y 13 Hz, 2H, CH₂F); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.24 (d, 2 H_{Ar}); 8.07 y 8.12 (AB, 2 H_{Ar}); 8.19 (s, 1 H_{Ar}).

25



EJEMPLO 177-3

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-4-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

30 Se agregan 1.3 mL de complejo de trifluoruro de boro/sulfuro de dimetilo a una solución de 284 mg de 4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-4-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-

35 trifluorometilbenzonitrilo en 7.5 mL de diclorometano. Después de 19 horas en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se trata con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con diclorometano, se seca en sulfato de sodio y el solvente se evapora. El

residuo se purifica en una columna de sílice con 100/0 a 80/20 de heptano/acetato de etilo para obtener 200 mg de producto como una espuma sólida blanca (Rend.= 72%); P.f. = 122 °C.

5 TLC: Fr = 0.24 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.08 (s, 1H, $\equiv\text{CH}$); 2.92 y 3.42 (2d, 2H, CH_2); 2.95 (s, 3H, NMe); 5.10 (s, 1H, OH); 6.83 (d, 2 H_{Ar}); 7.12 (d, 2 H_{Ar}); 7.86 (AB, 2 H_{Ar}); 8.03 (s, 1 H_{Ar}).

10 LC/MS Gradiente 1: Rt: 6.95 min; 412^- (M - H) $^-$

EJEMPLOS 178 a 184

El procedimiento del Ejemplo 177 se usa para preparar los productos siguientes a partir de los correspondientes derivados metoxilados:

15 EJEMPLO 178

4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(2-fluoro-4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend.= 83%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): δ 1.99 (s, 3H, Me); 2.68 (s, 3H, NMe); 6.62 (d, 1 H_{Ar}); 6.71 (d, 1 H_{Ar}); 7.46 (t, 1 H_{Ar}); 8.02 (d, 1 H_{Ar}); 8.14 (s, 1 H_{Ar}); 8.35 (d, 1 H_{Ar}); 10.35 (s, 1H, OH).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.70 min; 406^- (M - H) $^-$

EJEMPLO 179

25 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-4-trifluorometilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend.= 77%

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 3.00 (s, 1H, NMe); 6.95 (d, 2 H_{Ar}); 7.42 (d, 2 H_{Ar}); 8.07 (d, 2 H_{Ar}); 8.17 (m, 2 H_{Ar}).

30 LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.60 min; 442^- (M - H) $^-$

EJEMPLO 180

4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-2-metilfenil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend.= 79%

35 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.98 (s, 3H, Me); 2.12 (s, 3H, PhMe); 2.74 (s, 3H, NMe); 6.71 (s, 1 H_{Ar}); 6.75 (d, 1 H_{Ar}); 7.44 (d, 1 H_{Ar}); 8.14 (m, 2 H_{Ar}); 8.23 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.16 min; 402^- (M - H) $^-$

EJEMPLO 181

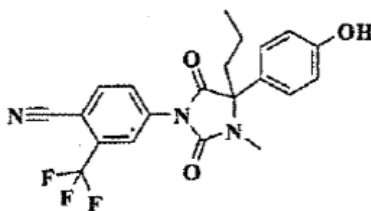
4-[2',3'-dihidro-2,5-dioxo-5'-hidroxi-3-metilespiro
(imidazolidin-4,1'(1H)inden)-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo Rend.= 70%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.45 y 2.72 (2m, 2H, CH₂Ph); 2.9 (s, 3H, NMe); 3.14 y 3.27 (2m, 2H, CH₂N); 6.77 (d, 1 H_{Ar}); 6.82 (s, 1 H_{Ar}); 6.95 (d, 1 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.05 (d, 1 H_{Ar}); 8.2 (s, 1H).

EJEMPLO 182

4-[4-butil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-
metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo
 rendimiento cuantitativo

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.98 (t, 3H, CH₃CH₂); 1.35 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂); 2.07 y 2.65 (2m, 2H, CH₂C); 2.9 (s, 3H, NMe); 6.88 (AB, 2 H_{Ar}); 7.2 (AB, 2 H_{Ar}); 7.9 (d, 1 H_{Ar}); 8.0 (d, 1 H_{Ar}); 8.2 (s, 1 H_{Ar}).



EJEMPLO 182-1

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-4-
propilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo
 Rend.= 88%

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 1.00 (t, 3H, Me); 1.25 (m, 2H, CH₂); 2.15 y 2.4 (2m, 2H, CH₂); 2.75 (s, 3H, NMe); 6.82 (d, 2 H_{Ar}); 7.27 (d, 2 H_{Ar}); 8.05 (dd, 1 H_{Ar}); 8.2 (d, 1 H_{Ar}); 8.3 (d, 1 H_{Ar}); 9.7 (s, 1H, OH).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.3 min; 416⁻ (M - H)⁻; 835⁻ (2M - H)⁻

EJEMPLO 183

4-[2,5-dioxo-4-etil-4-(4-hidroxifenil)-3-
metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo
 Rend.= 97%

¹H-NMR (MeOD): δ 0.98 (t, 3H, CH₃CH₂); 2.24 y 2.64 (2 m, 2H, CH₃CH₂); 2.87 (s, 3H, NMe); 6.87 (d, 2 H_{Ar}); 7.25 (d, 2 H_{Ar}); 8.10 (m, 2 H_{Ar}); 8.17 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.17 min; 402^- (M - H) $^-$

EJEMPLO 184

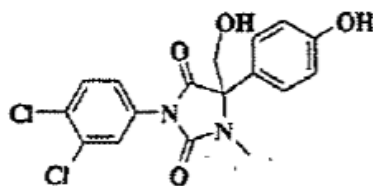
1-(3,4-diclorofenil)-4-fluorometil-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidina-2,5-diona Rendimiento

5 cuantitativo; P.f. = 167.2 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 3.0 (s, 3H, NMe); 5.1 y 5.33 (2dd, J = 46 y 10 Hz, 2H, CH_2F); 6.89 (d, 2 H_{Ar}); 7.41 (d, 2 H_{Ar}); 7.21 (d, 1 H_{Ar}); 7.65 (m, 2 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: = 4.50 min; $383/385^+$ (MH) $^+$

10



15

EJEMPLO 190

1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroximetil-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidina-2,5-diona

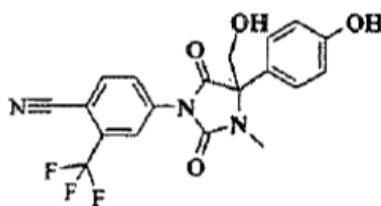
Se disuelven 27 mg de carbonato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroximetil-3-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo en 1 mL de una mezcla (50/50) de ácido trifluoroacético/diclorometano. La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, después se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. La mezcla se seca en sulfato de magnesio, después se concentra y se purifica en una columna de sílice con acetato de etilo/heptano 40/60 para obtener 19 mg de producto (Rend. = 90%).

30 TLC: Fr = 0.17 (60/40 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 2.85 (s, 3H, NMe); 3.9 y 4.4 (2d, J = 10 Hz, 2H, CH_2OH); 6.75 y 7.0 (AB, 4 H_{Ar}); 7.3 (m, 1 H_{Ar}); 7.4 (d, 1 H_{Ar}); 7.59 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.24 min; $379/381^-$ (M - H) $^-$

35



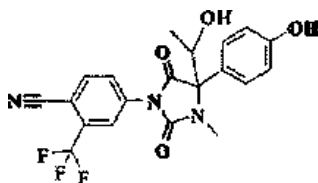
EJEMPLO 1914-[2,5-dioxo-4-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

5 Se usa el método de acuerdo con el ejemplo 190, partiendo de carbonato de 4-[1-(4-ciano-3-trifluorofenil)-2,5-dioxo-4-hidroxi-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletano, rendimiento cuantitativo.

10 ¹H-NMR (MeOD): δ 2.85 (s, 3H, NMe); 4.0 y 4.4 (2d, J = 10 Hz, 2H, CH₂OH); 6.75 y 7.1 (AB, 4 H_{Ar}); 7.9-8.1 (m, 3 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.29 min: sin ionización

15

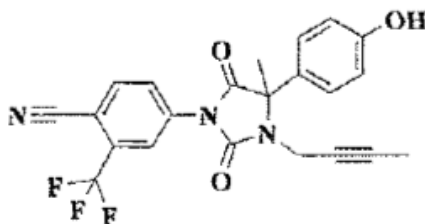
EJEMPLO 1924-[2,5-dioxo-4-(1-hidroxietil)-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

20 Se usa el método de acuerdo con el ejemplo 190, partiendo de carbonato de 4-[1-(4-ciano-3-trifluorofenil)-2,5-dioxo-4-(1-hidroxietil)-3-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletano.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): Mezcla de diastereoisómeros. δ 1.38 y 1.42 (2d 4/6, 3H, CH₃CH); 3.03 y 3.21 (2s 6/4, 3H, NMe); 4.91 y 4.97 (2m, 1H, CHOH); 5.15 y 5.19 (2s: 6/4, 1H, OH); 6.93 y 6.98 (2d 6/4, 2 H_{Ar}); 7.27 y 7.32 (2d 6/4, 2 H_{Ar}); 7.85 (m, 2 H_{Ar}); 8.10 y 8.13 (2s 4/6, 1 H_{Ar}).

30

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.39 min; 474⁻ (M - CH₃CHOH)⁻

35 EJEMPLO 220

4-[3-(2-butilil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 154 mg de carbonato de 4-[3-(2-butilil)-1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-4-

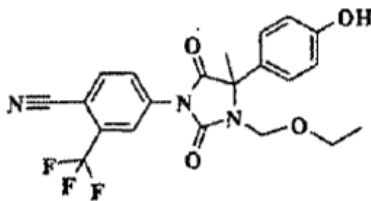
5 metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo en 25 mL de una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano (50/50). La mezcla se agita durante toda la noche a TA después se concentra y se seca al vacío. Se obtienen 142 mg de producto que se purifica en una columna de sílice con 70/30 y después 60/40 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 62 mg del producto esperado (sólido blanco; Rend. = 56%); P.f. = 172 °C.

TLC: Fr = 0.35 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.78 (t, 3H, MeC≡); 2.08 (s, 3H, Me); 3,45 y 3.70 (2dq, 2H, J = 14 y 5 Hz, CH₂N); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar}); 8.18 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.70 min; 426⁻ (M - H)⁻

20



25

EJEMPLO 221

4-[3-(etoximetil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 93 mg de carbonato de 4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-(etoximetil)-4-

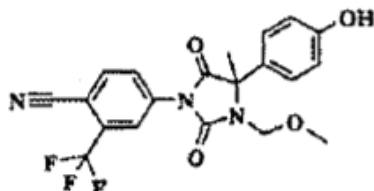
30 metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo en 4 mL de una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano (50/50). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente, después

35 se concentra y se seca al vacío. Se obtienen 84 mg de producto que se purifica en una columna de sílice con 70/30 y después 60/40 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 10 mg del producto esperado (sólido blanco; Rend. = 9%); P.f. = 143 °C.

TLC: Fr = 0.25 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.15 (t, 3H, CH_2CH_3); 2.02 (s, 3H, Me); 3.60 (q, 2H, CH_2CH_3); 4.43 y 5.15 (2d, $J = 12.7$ Hz, 2H, NCH_2O); 6.86 (d, 2 H_{Ar}); 7.47 (d, 2 H_{Ar}); 8.11 (m, 2 H_{Ar}); 8.22 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.73 min; 432^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$



EJEMPLO 222

4-[4-(4-hidroxifenil)-3-metoximetil-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

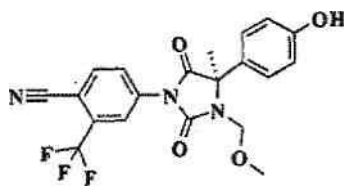
Se introducen 662 mg de carbonato de 4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-(metoximetil)-4-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo y 8 mL de diclorometano en un matraz. Después se agregan lentamente 4 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita durante 2.5 horas a temperatura ambiente, después se neutraliza con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con diclorometano, se seca en sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 605 mg de producto que se purifica en una columna de sílice con heptano/acetato de etilo 70/30. El producto se toma en éter isopropílico para producir una espuma blanca amorfa (Rend.= 75%).

El producto se puede cristalizar de una mezcla de heptano/acetato de etilo; P.f. = 154.1 °C.

TLC: Fr = 0.30 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.03 (s, 3H, Me); 3.43 (s, 3H, OMe); 4.43 y 5.14 (2d, $J = 12$ Hz, 2H, NCH_2O); 5.28 (sl, 1H, OH); 6.88 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}); 7.93 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dl, 1 H_{Ar}); 8.16 (sl, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 1.21 min; 444^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$



EJEMPLO 222-1

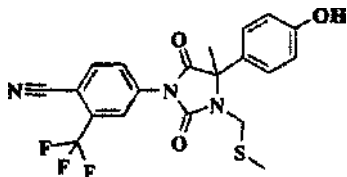
(R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-metoximetil-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se aplica el método del ejemplo 222 a 1.9 g de carbonato de (R)-4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-3-metoximetil-4-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo para producir 1 g de producto como un sólido blanco (Rend.= 75%); P.f. = 97 °C.

$[\alpha]_D = -5.2^\circ$ (c = 1%, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.03 (s, 3H, Me); 3.43 (s, 3H, OMe); 4.42 y 5.14 (2d, 2H, NCH_2O); 5.45 (sl, 1H, OH); 6.88 (d, 2 H_{Ar}); 7.21 (d, 2 H_{Ar}); 7.93 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dl, 1 H_{Ar}); 8.17 (sl, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt; 5.0 min; 418^- (M - H) $^-$



EJEMPLO 222-2

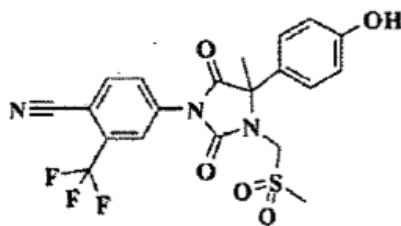
4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-metiltioimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 50 g de carbonato de 4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-4-metil-3-[(metiltio)metil]imidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo en 1 mL de diclorometano y se agrega, a 0 °C, 1 mL de una mezcla 50/50 de ácido clorhídrico 2 N y acetato de etilo. La mezcla se agita durante toda la noche a esa temperatura, después se agregan 3 mL de tolueno y los solventes se eliminan al vacío. El residuo se diluye en una mezcla de acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrae con acetato de etilo. La solución se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora

para dar un sólido que se cristaliza en una mezcla de heptano y diclorometano dando 38 mg de producto (Rend.= 93%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.10 (s, 3H, Me); 3.22 (s, 3H, SMe);
 5 3.91 y 4.81 (2d, 2H, NCH₂S); 5.45 (sl, 1H, OH); 6.80 (d, 2 H_{Ar}); 7.11 (d, 2 H_{Ar}); 7.84 (d, 1 H_{Ar}) ; 7.93 (dl, 1 H_{Ar}); 8.08 (sl, 1 H_{Ar}).

10



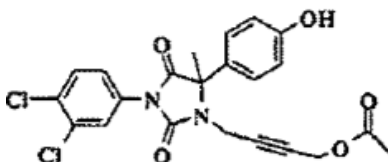
EJEMPLO 222-3

15 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-[(metilsulfonil)

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

Se usa el procedimiento del ejemplo 222 comenzando con 15 mg de carbonato de 4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-4-metil-3-[(metilsulfonil)metil]imidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo para proporcionar 15 mg de producto después de la cristalización en diclorometano/heptano (rendimiento cuantitativo).

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.10 (s, 3H, Me); 2.71 (s, 3H, SO₂Me); 3.92 y 4.79 (2d, 2H, NCH₂SO₂); 5.45 (sl, 1H, OH); 6.80 (d, 2 H_{Ar}); 6.9 (m, 2 H_{Ar}); 7.2 (m, 1 H_{Ar}); 7.95 to 8.05 (m, 2 H_{Ar}); 8.15 (sl, 1 H_{Ar}).



30

EJEMPLO 223

Acetato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)2,5-dioxo-4-metil-4-[4-hidroxifenil)imidazolidin-3-il]-2-butinilo

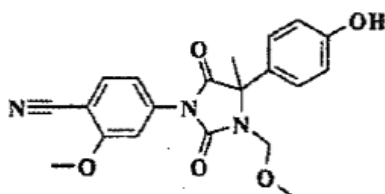
Se disuelve 1 g de carbonato de 4-[3-(4-acetoxi-2-butinil)-1-(3,4-diclorofenil)-2,5-dioxo-4-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo (el

35

producto del ejemplo 193) en 2.5 mL de una mezcla 50/50 de ácido trifluoroacético/diclorometano. La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y después se evapora al vacío. Se obtienen 0.77 g de un sólido blanco (Rend. = 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.05 (s, 3H, Me); 2.1 (s, 3H, COMe); 3.8 y 4.49 (2dt, 2H, NCH_2); 4.1 (sl, 2H, CH_2OCO); 5.9 (s, 1H, OH); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.2 (d, 2 H_{Ar}); 7.4 (dd, 1 H_{Ar}); 7.52 (d, 1 H_{Ar}); 7.7 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.84 min; $459/461^+$ (MH) $^+$



EJEMPLO 223-1

4-[4-(4-hidroxifenil)-3-metoximetil-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo

Se disuelven 5.95 g de carbonato de 4-[1-(4-ciano-3-metoxifenil)-2,5-dioxo-3-metoximetil-4-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo en 76 mL de diclorometano. La solución se enfría en un baño de hielo y se agregan gota a gota 38 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita durante 3 horas en un baño de hielo y después se vierte en una solución acuosa de bicarbonato de sodio helada. El producto se extrae con diclorometano, la solución se seca en sulfato de magnesio y después se evapora hasta sequedad. El producto se purifica en una columna de sílice con 80/20 y después 60/40 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 4.18 g del producto esperado (sólido blanco; Rend. = 89%); P.f. = 141 °C.

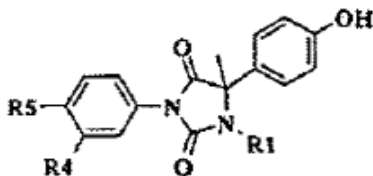
TLC: Fr = 0.22 (60/40 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.02 (s, 3H, Me); 3.42 (s, 3H, CH_2OMe); 3.98 (s, 3H, PhOMe); 4.42 y 5.18 (2d, 2H, $\text{J} = 11$ Hz, NCH_2O); 5.6 (sl, 1H, OH); 6.85 (d, 2 H_{Ar}); 7.2 (d, 2 H_{Ar}); 7.28 (d, 2 H_{Ar}); 7.65 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.6 min; 380^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$; 761^- ($2\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLOS 224 a 241

Usando el procedimiento del ejemplo 223, partiendo del derivado de carbonato de 1,1-dimetiletilo correspondiente, se preparan los productos siguientes:

EJEMPLO 224

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

P.f. = 165 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (1, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); 1.97 (s, 3H, Me); 3.15 y 3.60 (2dq, $J = 7$ y 14 Hz, 2H, CH_2CH_2); 6.89 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar}); 8.18 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.62 min; 402^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO 225

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-propilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo;

P.f. = 125 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.90 (t, 3H, CH_2CH_3); 1.53 a 1.78 (m, 2H, CH_2CH_3); 2.98 y 3.48 (2m, 2H, CH_2N); 6.89 (d, 2 H_{Ar}); 7.21 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar}); 8.18 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.06 min; 416^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO 226

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

P.f. = 157 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.98 (s, 3H, Me); 3.29 y 3.72 (2m, 2H, CH_2F); 4.45-4.79 (3m, 2H, NCH_2); 6.90 (dd, 2 H_{Ar}); 7.20 (dd, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar}); 8.18 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.59 min; 420^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO 227

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-

[(metoxycarbonil)metil]-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.94 (s, 3H, Me); 3.57 y 4.40 (2d, J = 20 Hz, 2H, NCH_2CO); 3.79 (s, 3H, OMe); 6.89 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar}); 8.18 (d, 1 H_{Ar}).

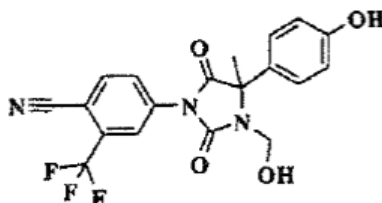
LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.56 min; 446^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO 228

4-[3-acetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 2.21 (s, 3H, Me); 2.66 (s, 3H, COMe); 6.87 (d, 2 H_{Ar}); 7.33 (d, 2 H_{Ar}); 8.07 y 8.20 (AB, 2 H_{Ar}); 8.23 (s, 1 H_{Ar}).

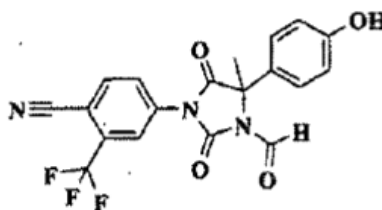
LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.69 min; 331^- ($\text{M} - \text{MeCONCO} - \text{H}$) $^-$



EJEMPLO 228-1

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.92 (s, 3H, Me); 5.2 y 6.02 (2d, 2H, CH_2O); 6.82 (d, 2 H_{Ar}); 7.14 (d, 2 H_{Ar}); 7.88 (d, 1 H_{Ar}); 7.92 (dd, 1 H_{Ar}); 8.03 (d, 1 H_{Ar}).



EJEMPLO 228-2

4-[2,5-dioxo-3-formil-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.12 (s, 3H, Me); 3.42 (s, 1H, OH); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.2 (d, 2 H_{Ar}); 7.86 (dd, 1 H_{Ar}); 7.91 (d, 1 H_{Ar}); 7.99 (d, 1 H_{Ar}); 9.22 (s, 1H, CHO).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 2.9 min; 402^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$; 805^- ($2\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO 229

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-(metoxicarbonil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 2.11 (s, 3H, Me); 3.70 (s, 3H, OMe); 6.79 (d, 2 H_{Ar}); 7.32 (d, 2 H_{Ar}); 8.07 (d, 1 H_{Ar}); 8.18 (s, 1 H_{Ar}); 8.38 (d, 1 H_{Ar}); 9.68 (s, 1H, OH).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.26 min; 331⁻ (M - MeOCONCO - H)⁻

EJEMPLO 230

4-[2,5-dioxo-3-(etoxicarbonil)-4-(-4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ 1.08 (t, 3H, CH₂CH₃); 2.11 (s, 3H, Me); 4.12 (q, 2H, CH₂CH₃); 6.79 (d, 2 H_{Ar}); 7.32 (d, 2 H_{Ar}); 8.07 (d, 1 H_{Ar}); 8.18 (s, 1 H_{Ar}); 8.38 (d, 1 H_{Ar}); 9.68 (s, 1H, OH).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.37 min; 331⁻ (M - EtOCONCO - H)⁻

EJEMPLO 231

4-[3-[(aminocarbonil)metil]-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

¹H-NMR (acetona D₆): δ 2.78 (s, 3H, Me); 3.54 y 4.28 (2d, J = 16.7 Hz, 2H, NCH₂); 6.5 y 6.97 (2s, 2H, CONH₂); 6.92 (d, 2 H_{Ar}); 7.36 (d, 2 H_{Ar}); 8.21 (m, 2 H_{Ar}); 8.33 (s, 1 H_{Ar}); 8.62 (s, 1H, OH).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 1.24 min; 431⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 232

4-[3-(2-aminoetil)-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

¹H-NMR (CDCl₃) + 2 gotas de piridina D₅): δ 1.96 (s, 3H, Me); 2.91 (s, 2H, NH₂); 3.15 y 4.02 (2m, 2H, NCH₂); 3.57 (m, 2H, CH₂NH₂); 6.85 (AB, 2 H_{Ar}); 7.07 (AB, 2 H_{Ar}); 8.2 (dd, 1 H_{Ar}); 7.91 (dd, 1 H_{Ar}); 8.05 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 0.88 min; 417⁻ (M - H)⁻; 419⁺ (MH)⁺

EJEMPLO 233

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-oxobutil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.12 (t, 3H, CH₂CH₃); 1.89 (s, 3H,

Me); 2,40 (m, 2H, CH₂CH₃); 3.69 y 4.46 (2d, J = 20 Hz, 2H, NCH₂); 5.29 (s, 1H); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.25 (d, 2 H_{Ar}); 7.91 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar}); 8.18 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 1.21 min; 444⁻ (M - H)⁻

5 EJEMPLO 234

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-[2-(metoxicarbonil)etil]-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

¹H-NMR (MeOD): δ 1.96 (s, 3H, Me); 2,52 to 2.70 (m, 2H, CH₂CO); 3,48 y 3.68 (2m, 2H, CH₂N); 3.62 (s, 3H, OMe); 6.87 (d, 2 H_{Ar}); 7.28 (d, 2 H_{Ar}); 8.10 (m, 2 H_{Ar}); 8.22 (s, 1 H_{Ar}).

EJEMPLO 235

15 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-oxopropil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.88 (s, 3H, Me); 2.21 (s, 3H, MeCO); 3.70 y 4.48 (2d, 2H, J = 20 Hz, NCH₂CO); 6.89 (d, 2 H_{Ar}); 7.24 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar}); 8.18 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.32 min; 430⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 236

25 4-[2,5-dioxo-3-[2-(etoxicarbonil)etil]-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.26 (t, 3H, CH₂CH₃); 1.96 (s, 3H, Me); 2.68 (m, 2H, CH₂CO); 3,44 to 3.74 (2m, 2H, NCH₂); 4.12 (q, 2H, OCH₂); 6.89 (d, 2 H_{Ar}); 7.21 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar}); 8.18 (d, 1 H_{Ar}).

30 LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.50 min; 474⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 237

4-[3-(cianometil)-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.11 (s, 3H, Me); 3.87 y 4.60 (2d, 2H, J = 20 Hz, CH₂N); 5.38 (s, 1H, OH); 6.84 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}); 8.0 (m, 2 H_{Ar}); 8.14 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.34 min; 413⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 238

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-[2-

metoxietoxi)metil]-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.05 (s, 3H, Me); 3.39 (s, 3H, MeO); 3,55 (t, 2H, CH₂O); 3.74 y 3.82 (2m, 2H, CH₂O); 4.50 y
5 5.27 (2d, 2H, J = 13.3 Hz, NCH₂O); 6.89 (d, 2 H_{Ar}); 7.21 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar}); 8.17 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.45 min; sin ionización

EJEMPLO 239

10 4-[2,5-dioxo-3-(2-hidroxietil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.98 (s, 3H, Me); 3.30 y 3.60 (2m, 2H, CH₂N); 3.82 (m, 2H, CH₂O); 5.20 (s, 1H, OH); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.23 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 8.02 (dd, 1 H_{Ar});
15 8.17 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.02 min; 418⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 240

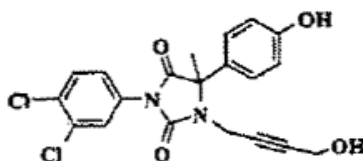
20 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.70 min; 412⁻ (M - H)⁻

EJEMPLO 241

1-(3,4-diclorofenil)-3-(2-fluoroetil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidina-2,5-diona

25 LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.70 min; 514/516⁺ (MH + H₂O)⁺



30

EJEMPLO 242

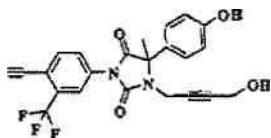
1-(3,4-diclorofenil)-3-(4-hidroxietil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidina-2,5-diona

Se disuelven 500 mg de acetato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidin-3-il]-2-butinilo (el producto del ejemplo 223) en 10 mL de la mezcla de etanol 2 N/HCl (70/30). La mezcla se agita a reflujo durante 3 horas y después se concentra y se seca al vacío. Se obtienen

400 mg de un sólido blanco (Rend. = 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.0 (s, 3H, Me); 3.82 y 4.4 (2d, 2H, J = 20 Hz, NCH_2); 4.2 (s, 2H, CH_2OH); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.2 (d, 2 H_{Ar}); 7.4 (d, 1 H_{Ar}); 7.52 (d, 1 H_{Ar}); 7.68 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.4 min; 417/419⁻ (M - H)⁻

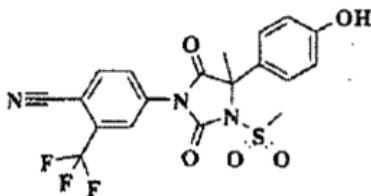


EJEMPLO 243

4-[2,5-dioxo-3-(4-hidroxi-2-butinil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metilimidazolidinil-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

El producto se prepara por el procedimiento del ejemplo 242, comenzando con carbonato de 4-[3-(4-acetoxi-2-butinil)-1-(4-ciano-3-trifluorometilfenilo)-2,5-dioxo-4-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo (el producto del ejemplo 218).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.32 min; 442⁻ (M - H)⁻



EXAMPLE 243-1

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(metilsulfonil)

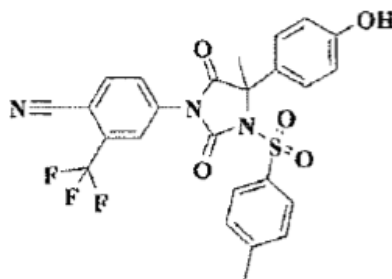
imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se agitan 236 mg de carbonato de 4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-4-metil-3-(metilsulfonil)imidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo crudo durante 30 min en una mezcla de 2 mL de diclorometano y 1 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se vierte en una solución acuosa de bicarbonato de sodio y el producto se extrae con acetato de etilo. La solución se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora para dar 120 mg de producto. Se obtienen 55 mg

de producto puro por cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/acetato de etilo 97/3) (Rend.= 39% para los 2 pasos).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.30 (s, 3H, Me); 3.30 (s, 3H, SO_2Me);
 6.93 (d, 2 H_{Ar}); 7.35 (d, 2 H_{Ar}); 7.98 (AB, 2 H_{Ar});
 8.11 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.76 min; 905^- ($2\text{M} - \text{H}$) $^-$; 331^-



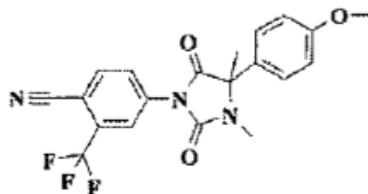
EJEMPLO 243-2

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonil]imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se aplica el procedimiento del ejemplo 243-1 con carbonato de 4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-2,5-dioxo-4-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonil]imidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo para producir 174 mg de producto crudo. Se obtienen 75 mg de producto puro por cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/acetato de etilo 97/3) en forma de un sólido blanco (Rend.= 46% para los 2 pasos).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.28 (s, 3H, Me); 2.37 (s, 3H, PhMe);
 5.00 (sl, 1 H, OH); 6.80 (d, 2 H_{Ar}); 7.18 (d, 2 H_{Ar});
 7.20 (d, 2 H_{Ar}); 7.57 (d, 2 H_{Ar}); 7.82 (AB, 2 H_{Ar}); 7.94
 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.27 min; 530^+ (MH) $^+$; 331^-



EJEMPLO 340

4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 1.2 g de 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-

trifluorometilbenzonitrilo en 30 ml de DMF. Se agregan 637 mg de carbonato de potasio a temperatura ambiente.

- 5 Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, se agrega 0.45 mL de yoduro de metilo. Después de 2.5 horas a TA, la mezcla se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se somete a extracción con acetato de etilo, la fase
10 orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, después se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El aceite amarillo obtenido se toma varias veces con éter isopropílico y se evapora hasta que comienza la cristalización. Después de una
15 noche en el refrigerador, el sólido se filtra, se enjuaga varias veces con éter isopropílico y se seca al vacío para obtener 989 mg de cristales blancos (Rend. = 80%); P.f. = 117 °C.

TLC: Fr = 0.40 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

- 20 ¹H-NMR (MeOD): δ 1.9 (s, 3H, Me); 2.85 (s, 3H, NMe); 3.8 (s, 3H, OMe); 7.0 (d, 2 H_{Ar}); 7.31 (d, 2 H_{Ar}); 8.02 y 8.08 (AB, 2 H_{Ar}); 8.2 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.57 min; 445⁺ (MH + CH₃CN)⁺

EJEMPLO 341

- 25 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-etoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Usando el procedimiento del ejemplo 340, partiendo de 1.2 g de 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-

- 30 trifluorometilbenzonitrilo con yoduro de etilo, se obtienen 874 mg de producto (Rend.= 68%); P.f.= 131.4 °C.

- ¹H-NMR (MeOD): δ 1.4 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂); 1.95 (s, 3H, Me); 2.9 (s, 3H, NMe); 4.08 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₃CH₂); 7.0 (d, 2 H_{Ar}); 7.35 (d, 2 H_{Ar}); 8.05 y 8.1 (AB, 2 H_{Ar}); 8.2 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.86 min; 459⁺ (MH + CH₃CN)⁺

EJEMPLO 342

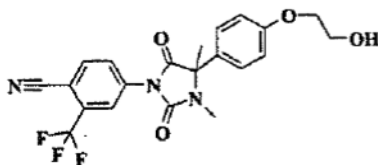
4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-[4-(1-

metiletoxi)fenil]imidazolidin-1-il]-2-
trifluorometilbenzonitrilo

Usando el procedimiento del ejemplo 341, partiendo de 1.2 g de 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo y yoduro de isopropilo, se obtienen 1.12 g de producto (Rend.= 84%); P.f.= 113.9 °C.

¹H-NMR (MeOD): δ 1.8 (d, J = 7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH); 1.92 (s, 3H, Me); 2.9 (s, 3H, NMe); 4.63 (m, 1H, (CH₃)₂CH); 7.0 (d, 2 H_{Ar}); 7.3 (d, 2 H_{Ar}); 8.05 y 8.1 (AB, 2 H_{Ar}); 8.2 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 8.73 min; 473⁺ (MH + CH₃CN)⁺



EJEMPLO 343

3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-[4-(2-
hidroxietoxi)fenil]imidazolidin-1-il)-2-
trifluorometilbenzonitrilo

Etapas 1

Se disuelven 778 mg de 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 20 mL de DMF. Se agregan 414 mg de carbonato de potasio a temperatura ambiente. Después de 15 minutos de agitación, se agregan 2.35 mL de (2-bromoetoxi)terbutildimetilsilano, después la mezcla se calienta durante 36 horas a 40 °C. La mezcla se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, después se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 2.77 g de un aceite amarillo pálido del derivado sililado (rendimiento cuantitativo) que se usan directamente en la etapa siguiente.

TLC: Fr = 0.33 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

Etapa 2:

Se agregan 6 mL de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF a una solución de 2.77 g de 3,4-dimetil-4-[4-[2-[(dimetil-(2,2-dimetiletil)silil)oxi]etoxi]fenil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo en 20 mL de THF a temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se agregan otros 6 mL de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de un tiempo total de reacción de 3 horas, la mezcla se vierte sobre una solución acuosa saturada de fosfato ácido de potasio, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, después se seca en sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad. El aceite amarillo pálido obtenido (1.94 g) se purifica en una columna de sílice con una mezcla 50/50 y después 40/60 de heptano/acetato de etilo para obtener una espuma amorfa que cristaliza en una mezcla heptano/éter isopropílico. Después de la centrifugación y el secado, se obtienen 722 mg de producto en forma de un polvo blanco (Rend.= 74%); P.f.= 120.2 °C.

TLC: Fr = 0.23 (30/70 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.95 (s, 3H, Me); 2.95 (s, 3H, NMe); 4.0 y 4.1 (2sl, 4H, CH₂O); 7.0 (d, 2 H_{Ar}); 7.3 (d, 2 H_{Ar}); 7.9 (d, 2 H_{Ar}); 8.0 (d, 2 H_{Ar}); 8.18 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.23 min; 477⁻ (M - H + CH₃CN)⁻

Productos intermedios

Los productos usados como intermedios para preparar los compuestos de los ejemplos 1 a 343 se pueden preparar de la manera siguiente:

EJEMPLO A

35

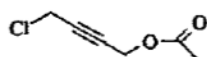
Acetato de 4-hidroxí-2-butinilo

Se lavan 4.75 g de NaH, en aceite al 55%, con THF anhidro en un frasco de Woulff equipado con un agitador magnético. Se agregan 100 mL de THF, después se agregan

gota a gota a 0 °C 20 g de 2-butino-1,4-diol disueltos en 200 mL de THF. Después se agregan gota a gota 10 mL de anhídrido acético mientras se mantiene la temperatura entre 5 y 10 °C. La mezcla se agita durante 5 1 hora a TA y el THF se evapora. El residuo se toma en agua y el producto se extrae con diclorometano. Después de secar en sulfato de magnesio y concentrar, se obtienen 15.47 g de producto en forma de un líquido amarillo. Después de la purificación en una columna de 10 sílice con diclorometano puro y luego diclorometano/acetato de etilo 90/10, se obtienen 7.97 g de producto (Rend. = 27%).

TLC: Fr = 0.4 (90/10 de diclorometano/acetato de etilo).

15 ¹H-NMR (MeOD): 1.7 (s, 1H, OH); 2.1 (s, 3H, Me); 4.35 (s, 2H, CH₂OH); 4.7 (s, 2H, CH₂OCO).



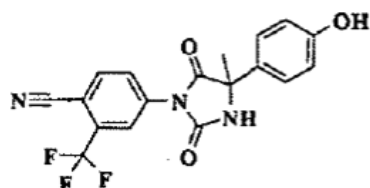
20 EJEMPLO B

Acetato de 4-cloro-2-butinilo

Se introducen 10 g de acetato de 4-hidroxi-2-butinilo y 50 mL de diclorometano en un matraz. Se agregan progresivamente 10.3 mL de 1-cloro-N,N-2-trimetil-1-propenilamina. Después de agitar durante 3 horas a 25 temperatura ambiente el solvente se evapora para obtener 20 g de un aceite amarillo. El producto crudo se purifica en una columna de sílice con diclorometano puro. Se obtienen 10.33 g de producto (Rend. = 94%).

30 TLC: Fr = 0.8 (diclorometano).

Productos intermedios I (R₁ = H)



35

EJEMPLO C

4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-metilimidazolidin-1-

il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

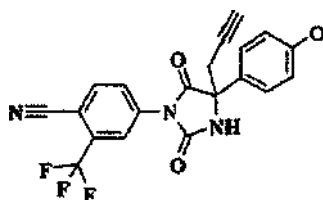
Este producto se prepara como en el ejemplo 5, partiendo de 10.71 g de 2-amino-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo usando isocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo. Se obtienen 16.83 g de producto (Rend. = 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.89 (s, 3H, Me); 6.85 (d, 2 H_{Ar}); 7.42 (d, 2 H_{Ar}); 8.08 (AB, 2 H_{Ar}); 8.19 (s, 1 H_{Ar}).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.96 (s, 3H, Me); 6.09 (s, 1H, NH); 6.91 (d, 2 H_{Ar}); 7.42 (d, 2 H_{Ar}); 7.95 (m, 2 H_{Ar}); 8.11 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.57 min; 374^- (M - H) $^-$

15

EJEMPLO C-1

20 4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-(2-propinil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

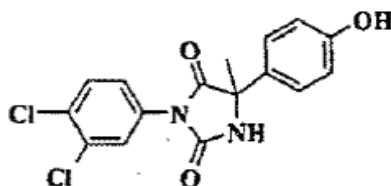
Este producto se prepara como en el ejemplo 5, partiendo de 250 mg de 2-amino-2-(4-hidroxifenil)-4-pentinoato de metilo usando isocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo. Se obtienen 380 mg de producto (Rend. = 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.14 (dd, 1H, $\equiv\text{CH}$); 3.05 a 3.27 (AB, 2H, CH_2); 3.85 (s, 3H, OMe); 6.41 (sl, 1H, NH); 6.99 (d, 2 H_{Ar}); 7.52 (d, 2 H_{Ar}); 7.95 (s, 2 H_{Ar}); 8.08 (s, 1 H_{Ar}).

30

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.56 min; 412^- (M - H) $^-$

35

EJEMPLO D

1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-(3,4-diclorofenil)-4-pentinoato de metilo

metilimidazolidina-2,5-diona

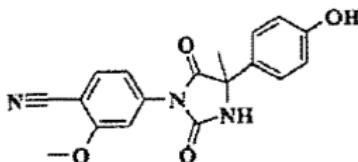
Se usa el procedimiento del ejemplo C con isocianato de 3,4-diclorofenilo partiendo de 10.4 g de 2-amino-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo. Después de someter a

5 cromatografía en sílice y cristalizar en éter isopropílico, se obtienen 19 g de producto, un sólido blanco, (rendimiento cuantitativo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.92 (s, 3H, Me); 6.1 (s, 1H, NH); 6.87 (d, 2 H_{Ar}); 7.35 (dl, 1 H_{Ar}); 7.40 (d, 2 H_{Ar}); 7.53

10 (d, 1 H_{Ar}); 7.62 (dl, 1 H_{Ar});

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.49 min; $349/351^-$ ($\text{M} - \text{H}$) $^-$; 392^+ ($\text{MH} + \text{CH}_3\text{CN}$) $^+$

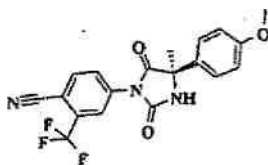
EJEMPLO D-14-[4-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo

20 Se usa el procedimiento del ejemplo C, con isocianato de -4-ciano-3-metoxifenilo partiendo de 2.2 g de 2-amino-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo. Después de la cromatografía en sílice y la evaporación de los solventes se obtienen 3.6 g de producto, un sólido

25 amarillento (Rend. = 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.95 (s, 3H, Me); 3.95 (s, 3H, OMe); 6.07 (s, 1H, NH); 6.88 (d, 2 H_{Ar}); 7.21 (d, 2 H_{Ar}); 7.42 (d, 1 H_{Ar}); 7.53 (d, 1 H_{Ar}); 7.63 (dl, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.24 min; 336^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO E(R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 3.1 g de (R)-2-amino-2-(4-metoxifenil)propionato de metilo en 60 mL de THF en

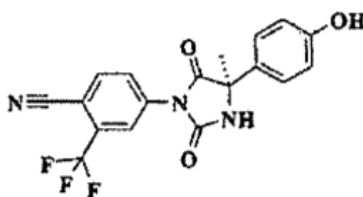
atmósfera de argón. Se agregan 19 mL de una solución 1 M de isocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo en THF. Después de 20 min a temperatura ambiente, se agregan 2 mL de trietilamina y después la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Se permite que la mezcla recupere la TA y se evapora hasta sequedad, y después el residuo se purifica por cromatografía en sílice mientras se eluye con una mezcla (2/1) de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 5.5 g de producto en forma de una resina blanca (Rend. = 92%).

$[\alpha]_D = +26.4^\circ$ ($c = 1\%$, MeOH).

TLC: Fr = 0.1 (2/1 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.96 (s, 3H, Me); 3.85 (s, 3H, OMe); 6.22 (s, 1H, NH); 6.96 (4 2 H_{Ar}); 7.48 (d, 2 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar}); 7.98 (dd, 1 H_{Ar}); 8.12 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.73 min; 388^- ($(\text{M} - \text{H})^-$; 390^+ (MH^+)



EJEMPLO E-1

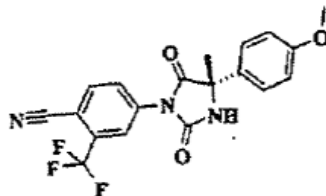
(R)-4-[4-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Se disuelven 5 g de (R)-4-[4-(4-metoxifenil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo en 50 mL de diclorometano. Se agregan 14 mL de complejo de trifluoruro de boro/sulfuro de dimetilo y la mezcla se agita durante toda la noche a TA. Esto se vierte después en una solución acuosa de bicarbonato de sodio y el producto se extrae con diclorometano. Después de secar en sulfato de magnesio y evaporar el solvente, el producto crudo se purifica en una columna de gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo 50/50) para proporcionar 3.5 g de un sólido ligeramente marrón.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): δ 1.79 (s, 3H, Me); 6.80 (d, 2 H_{Ar}); 7.36 (d, 2 H_{Ar}); 8.03 (dd, 1 H_{Ar}); 8.20 (d, 1 H_{Ar}); 8.29 (d, 1 H_{Ar}); 9.36 (s, 1H, NH); 9.58 (s, 1H, OH).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.53 min; 374^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

5



10 EJEMPLO F

(S)-4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

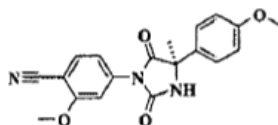
15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo E, partiendo de 540 mg de (S)-2-amino-2-(4-metoxifenil)propionato de metilo, se obtienen 965 mg de producto en forma de un sólido blanco (Rend.= 96%).

$[\alpha]_D = -26.4^\circ$ ($c = 1\%$, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.9 (s, 3H, Me); 3.81 (s, 3H, OMe); 6.99 (d, 2 H_{Ar}); 7.53 (d, 2 H_{Ar}); 8.07 (AB, 2 H_{Ar}); 8.18 (s, 1 H_{Ar}).

20

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.33 min; 388^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$; 431^+ ($\text{MH} + \text{CH}_3\text{CN}$) $^+$



25

EJEMPLO F-1

(R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-metilimidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo

Se agrega lentamente una solución de 1.56 g de 4-amino-2-metoxibenzonitrilo en 22 mL de dioxano (30 min) a una solución de 2.08 g de trifósgeno en 22 mL de tolueno. La mezcla se agita a TA durante 0.25 hora y se calienta a reflujo durante 1.5 horas. Después se enfría a TA, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se diluye con 30 mL de THF y se agregan 2.1 g de (R)-2-amino-2-(4-metoxifenil)propionato de metilo. La mezcla se agita a TA durante 2 horas y se evapora hasta sequedad. Este producto crudo se diluye con 30 mL de dioxano y se le agregan 1.4 mL de trietilamina. La

35

mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora.

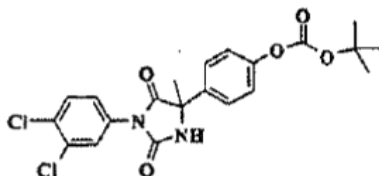
5 El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice mientras se eluye con heptano/acetato de etilo 50/50. Se obtienen 3.4 g de un sólido amarillo (Rend. = 97%).

TLC: Fr = 0.38 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.93 (s, 3H, Me); 3.84 y 3.94 (2s, 6H, 2 OMe); 6.57 (s, 1H, NH); 6.97 (d, 2 H_{Ar}); 7.18 a 7.23 (m, 2 H_{Ar}); 7.48 (d, 2 H_{Ar}); 7.62 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.46 min; 350^- (M - H) $^-$

15

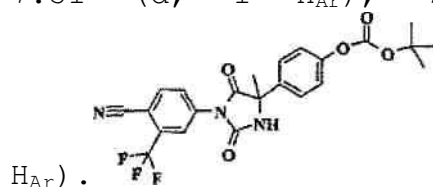


20 EJEMPLO G

Carbonato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-2,5-dioxo-4-metilmimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo

Se disuelven 11.86 g de 1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metilmimidazolidina-2,5-diona en 200 mL
25 de THF en un matraz de 500 mL a temperatura ambiente. Se agregan 9 g de carbonato de terbutilo y 7 g de carbonato de potasio. Después de 2 días a temperatura ambiente, la mezcla se filtra, el filtrado se concentra hasta sequedad y el residuo se purifica en una columna
30 de sílice con diclorometano/acetato de etilo 90/10. Se obtienen 15 mg de un sólido blanco (Rend. = 99%); P.f. = 143.4 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.57 (s, 9H, tBu); 1.92 (s, 3H, Me); 6.4 (sl, 1H, NH); 7.24 (d, 2 H_{Ar}); 7.32 (dd, 1 H_{Ar});
35 7.51 (d, 1 H_{Ar}); 7.58 (d, 2 H_{Ar}); 7.61 (d, 1

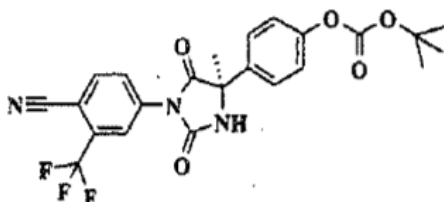


EJEMPLO H

Carbonato de 4-[1-[4-ciano-3-trifluorometilfenil]-2,5-
dioxo-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo

Se disuelven 2.5 g de 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-
 5 4-metilimidazolidin-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo
 en 100 mL de THF. Se agregan 1.86 g de carbonato de
 potasio, después 1.68 g carbonato de terbutilo y se
 agita a TA durante 72 horas. Después de concentrar el
 solvente al vacío, el residuo se toma con agua y el
 10 producto se extrae con acetato de etilo. La fase
 orgánica se lava con una solución acuosa saturada de
 cloruro de sodio, se seca en sulfato de magnesio y
 después se evapora luego de filtrar. El producto (4.05
 g) se purifica en una columna de sílice mientras se
 15 eluye con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo.
 Se obtienen 2.18 g de una espuma blanca amorfa (Rend. =
 68%).

¹H-NMR (MeOD): 1.57 (s, 9H, tBu); 1.97 (s, 3H, Me);
 7.27 (d, 2 H_{Ar}); 7.70 (d, 2 H_{Ar}); 8.1 (dd, 2 H_{Ar}); 8.2
 20 (d, 1 H_{Ar}).



25

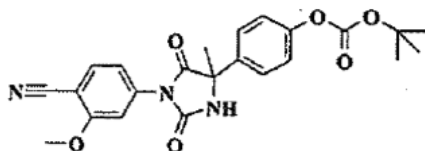
EJEMPLO H-1

Carbonato de (R)-4-[1-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-
2,5-dioxo-4-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-
dimetiletilo

30 El método del ejemplo H se usa partiendo de 3.5 g de
 (R)-4-[4-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,5-
 dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo
 para producir 3.2 g de compuesto como una espuma blanca
 amorfa (Rend.= 73%).

35 ¹H-NMR (MeOD): δ 1.59 (s, 9H, tBu); 1.97 (s, 3H, Me);
 7.27 (d, 2 H_{Ar}); 7.72 (d, 2 H_{Ar}); 8.07 (dd, 1 H_{Ar}); 8.13
 (d, 1 H_{Ar}); 8.23 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.48 min; 474⁻ (M - H)⁻

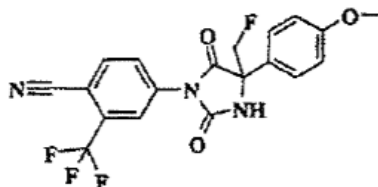


EJEMPLO H-2

Carbonato de 4-[1-(4-ciano-3-metoxifenil)-2,5-dioxo-4-metilimidazolidin-4-il]fenilo y 1,1-dimetiletilo

Se disuelven 3.6 g de 4-[4-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo en 35 mL de THF. Se agregan 2.95 g de carbonato de potasio, después 3.03 g de carbonato de terbutilo y se agita a TA durante 24 horas. La mezcla se separa por filtración y el sólido remanente se lava con THF. Después de concentrar el solvente y filtrar al vacío, el producto (5.87 g) se purifica en una columna de sílice mientras se eluye con una mezcla 90/10 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 4.3 g de una espuma blanca amorfa (Rend. = 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.58 (s, 9H, tBu); 1.96 (s, 3H, Me); 3.95 (s, 3H, OMe); 6.40 (s, 1H, NH); 7.19 (d, 2 H_{Ar}); 7.25 (d, 2 H_{Ar}); 7.6 (dd, 2 H_{Ar}); 7.64 (d, 1 H_{Ar}).



EJEMPLO I

4-[2,5-dioxo-4-fluorometil-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

0.452 g de 5-fluorometil-5-(4-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona, 0.475 g de 4-bromo-2-trifluorometilbenzonitrilo y 0.163 g de óxido cuproso se calientan a 150 °C en 1.9 mL de dimetilacetamida durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de extraer con acetato de etilo al 50%/amoníaco, luego de lavar con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secar en sulfato de sodio, el residuo obtenido por evaporación del solvente

se purifica en una columna con 100/0 a 65/35 de heptano/acetato de etilo para obtener 0.707 g de producto (espuma ligeramente amarilla, Rend.= 91%).

TLC: Fr = 0.36 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.85 (s, 3H, OMe); 4.6 y 5.1 (2dd, 2H, $J = 10$ y 47 Hz, CH_2F); 6.5 (sl, 1H, NH); 7.01 y 7.53 (AB, 4 H_{Ar}); 7.95 (m, 2 H_{Ar}); 8.09 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.71 min; 406^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

Usando el procedimiento del ejemplo I, partiendo del
10 producto intermedio XI adecuado y 4-bromo-2-trifluorometilbenzonitrilo, se obtienen los productos siguientes:

EJEMPLO J

4-[2,5-dioxo-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-
15 metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo
Rend. = 85%

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.94 (s, 3H, Me); 3.82 (s, 3H, OMe);
6.66 y 6.78 (2 d 15/85, 1 H_{Ar}); 6.83 (d, 1 H_{Ar}); 7.45 y
7.52 (2t 15/85, 1 H_{Ar}); 8.05 (d, 1 H_{Ar}); 8.13 (d, 1 H_{Ar});
20 8.15 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.72 min; 406^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO K

4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-
trifluorometilimidazolidin-1-il]-2-
25 trifluorometilbenzonitrilo Rend.= 62%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.00 (s, 1H, NH); 3.78 (s, 3H, OMe);
6.95 (d, 2 H_{Ar}); 7.32 (d, 2 H_{Ar}); 7.88 (s, 2 H_{Ar}); 8.02
(s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.91 min; 442^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO L

4-[2,5-dioxo-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-
metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo
Rend.= 87%

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.89 (s, 3H, Me); 3.88 (s, 3H, OMe);
35 7.15 (t, 1 H_{Ar}); 7.38 (m, 2 H_{Ar}); 8.08 (AB, 2 H_{Ar}); 8.18
(s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.14 min; 406^- ($\text{M} - \text{H}$) $^-$

EJEMPLO M

4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-

metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo

Rend.= 80%

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 2.0 (s, 3H, Me); 2.29 (s, 3H, PhMe);
3.81 (s, 3H, OMe); 6.83 (m, 2 H_{Ar}); 7.53 (d, 1 H_{Ar});
5 8.13 (AB, 2 H_{Ar}); 8.21 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.31 min; 402^- (M - H) $^-$

EJEMPLO N

4-[2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]
imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend.=

10 71%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.85 (s, 3H, OMe); 3.77 y 4.17 (2ds
2H, CH_2O); 4.07 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH=}$); 5.21 (d, 1H, $\text{CH}_2=\text{H}$);
5.26 (d, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.85 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 6.13 (s, 1H,
NH); 6.98 (d, 2 H_{Ar}); 7.53 (d, 2 H_{Ar}); 7.94 (m, 2 H_{Ar});
15 8.08 (1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.56 min; 444^- (M - H) $^-$

EJEMPLO O

4-[2',3'-dihidro-2,5-dioxo-5'-
metoxiespiro(imidazolidin-4,1'(1H)inden)-1-il]-2-

20 trifluorometilbenzonitrilo; rendimiento cuantitativo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.40, 2.86, 3.12 y 3.28 (4 m, 4H, les
 CH_2); 3.82 (s, 3H, OCH_3); 5.88 (sl, 1H, NH); 6.85 (d, 1
 H_{Ar}); 6.89 (s, 1 H_{Ar}); 7.12 (d, 1 H_{Ar}); 7.92 (d, 1 H_{Ar});
8.02 (d, 1 H_{Ar}); 8.18 (s, 1 H_{Ar}).

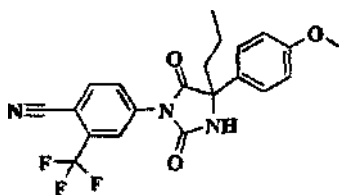
25 EJEMPLO P

4-[4-butil-2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-1-
il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend. = 53%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.91 (t, 3H, CH_3CH_2); 1.27 y 1.38 (2m,
4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.18 y 2.31 (2m, 2H, CH_2C); 3.84 (s, 3H,
30 OCH_3); 6.0 (s, 1H, NH); 6.98 (d, 2 H_{Ar}); 7.5 (d, 2 H_{Ar});
7.94 (AB, 2 H_{Ar}); 8.1 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.37 min; 473^+ (MH + CH_3CN) $^+$

35



EJEMPLO P-1

4-[4-propil-2,5-dioxo-4-(4-metoxifenil)imidazolidin-1-
il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend.= 91%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.0 (t, 3H, Me); 1.35 (m, 2H, CH_2); 2.15 y 2.3 (2m, 2H, CH_2); 3.82 (s, 3H, OMe); 6.45 (s, 1H, NH); 6.98 (d, 2 H_{Ar}); 7.5 (d, 2 H_{Ar}); 7.91 (d, 1 H_{Ar}); 7.95 (dd, 1 H_{Ar}); 8.1 (d, 1 H_{Ar}).

5 LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.4 min; 416^- (M - H) $^-$

EJEMPLO Q

4-[2,5-dioxo-4-etil-4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend. = 67%

10 LC/MS Gradiente 1: Rt: 6.16 min; 438^- (M - H) $^-$

EJEMPLO R

4-[2,5-dioxo-4-etil-4-(4-metoxifenil)imidazolin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo Rend. = 84%

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 0.94 (t, 3H, CH_3Et); 1.84 y 2.04 (2 m, 2H, CH_2Et); 3.79 (s, 3H, OMe); 6.96 (d, 2 H_{Ar}); 7.51 (d, 2 H_{Ar}); 7.98 (dd, 1 H_{Ar}); 8.07 (d, 1 H_{Ar}); 8.11 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.49 min; 402^- (M - H) $^-$

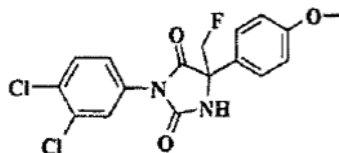
EJEMPLO S

20 4-[4-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,5-dioxo-4-metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo
Rend. = 65%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.97 (s, 3H, Me); 3.94 (s, 3H, OMe); 6.23 (sl, 1H, NH); 6.96 y 7.0 (2 d 10/90, 1 H_{Ar}); 7.43 y 7.49 (2 dl 90/10, 1 H_{Ar}); 7.58 y 7.74 (2 sl 90/10, 1 H_{Ar}); 7.96 (AB, 2 H_{Ar}); 8.11 (sl, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.53 min; $422/424^-$ (M - H) $^-$

30



EJEMPLO T

1-(3,4-diclorofenil)-4-fluorometil-4-(4-metoxifenil)imidazolidina-2,5-diona

35 0.917 g de 4-fluorometil-4-(4-metoxifenil)imidazolidina-2,5-diona y 1.06 g de 1,2-dicloro-4-yodobenceno se calientan a 150 °C con 0.33 g de óxido cuproso en 3.85 mL de dimetilacetamida durante 21 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de extraer

con acetato de etilo al 50%/amoníaco, luego de lavar con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secar en sulfato de sodio y concentrar, el residuo (aceite marrón, 1.52 g) se purifica en una columna de sílice con 100/0 a 70/30 de heptano/acetato de etilo para obtener 0.984 g de producto (polvo beige, Rend. = 67%).

TLC: Fr = 0.51 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.75 (s, 3H, OMe); 4.48 y 4.97 (2dd, J = 13 y 61 Hz, 2H, CH_2F); 6.67 (s, 1H, CONH); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.25 (dd, 1 H_{Ar}); 7.45 (m, 3 H_{Ar}); 7.52 (d, 1 H_{Ar}).

LCMS Gradiente 1: Rt: 6.32 min; 381/383⁻ (M - H)⁻

EXAMPLE U

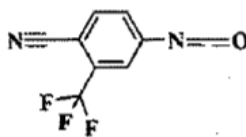
1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metoxifenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidina-2,5-diona

Se usa el procedimiento del ejemplo T con 4-(4-metoxifenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidina-2,5-diona y 1,2-dicloro-4-yodobenceno; Rend. = 60%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): δ 3.83 (s, 3H, OMe); 3.76 y 4.13 (2d, 2H, CH_2); 4.07 (d, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH=}$); 5.21 (d, 1H, CH=CH_2); 5.25 (d, 1H, CH=CH_2); 5.85 (m, 1H, CH=CH_2); 6.18 (s, 1H, NH); 6.86 (d, 2 H_{Ar}); 7.32 (d, 1 H_{Ar}); 7.53 (m, 3 H_{Ar}); 7.60 (s, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 3.72 min; 462⁺ (MH + CH_3CN)⁺

Productos intermedios II



30

EJEMPLO V

Isocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo

Se disuelven 21.16 g de trifósgeno en 100 mL de tolueno anhidro en un frasco de cuatro cuellos de 500 mL equipado con una entrada de nitrógeno, un agitador magnético, un condensador y un dispositivo protector, lleno con hidróxido de sodio 2 N. Se agrega gota a gota una solución de 20 g de 4-amino-2-trifluorometilbenzonitrilo en 125 mL de dioxano

anhidro, a temperatura ambiente, en el transcurso de 1 hora 30 min. La mezcla se calienta a 110 °C. Se produce una liberación pronunciada de gas durante 1 hora y después la aparición de una sustancia insoluble marrón.

- 5 Después de 2 horas a reflujo, se mantiene la agitación durante toda la noche a TA. La materia insoluble se filtra y se enjuaga con tolueno. El filtrado se concentra para obtener 21.8 g del producto esperado (Rend. = 96%). El producto se almacena en solución en
10 THF (2 M) en un refrigerador.

TLC: producto depositado en solución en metanol: Fr = 0.45 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

EJEMPLOS W a Z y AA a AO

- La metodología anterior se usa para preparar los
15 productos siguientes (el producto se deposita en solución en metanol para las TLC):

W: Isocianato de 4-cianonaftilo: Fr = 0.38 (60/40 de heptano/acetato de etilo).

- X: Isocianato de 4-cloronaftilo: Fr = 0.8 (60/40 de
20 éter de petróleo/acetato de etilo).

Y: Isocianato de 7-cianoindan-4-ilo: Fr = 0.62 (60/40 de éter de petróleo/acetato de etilo).

- Z: Isocianato de 4-ciano-5,6,7,8-tetrahidronaftilo:
25 Fr = 0.79 (30/70 de heptano/acetato de etilo).

AA: Isocianato de 4-ciano-2,3-etilenodioxifenilo: Fr = 0.48 (30/70 de heptano/acetato de etilo).

AB: Isocianato de 4-ciano-2-metilfenilo: Fr = 0.58 (40/60 de heptano/acetato de etilo).

- 30 AC: Isocianato de 4-ciano-2-etilfenilo: Fr = 0.28 (30/70 de heptano/acetato de etilo).

AD: Isocianato de 2-metil-4-nitrofenilo: Fr = 0.25 (40/60 de heptano/acetato de etilo).

- AE: Isocianato de 4-cloro-2-metilfenilo: Fr = 0.33
35 (40/60 de heptano/acetato de etilo).

AF: Isocianato de 4-bromo-2-metilfenilo: Fr = 0.3 (40/60 de heptano/acetato de etilo).

AG: Isocianato de 4-bromo-2-trifluorometilfenilo: Fr = 0.45 (40/60 de heptano/acetato de etilo).

AH: Isocianato de 2-cloro-4-trifluorometilfenilo: Fr = 0.45 (40/60 de heptano/acetato de etilo).

AI: Isocianato de 2,3,4-triclorofenilo: Fr = 0.43 (40/60 de heptano/acetato de etilo).

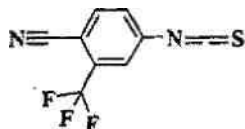
5 AJ: Isocianato de 4-trifluorometoxifenilo: Fr = 0.35 (40/60 de heptano/acetato de etilo).

AK: Isocianato de 3-cloro-4-ciano-2-metilfenilo: Fr = 0.41 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

10 AL: Isocianato de 4-ciano-2-metil-3-trifluorometilfenilo: Fr = 0.53 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

AM: Isocianato de 4-ciano-3-metoxifenilo: Fr = 0.31 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

15



AN: Isocianato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo

Se introducen 100 mL de agua y 4.5 mL de tiofósgeno en un frasco de cuatro cuellos de 250 mL equipado con una entrada de nitrógeno, un agitador magnético, un condensador y un dispositivo protector, lleno con solución de hipoclorito de sodio (40 mL de agua de Javel al 47-50%, 50 mL de hidróxido de sodio acuoso 10 N y 910 mL de agua destilada), a temperatura ambiente (liberación de gas; solución heterogénea anaranjada). Se agregan 9.5 g de 4-amino-2-trifluorometilbenzonitrilo en tres tandas a temperatura ambiente. Después de 3 horas de agitación vigorosa a temperatura ambiente, el producto se extrae con acetato de etilo. Se lava con una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N y una solución acuosa saturada de NaCl, y las fases orgánicas se secan en sulfato de magnesio. El residuo se concentra y se purifica (12 g) en una columna de sílice con heptano/acetato de etilo 90/10. Se obtienen 10 g de un sólido amarillo pálido después de concentrar y secar (Rend. = 86%).

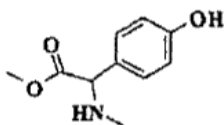
TLC: Fr = 0.8 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.5 (m, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.89 (d,

1H).

Productos intermedios III

5



EJEMPLO AP

2-(4-hidroxifenil)-2-metilaminoacetato de metilo

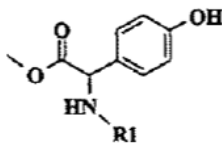
Se disuelven 4 g de 2-(4-acetoxifenil)-2-bromoacetato de metilo en 50 mL de THF en un matraz de 250 mL equipado con un agitador magnético. Se agregan 25 mL de metilamina (en etanol al 33%): reacción exotérmica. Después de 3 horas de agitar a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtra y después el filtrado se concentra. El residuo se purifica en una columna de sílice con acetato de etilo puro para obtener 2.3 g del producto esperado (aceite, Rend. = 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 2.2 (s, 3H, NMe); 3.6 (s, 3H, OMe); 4.12 (s, 1H, NCHCO); 6.7 (d, 2 H_{Ar}); 7.15 (d, 2 H_{Ar}).

20 EJEMPLOS AO a AZ y BA a BD

Se usa una metodología semejante para obtener los productos siguientes, mediante reacción de la amina adecuada con 2-(4-acetoxifenil)-2-bromoacetato de metilo:

25



30 AO: 2-(4-hidroxifenil)-2-propilaminoacetato de metilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.90 (t, 3H, Me); 1.60 (m, 2H, CCH_2C); 2,55 (m, 2H, NCH_2); 3.7 (s, 3H, OMe); 4.3 (s, 1H, NCHCO); 6.6 (d, 2 H_{Ar}); 7.15 (d, 2 H_{Ar}).

35 AR: 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propenil)aminoacetato de metilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.2 (m, 2H, NCH_2); 3.7 (s, 3H, OMe); 4.38 (s, 1H, NCHCO); 5.2 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.9 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 6.7 (d, 2 H_{Ar}); 7.15 (d, 2 H_{Ar}).

AS: 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propinil)aminoacetato de

metilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.3 (sl, 1H, $\text{HC}\equiv$); 3,4 (AB dividido, 2H, CH_2N); 3.7 (s, 3H, OMe); 4.6 (s, 1H, NCHCO); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}).

5 AT: 2-[2-(etoxicarbonil)etil]amino-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): 1.18 (t, 3H, CH_3CH_2); 2.8 (m, 2H, CH_2CO); 2.9 y 3.05 (2m, 2H, NCH_2); 3.7 (s, 3H, OCH₃); 4.05 (q, 2H, OCH₂); 5.2 (s, 1H, NCHCO); 6.85 (d, 2 H_{Ar});
10 7.35 (d, 2 H_{Ar}).

AU: 2-(3-etoxipropil)amino-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.2 (t, 3H, CH_3CH_2); 1.8 (m, 2H, CH_2); 2.65 (m, 2H, NCH_2); 3.5 (m, 4H, OCH₂); 3.7 (s, 3H, OMe);
15 4.3 (s, 1H, NCHCO); 6.6 (d, 2 H_{Ar}); 7.1 (d, 2 H_{Ar}).

AV: 2-(cianometil)amino-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.4 y 3.68 (2d, 2H, $J = 17$ Hz, CH_2CN); 3.7 (s, 3H, OMe); 4.5 (s, 1H, NCHCO); 6.8 (d, 2 H_{Ar});
20 7.15 (d, 1 H_{Ar}).

AW: 2-(4-hidroxifenil)2-[(3,4-metilenodioxi)fenil]metilaminoacetato de metilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.65 (d, 2H, $J = 3.5$ Hz, NCH_2); 3.7 (s, 3H, OMe); 4.3 (s, 1H, NCHCO); 5.95 (s, 2H, OCH₂O); 6.72
25 (m, 4 H_{Ar}); 6.85 (s, 1 H_{Ar}); 7.2 (d, 2 H_{Ar}).

AX: 2-(4-hidroxifenil)-2-[(4-hidroxi-3-metoxi)fenil]metilaminoacetato de metilo

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): 3.5 (s, 2H, NCH_2); 3.6 (s, 3H, PhOMe); 3.72 (s, 3H, OMe); 4.2 (s, 1H, NCHCO); 6.68 (m, 4 H_{Ar});
30 6.8 (s, 1 H_{Ar}); 7.15 (d, 2 H_{Ar}).

AY: 2-(dimetilamino)etilamino-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.3 (s, 6H, NMe_2); 2.5, 2.6 y 2.7 (3m, 4H, 2 CH_2N); 3.7 (s, 3H, OMe); 4.3 (s, 1H, NCHCO); 6.55
35 (d, 2 H_{Ar}); 7.05 (d, 2 H_{Ar}).

AZ: 2-[(2-cianoetil)amino]-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.5 (t, 2H, CH_2CN); 2.81 y 2.95 (2m, 2H, NCH_2); 3.7 (s, 3H, OMe); 4.9 (s, 1H, NCHCO); 6.8 (d, 2

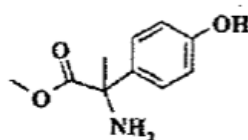
H_{Ar}); 7.2 (d, 2 H_{Ar}).

BA: 2-(4-hidroxibutil)amino-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.7 (m, 2H, CH₂CH₂N); 2.15 (m, 2H, CH₂CH₂O); 3.15 (m, 2H, CH₂N); 3.7 (s, 3H, OMe); 4.1 (m, 2H, CH₂O); 5.42 (d, 1H, NCHCO); 6.75 (d, 2 H_{Ar}); 7.2 (d, 1 H_{Ar}).

BB: 2-(2-hidroxietyl)amino-2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo

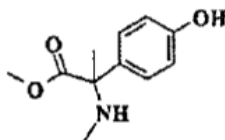
¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.75 (ms 2H, NCH₂); 3.65 (m, 2H, CH₂O); 3.7 (s, 3H, OMe); 4.32 (s, 1H, NCHCO); 6.7 (d, 2 H_{Ar}); 7.2 (d, 1 H_{Ar}).



BC: 2-amino-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo

Se introducen 10 g de 2-(4-acetoxifenil)-2-bromopropionato de metilo, 50 mL de THF y 30 mL de etanol en un frasco de Woulff a temperatura ambiente. La mezcla se satura con amoníaco gaseoso y se agita durante una noche a temperatura ambiente. La materia insoluble se filtra y se purifica en una columna de sílice con diclorometano/metanol 90/10 para obtener el producto (5 g; Rend. = 77%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.7 (s, 3H, Me); 3.7 (s, 3H, OMe); 6.7 (d, 2 H_{Ar}); 7.25 (d, 1 H_{Ar}).



BD: 2-(4-hidroxifenil)-2-metilaminopropionato de metilo

Se introducen 8.12 g de 2-(4-acetoxifenil)-2-bromopropionato de metilo y 160 mL de THF en un matraz a temperatura ambiente. Se agregan 40 mL de una solución saturada de metilamina en etanol. La mezcla se torna amarillo pálido con formación de una sustancia insoluble. Después de 30 minutos a temperatura

ambiente, la mezcla se filtra, se enjuaga con THF y se concentra. El residuo (aceite amarillo, 9.1 g) se purifica en una columna de sílice mientras se eluye con diclorometano/metanol 95/5 para obtener un aceite amarillo pálido que cristaliza en éter isopropílico. Después de filtrar y secar, se obtiene el producto (2.46 g en forma de un polvo blanco y 2 g en forma de un aceite amarillo pálido; Rend. = 79%).

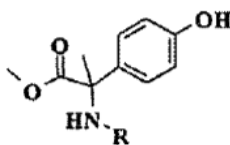
TLC: Fr = 0.25 (95/5 de diclorometano/metanol).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.65 (s, 3H, Me); 2.3 (s, 3H, NMe₂); 3.7 (s, 3H, OMe); 6.8 (d, 2 H_{Ar}); 7.22 (d, 2 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 1.01 min; 179⁺ (M - MeNH)⁺

EJEMPLOS BE a BG

Usando una metodología similar y partiendo de 2-(4-acetoxifenil)-2-bromopropionato de metilo y la amina adecuada, se preparan los productos siguientes:



20

BE: 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propinil)aminopropionato de metilo

LC/MS Gradiente 1: Rt: 1.09 min; 234⁺ (MH)⁺

BF: 2-(4-hidroxibutil)amino-2-(4-

25 hidroxifenil)propionato de metilo

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.60 (m, 2H, CH₂CH₂N); 1.70 (s, 3H, Me); 1.80 (m, 2H, CH₂CH₂O); 2.60 (m, 2H, CH₂N); 3.65 (m, 2H, CH₂O); 3.76 (s, 3H, OMe); 6.69 (d, 2 H_{Ar}); 7.15 (d, 2 H_{Ar}).

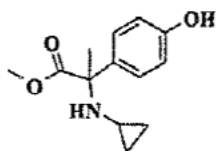
30 LC/MS Gradiente 1: Rt: 1.02 min; 266⁻ (M - H)⁻

BG: 2-(4-hidroxifenil)-2-(2-propenil)aminopropionato de metilo

¹H-NMR (MeOD): δ 1.55 (s, 3H, Me); 2.91 (t, 1H, CH₂N); 3.59 (s, 3H, OMe); 4.96 (d, J = 10 Hz, 1H, C=CH₂); 5.04 (d, J = 15 Hz, 1H, C=CH₂); 5.8 (m, 1H, CH=C); 6.65 (d, 2 H_{Ar}); 7.13 (d, 2 H_{Ar}).

35

LC/MS Gradiente 1: Rt: 0.91 min; 236⁺ (MH)⁺

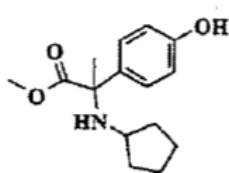


BG-1:

2-(4-hidroxifenil)-2-ciclopropilaminoacetato de metilo

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 0.25 y 0.4 (2m, 4H, 2 CH_2); 1.55 (s, 3H, Me); 1.8 (m, 1H, CHN); 3.05 (sl, 1H, NH); 3.65 (s, 3H, OMe); 6.7 (d, 2 H_{Ar}); 7.15 (d, 2 H_{Ar}); 9.35 (s, 1H, OH).

10



BG-2:

2-(4-hidroxifenil)2-ciclopentilaminoacetato de metilo

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 1.22 y 1.38 (2m, 4H, 2 CH_2); 1.48 (s, 3H, Me); 1.58 y 1.7 (2m, 4H, 2 CH_2CHN); 2.28 (sl, 1H, NH); 2.84 (m, 1H, CHN); 3.6 (s, 3H, OMe); 6.7 (d, 2 H_{Ar}); 7.18 (d, 2 H_{Ar}); 9.33 (s, 1H, OH).

EJEMPLOS BH a BQ

- 20 Los aminoésteres siguientes también se preparan por una metodología similar:

BH: 2-[2-(etoxicarbonil)etil]amino-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo;

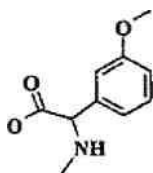
- 25 BI: 2-[(2-cianoetil)amino]-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo;

BJ: 2-(2-hidroxietil)amino-2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo;

- 30 BK: 2-(4-hidroxifenil)-2-(3-hidroxipropil)aminopropionato de metilo;

BL: 2-(4-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)aminopropionato de metilo;

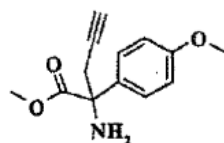
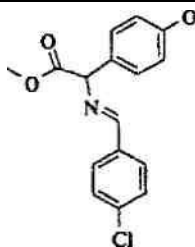
35



BM: 2-(3-metoxifenil)-2-metilaminoacetato de metilo

Partiendo de 14.5 g de 2-bromo-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo, se preparan 7.5 g de producto por el proceso utilizado antes cuando se preparó 2-(4-hidroxifenil)-2-metilaminopropionato de metilo (aceite amarillo; Rend. = 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.4 (s, 3H, NMe); 3.7 (s, 3H, OMe); 3.8 (s, 3H, COOMe); 4.75 (s, 1H, NCHCO); 6.85 (dd, 1 H_{Ar}); 6.96 (m, 2 H_{Ar}); 7.27 (m, 1 H_{Ar}).

EJEMPLO BM-12-amino-2-(4-hidroxifenil)-4-pentinoato de metilo

Etapas 1:

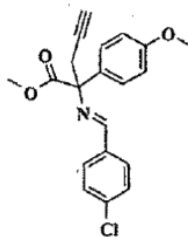
2-[(4-clorofenil)metileno]amino-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo

Se disuelven 998 mg de 2-amino-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo (preparados según M. A. Sierra Rodriguez et al, Int. Pat. Appl. WO 02/102762) en 30 mL de diclorometano. Se agrega 1 g de sulfato de magnesio junto con 717 mg de 4-clorobenzaldehído. La mezcla se agita a TA durante 21 horas, el sólido se separa por filtración, el filtrado se lava con diclorometano después el solvente se seca en sulfato de magnesio y se evapora para producir 1.65 g de un aceite. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 90/10/1 y después 80/20/1 de heptano/acetato de etilo/trietilamina. Se obtienen 1.24 g de aceite incoloro que cristaliza al enfriar (Rend. = 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.75 y 3.82 (2s, 6H, 2 OMe); 5.18 (s,

1H, NCHCO); 6.93 (d, 2 H_{Ar}); 7.43 (AB, 4 H_{Ar}); 7.78 (d, 2 H_{Ar}); 8.29 (s, 1H, N=CH).

5



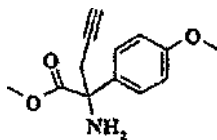
Etapa 2:

10 2-[(4-clorofenil)metileno]amino-2-(4-metoxifenil)-4-pentinoato de metilo

Se agregan una solución de 1.24 g del compuesto preparado en la etapa 1, 0.53 mL de bromuro de propargilo y 132 mg de sulfato ácido de tetrabutylamonio en 12,5 mL de diclorometano a 9 mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio 10 N. La mezcla se agita vigorosamente a TA durante 1 hora después se diluye con agua y el producto se extrae con diclorometano. El solvente se seca en sulfato de magnesio y se evapora para producir 1.68 g de un aceite amarillo que se purifica por cromatografía en gel de sílice mientras se eluye con una mezcla 85/5/1 de heptano/acetato de etilo/trietilamina. Se obtienen 962 mg de un aceite ligeramente amarillo (Rend. = 69%).

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.00 (s, 1H, ≡CH); 3.08 y 3.27 (AB, 2H, CH₂); 3.79 y 3.84 (2s, 6H, 2 OMe); 6.93 (d, 2 H_{Ar}); 7.43 (d, 4 H_{Ar}); 7.08 (d, 2 H_{Ar}); 8.25 (s, 1H, N=CH).

30



Etapa 3:

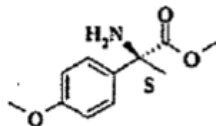
2-amino-2-(4-metoxifenil)-4-pentinoato de metilo

Se agitan 962 mg del compuesto preparado en la etapa 2 a TA en 14 mL de éter etílico y 3.5 mL de ácido clorhídrico 1 N durante 18 horas. La mezcla se diluye con agua y el producto se extrae con acetato de etilo. El solvente se seca en sulfato de magnesio y se evapora para producir 584 mg de producto, en forma de aceite

incolore (Rend. = 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.08 (s, 1H, $\equiv\text{CH}$); 2,50 (sl, 1H, NH_2); 2.82 y 3.15 (AB, 2H, CH_2); 3.77 y 3.82 (2s, 6H, 2 OMe); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.47 (d, 2 H_{Ar}).

5



BO: (S)-2-amino-2-(4-metoxifenil)propionato de metilo

La preparación de (S)-2-amino-2-(4-metoxifenil)propionato de etilo es descrita por W. N. Washburn *et al.* en Bioorg. Med. Chem. Letters, 14, (2004), 3525-3529 y por P. T. W. Cheng *et al.* en US-A-5 770 615. El (S)-2-amino-2-(4-metoxifenil)propionato de metilo se prepara adaptando este método.

15 Con este método, partiendo de 4.3 g de ácido (RS)-2-acetilamino-2-(4-metoxifenil)-propanoico, usando (S)-(+)- α -metilbencilamina para la resolución de una solución saturada de ácido clorhídrico en metanol (en vez de etanol en ácido clorhídrico), se obtienen 3 g de producto en forma de cristales blancos (Rend. = 77%).

20 $[\alpha]_D = +40.3^\circ$ (c = 1%, MeOH).

TLC: Fr = 0.50 (acetato de etilo).

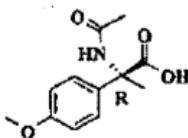
$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.70 (s, 3H, Me); 3.69 (s, 3H, MeOCO); 3.80 (s, 3H, MeOPh); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.40 (d, 2 H_{Ar}).

25 LC/MS Gradiente 1: Rt: 0.81 min; 194^+ ($\text{MH} - \text{NH}_3$) $^+$

(R)-2-amino-2-(4-metoxifenil)propionato de metilo

Se usa el proceso para preparar el enantiómero S, llevando a cabo la resolución con (R)-(+)- α -metilbencilamina.

30



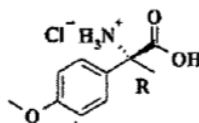
Etapas 1:

35 Ácido (R)-2-acetilamino-2-(4-metoxifenil)propanoico

Se agregan 14.17 mL de (R)-(+)- α -metilbencilamina a 26 g de ácido (RS)-2-acetilamino-2-(4-metoxifenil)propanoico en suspensión en 1300 mL de etanol. La mezcla se deja durante 15 horas a TA con

agitación magnética y se agregan unos pocos cristales de siembra. La cristalización del producto esperado se acelera. Después de otras 24 horas se filtra la materia insoluble, se enjuaga con poco etanol y después se lava con éter. La mezcla se seca al vacío, se obtienen 13 g de cristales que se suspenden en 200 mL de agua. Se agrega una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N hasta que se alcanza pH 1, después la mezcla se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente, y la materia insoluble se filtra y se enjuaga con una pequeña cantidad de agua. Después de secar al vacío, se obtienen 8 g de producto en forma de un sólido blanco (Rend. = 30.7%).

$[\alpha]_D = -88.0^\circ$ ($c = 0.4\%$, tampón de fosfato de pH 7).
 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.90 (s, 3H, Me); 2.00 (s, 3H, MeCO); 3.80 (s, 3H, MeO); 6.90 (d, 2 H_{Ar}); 7.45 (d, 2 H_{Ar}).
 LC/MS Gradient 1: Rt: 1.22 min; 260^+ ($\text{M}^{++} \text{Na}^+$)



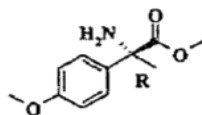
20

Etapla 2:

Clorhidrato de (R)-1-carboxi-1-(4-metoxifenil)-etilamonio

Se suspenden 7.8 g de ácido (R)-2-acetilamino-2-(4-metoxifenil)propanoico en 90 mL de una solución acuosa de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas (solubilización del producto formado) después se permite que retorne a TA y se evapora hasta sequedad tomándola con etanol. La mezcla se seca al vacío para obtener 7.6 g de producto en forma de un sólido blanco (rendimiento cuantitativo).

$[\alpha]_D = -71.2^\circ$ ($c = 1\%$, HCl 1 N).
 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 1,90 (s, 3H, Me); 3.78 (s, 3H, MeO); 7.00 (d, 2 H_{Ar}); 7.40 (d, 2 H_{Ar}).
 LC/MS Gradiente 1: Rt: 0.84 min; 194^- ($\text{MH} - \text{HCl}$) $^-$



Etapa 3:

(R)-2-amino-2-(4-metoxifenil)propionato de metilo

Se disuelven 7.6 g de clorhidrato de (R)-1-carboxi-1-(4-metoxifenil)etilamonio en 90 mL de metanol. La solución se enfría a 0 °C y se satura con ácido clorhídrico gaseoso durante 20 minutos. Después se agita durante 1 hora a TA, y después se calienta a reflujo de metanol durante 15 horas, Después de la evaporación hasta sequedad, el producto se toma con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan en sulfato de magnesio, se filtran y se concentran hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en sílice mientras se eluye con una mezcla 1/1 de heptano/acetato de etilo y después con acetato de etilo puro para obtener 5.8 g de producto en forma de cristales blancos (Rend. = 84%).

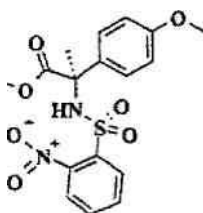
$[[\alpha]_D = -39.3^\circ$ (c = 1%, MeOH).

TLC: Fr = 0.50 (acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.70 (s, 3H, Me); 3.67 (s, 2H, MeOCO); 3.78 (s, 3H, MeOPh); 6.93 (d, 2 H_{Ar}); 7.42 (d, 2 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 0.81 min; 194⁺ (MH - NH₃)⁺

BO-1:



Etapa 1:

(R)-2-(4-metoxifenil)-2-(2-nitrofenil)sulfonilaminopropionato de metilo

Se agregan 2.2 g de cloruro de (2-nitrofenil)sulfonilo a una solución de 1.6 g de (R)-2-amino-2-(4-metoxifenil)propionato de metilo en 50 mL de piridina. La mezcla se agita a TA durante 0.25 h después se calienta a reflujo durante 1.5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se diluye con agua y se extrae con

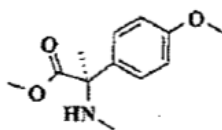
acetato de etilo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice mientras se eluye con heptano/acetato de etilo 70/30. Se

5 obtienen 1.2 g de aceite amarillo (Rend. = 40%).

TLC: Fr = 0.55 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.13 (s, 3H, Me); 3.71 (s, 3H, OMe);
3.73 (s, 3H, OMe); 6.56 (d, 2 H_{Ar}); 7.17 (d, 2 H_{Ar});
7.20 (dd, 1 H_{Ar}); 7.28 (dt, 1 H_{Ar}); 7.33 (s, 1 H, NH);
10 7.53 (td, 1 H_{Ar}); 7.76 (dd, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 5.03 min; 393⁻ (M - H)⁻



15

Etapa 2:

(R)-2-(4-metoxifenil)-2-metilaminopropionato de metilo

Se agregan 168 mg de hidruro de sodio (dispersión al 50% en aceite mineral) a una solución de 1.2 g de (R)-
20 2-(4-metoxifenil)-2-(2-

nitrofenil)sulfonilaminopropionato de metilo y 0.23 mL de yodometano en 20 mL de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita a TA durante 3 horas, se evapora hasta sequedad, se diluye con agua y se extrae con acetato de

25 etilo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad. Se agregan 3.2 g de carbonato de potasio y 0.48 mL de tiofenol al producto crudo diluido con 20 mL de N,N-dimetilacetamida. La mezcla se agita a TA durante 2 h,
30 se evapora hasta sequedad, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca en sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice mientras se eluye con
35 heptano/acetato de etilo 50/50. Se obtienen 1.2 g de un aceite amarillo (Rend. = 85%).

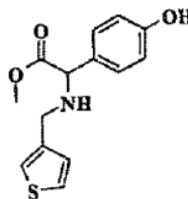
TLC: Fr = 0.15 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.13 (s, 3H, Me); 2.29 (s, 3H, NMe);
3.72 (s, 3H, OMe); 3.81 (s, 3H, OMe); 6.87 (d, 2 H_{Ar});

7.36 (d, 2 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 0.90 min; sin ionización

5

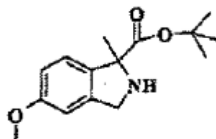


10 BP: 2-4-(hidroxifenil)-2-[(tiofen-3-il)metilamino]acetato de metilo

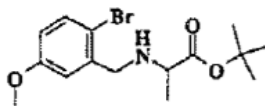
Se introducen 5 g de clorhidrato de (R)-amino-(4-hidroxifenil)acetato de metilo y 100 mL de acetato de etilo anhidro (suspensión densa) a temperatura ambiente en un frasco Woulff de 500 mL equipado con una entrada de nitrógeno, un agitador magnético y un condensador. Se agregan 3.1 mL de trietilamina, algo de sulfato de magnesio y 3 g de tiofeno-3-carbaldehído. Después de 4 horas a reflujo, el sólido blanco se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca al vacío. El producto se toma en 100 mL de diclorometano anhidro. Se agregan 14 g de triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregan 100 mL de metanol y después la mezcla de reacción se concentra. El producto se extrae con acetato de etilo. Se lava con agua y después las fases orgánicas se secan en sulfato de magnesio. La mezcla se concentra y el residuo se purifica en una columna de sílice con heptano/acetato de etilo 50/50. Después de concentrar y cristalizar en isopropanol, se obtiene un sólido blanco (2.35 g; Rend. = 37%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.7 (s, 3H, OMe); 3.8 (s, 2H, NCH₂); 4.35 (s, 1H, NCHCO); 6.62 (m, 2 H_{Ar}); 7.08 (d, 2 H_{Ar}); 7.15 y 7.2 (2d, H2 y H5 tiofeno); 7.30 (m, H3 tiofeno).

35 BQ: 2,3-dihidro-5-metoxi-1-metil-1H-isoindolcarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Este producto se prepara por el método descrito para la preparación de 2,3-dihidro-1-metil-2-[(fenilmetoxi)carbonil]-1H-isoindolcarboxilato de 1,1-dimetiletilo y descrito por O. Gaertzen y L. Buchwald, J. Org. Chem. 67 (2002) 465-475.



Etapa 1:

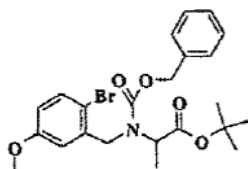
2-[[(2-bromo-5-metoxifenil)metil]amino]propionato de 1,1-dimetiletilo

Se disuelven 1.09 g de (L)-alaninato de terbutilo en 8 mL de DMF en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agregan 2.07 g de carbonato de potasio y después se agregan gota a gota 1.68 g de bromuro de bencilo en solución en 4 mL de DMF. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a TA, después se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca en sulfato de sodio y se concentra. El residuo se purifica en una columna de sílice con heptano/acetato de etilo 85/15 para obtener 1.37 g de producto de un aceite incoloro (Rend.= 67%).

TLC: Fr = 0.6 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (d, 3H, Me); 1.49 (s, 9H, tBu); 3.3 (q, 1H, NCHCO); 3.78 y 3.90 (AB 2H, CH_2N); 3.8 (s, 3H, OMe); 6.68 (dd, 1 H_{Ar}); 7.07 (sl, 1 H_{Ar}); 7.4 (d, 1 H_{Ar}).

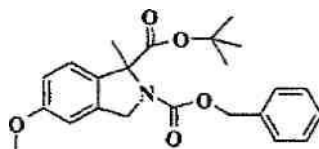
LC/MS Gradiente 1: Rt: 2.66 min; 288/290⁺ (MH - tBu)⁺



Etapa 2:

2-[[(2-bromo-5-metoxifenil)metil] [(fenilmetoxi)carbonil]-amino]propionato de 1,1-dimetiletilo

Se agregan 0.83 mL de diisopropiletilamina a 1.36 g de 2-[[(2-bromo-5-metoxifenil)metil]amino]propionato de 1,1-dimetiletilo disueltos en 5 mL de diclorometano a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después se agrega gota a gota 0.62 mL de cloroformiato de benciloxycarbonilo. Después de una noche a temperatura ambiente, se agregan nuevamente 0.3 mL de cloroformiato de benciloxycarbonilo y 0.4 mL de diisopropiletilamina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se trata con agua y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca en sulfato de sodio y se concentra. El residuo se purifica en una columna de sílice con heptano/acetato de etilo 90/10 para obtener 1.72 g de producto de un aceite incoloro (Rend.= 91%). TLC: Fr = 0.3 (90/10 de heptano/acetato de etilo). LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.71 min; 378/380⁺ (MH - Me₂C=CH₂ - CO₂)⁺; 500/502⁺ (M + Na)⁺



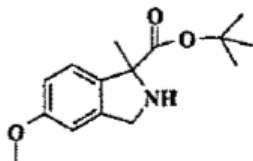
Etapas 3:

2,3-dihidro-5-metoxi-1-metil-2-[(fenilmetoxi)carbonil]-1H-isoindolcarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se agregan 10 mL de dioxano a una mezcla de 479 mg de terbutilato de litio, 62 mg de tris (dibencilidenacetona)dipaladio y 57 mg de 2-difenilfosfino-2'-dimetilamino-bifenilo a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después se agregan 1.43 g de 2-[[(2-[bromo-5-metoxifenil)metil] [(fenilmetoxi)-carbonil]amino]propionato de 1,1-dimetiletilo disueltos en 5 mL de dioxano y la mezcla se agita durante 24 horas a 90 °C. Después de filtrar con Clarcel, enjuagar con éter dietílico y concentrar, el residuo se purifica en una columna de sílice con heptano/acetato de etilo 90/10 para obtener 0.688 g de un aceite ligeramente amarillo (Rend. = 58%).

TLC: Fr = 0.5 (50/50 de heptano/acetato de etilo),
 LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.12 min; 298⁺ (MH - tBuOCO)⁺;
 342⁺ (MH - tBu)⁺; 420⁺ (M + Na)⁺

5



Etapas 4:

2,3-dihidro-5-metoxi-1-metil-1H-isoindolcarboxilato de
1,1-dimetiletilo

Se colocan 595 mg de 2,3-dihidro-5-metoxi-1-metil-2-
 [(fenilmetoxi)carbonil]-1H-isoindolcarboxilato de 1,1-
 dimetiletilo en 15 mL de etanol en presencia de 150 mg
 de paladio (al 10% sobre carbón). La mezcla se
 hidrogena a presión atmosférica y a temperatura
 ambiente mientras se agita. Después de 16 horas de
 reacción, el catalizador se filtra con Clarcel y el
 filtrado se evapora. El residuo se purifica en una
 columna de sílice con 80/20 a 50/50 de heptano/acetato
 de etilo para obtener 371 mg de producto en forma de un
 aceite (Rend.= 94%).

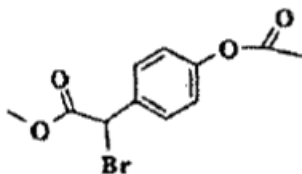
TLC: Fr = 0.2 (50/50 de heptano/acetato de etilo).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, tBu); 1.61 (s, 3H, Me);
 4.2 y 4.35 (AB, J = 13 Hz, 2H, CH₂N); 3.8 (s, 3H, OMe);
 6.72 (s, 1 H_{Ar}); 6.8 (dl, 1 H_{Ar}); 7.29 (d, 1 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 2.20 min; 208⁺ (MH - Me₂C=CH₂)

Productos intermedios VII

30



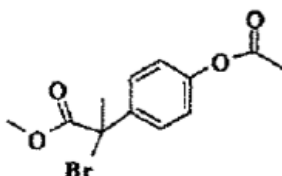
EJEMPLO BR

2-(4-acetoxifenil)-2-bromoacetato de metilo

Se agregan 9.5 g de NBS y 0.7 g de AIBN a una solución
 de 10 g de (4-acetoxifenil)acetato de metilo en 100 mL
 de tetracloruro de carbono en un matraz de 500 mL
 equipado con un agitador magnético y un condensador.

Después de 16 horas a reflujo, la mezcla se filtra, el sólido se lava con diclorometano y después el filtrado se concentra. El residuo se purifica en una columna de sílice con diclorometano puro para obtener 13 mg del producto esperado (aceite, Rend. = 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.3 (s, 3H, COCH_3); 3.8 (s, 3H, OMe); 5.4 (s, 1H, CHBr); 7.1 (d, 2 H_{Ar}); 7.6 (d, 2 H_{Ar}).



EJEMPLO BS

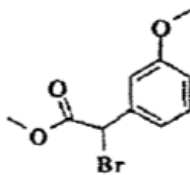
2-(4-acetoxifenil)-2-bromopropionato de metilo

Se introducen 42.3 g de 2-(4-acetoxifenil)propionato de metilo y 500 mL de tetraclorometano a temperatura ambiente en un frasco de Woulff equipado con un condensador. Se agregan 32.04 g de N-bromosuccinimida y 2.95 g de azoisobutironitrilo. La mezcla se calienta a reflujo (intensa coloración roja, liberación de bromo y después de coloración. La solución se torna amarillo pálido). Después de 7 horas a reflujo, la reacción es incompleta y se agregan 13.35 g de NBS y 1.23 g de azoisobutironitrilo, después se continúa calentando a reflujo durante toda la noche. La mezcla se filtra, se enjuaga con diclorometano y se concentra. El residuo se purifica (aceite marrón, 85 g) en una columna de sílice con diclorometano/heptano 70/30 para producir 48.24 g de un aceite amarillo (Rend.= 100%).

TLC: Fr = 0.42 (90/10 de diclorometano/heptano).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 2.3 (s, 6H, Me y CH_3CO); 3.8 (s, 3H, OMe); 7.1 (d, 2 H_{Ar}); 7.6 (d, 2 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 1.05 min; 179^+ ($\text{MH} - \text{Br} - \text{MeCO}$) $^+$; 328^+



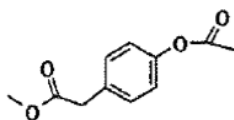
EJEMPLO BT

2-bromo-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo

Partiendo de 10 g de 2-(3-metoxifenil)acetato de metilo, se preparan 14.5 g de producto por el método utilizado para preparar 2-(4-acetoxifenil)-2-bromopropionato de metilo (aceite amarillo; Rend. = 100%).

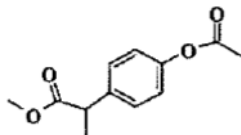
TLC: Fr: = 0.5 (50/50 de diclorometano/ciclohexano).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.8 (s, 3H, OMe); 3.85 (s, 3H, COOMe); 5.35 (s, 1H, CHBr); 6.9 (dd, 1 H_{Ar}); 7.1 (d, 1 H_{Ar}); 7.12 (s, 1 H_{Ar}); 7.27 (m, 1 H_{Ar}).

Productos intermedios IXEJEMPLO BU(4-acetoxifenil)acetato de metilo

Se agregan 41.5 g de K_2CO_3 a una solución de 40 g de (4-hidroxifenil)acetato de metilo en 800 mL de THF anhidro en un matraz de 2 L equipado con un agitador magnético, en atmósfera de nitrógeno. Después se agregan 27 mL de ácido acético anhidro a 9 °C. Después de 1 hora de agitación a 44 °C, se filtra la materia insoluble. Se lava con THF y el filtrado se concentra para producir 53 g del producto esperado (sólido blanco). El producto crudo se usa directamente para preparar el producto intermedio VII correspondiente.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.3 (s, 3H, COCH_3); 3.62 (s, 2H, CH_2); 3.7 (s, 3H, OMe); 7.1 (d, 2 H_{Ar}); 7.6 (d, 2 H_{Ar}).

EJEMPLO BV2-(4-acetoxifenil)propionato de metilo

Se introducen 25 g de ácido 2-(4-hidroxifenil)propanoico y 500 mL de metanol en un frasco de cuatro cuellos a temperatura ambiente. Se agregan gota a gota 25 mL de cloruro de tionilo en el

transcurso de 15 min, a 0 °C, reacción exotérmica. Después de 3 horas 30 minutos a 0 °C, la mezcla se concentra, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y se seca en sulfato de magnesio. Después de
 5 concentrar, se obtienen 34.7 g de 2-(4-hidroxifenil)propionato de metilo (aceite marrón, Rend. > 100%) que se usan directamente para preparar el producto intermedio VII correspondiente.

TLC: Fr = 0.73 (40/60 de heptano/acetato de etilo).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.5 (d, 3H, Me); 3.55 (m, 4H, CHCO y OMe); 6.7 (d, 2 H_{Ar}); 7.05 (d, 2 H_{Ar}).

Se introducen 34.7 g del producto previo y 450 mL de THF en un frasco de cuatro cuellos de 1 L a temperatura ambiente. Se agregan 31.05 g de K_2CO_3 , después se
 15 agregan gota a gota 21 mL de anhídrido acético en el transcurso de 10 min, a 0 °C, reacción exotérmica. Después de una noche a temperatura ambiente, la mezcla se filtra y se enjuaga con THF, y el filtrado se concentra para obtener 42.3 g de producto (aceite incoloro; Rend. = 100%).

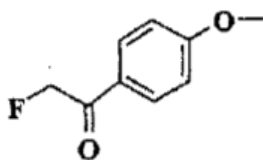
TLC: Fr = 0.29 (80/20 de diclorometano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.5 (d, 3H, Me); 2.3 (s, 3H, COCH_3); 3.67 (s, 3H, OMe); 3.72 (q, 1H, CHCH_3); 7.05 (d, 2 H_{Ar});
 25 7.31 (d, 2 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 4.67 min; 223^+ (MH) $^+$; 240^+ (M^+ H_2O) $^+$; 264^+ ($\text{M} + \text{CH}_3\text{CN}$) $^+$

Productos intermedios (X)

30



EJEMPLO BW

2-fluoro-1-(4-metoxifenil)etanona

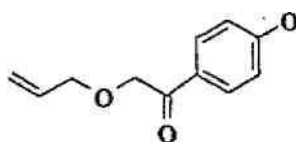
35 Se disuelven 2 g de 4-metoxiacetofenona y 9.51 g de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis (tetra fluoro borato) (F-TEDA-BF_4 , Selectfluor®) en 67 mL de metanol y se calientan durante 24 horas a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de la

evaporación, el residuo se toma en 200 mL de acetato de etilo, se lava con 200 mL de agua después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca en sulfato de sodio. Después de concentrar, el producto se purifica en una columna de sílice de 200 g con 95/5 a 89/11 de heptano/acetato de etilo para producir 1.49 g de un sólido blanco (Rend. = 74%).

TLC: Fr = 0.26 (80/20 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.83 (s, 3H, OMe); 5.40 (d, J = 60 Hz, 2H, CH_2F); 6.9 (d, J = 10 Hz, 2 H_{Ar}); 7.83 (d, J = 10 Hz, 2 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 2: Rt: 1.16 min; 169^+ (MH) $^+$

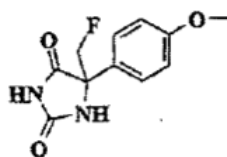


EJEMPLO BX

1-(4-metoxifenil)-2-(2-propeniloxi)etanona

Este producto se prepara de la manera descrita en J. Org. Chem. (1983), 48, 2520-2527 y en J. Org. Chem. (1995), 60, 872-882.

Productos intermedios (XI)



EJEMPLO BY

4-fluorometil-4-(4-metoxifenil)imidazolidina-2,5-diona

Se calientan 0.98 g de 2-fluoro-1-(4-metoxifenil)etanona, 0.759 g de cianuro de potasio y 2.66 g de carbonato de amonio a 55 °C durante 3 horas en 23 mL de una mezcla 50/50 de etanol/agua. Se agregan 2.66 g de carbonato de amonio y se continúa calentando durante 16 horas. 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, después se seca en sulfato de sodio y se evapora para obtener 1.35 g de producto (sólido amarillo blancuzco, Rend. = 97%).

TLC: Fr = 0.1 (60/40 de heptano/acetato de etilo).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 3.77 (s, 3H, OMe); 4.45 y 4.93 (2dd, $J = 13$ y 47 Hz, CH_2F); 7.0 (d, $J = 12,5$ Hz, 2 H_{Ar}); 7.48 (d, $J = 12,5$ Hz, 2 H_{Ar}); 8.81 y 10.96 (2s, 2H, NHs).

5 LC/MS Gradiente 2: Rt: 1.12 min; sin ionización

EJEMPLOS BZ y CA a CI

Una metodología similar aplicada a los productos intermedios X adecuados y con el tiempo de reacción establecido conducen a los productos siguientes:

10 BZ: 4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-metilimidazolidina-2,5-diona

Tiempo de reacción: 169 horas; Rend. = 91%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 1.67 (s, 3H, Me); 3.77 (s, 3H, OMe); 6.81 (ddd, 2 H_{Ar}); 7.40 (t, 2 H_{Ar}); 8.25 (s, 1H, CONH); 10.88 (s, 1H, CONHCO).

15

LC/MS Gradiente 2: Rt: 1.10 min; 237^- (M - H) $^-$

CA: 4-(4-metoxifenil)-4-trifluorometilimidazolidina-2,5-diona

Tiempo de reacción: 18 horas; Rend. = 50%.

20 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 3.83 (s, 3H, OMe); 7.02 (d, 2 H_{Ar}); 7.53 (d, 2 H_{Ar}).

LC/MS Gradiente 1: Rt: 2.54 min; 273^- (M - H) $^-$

CB: 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metilimidazolidina-2,5-diona

25 Tiempo de reacción: 86 horas; Rend. = 96%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 1.63 (s, 3H, Me); 3.83 (s, 3H, OMe); 7.23 (m, 3 H_{Ar}); 8.59 (s, 1H, CONH); 10.79 (s, 1H, CONHCO).

LC/MS Gradiente 2: Rt: 1.42 min; 237^- ((M - H) $^-$

30 CC: 4-metil-4-(2-metil-4-metoxifenil)imidazolidina-2,5-diona

Tiempo de reacción: 118 horas; Rend. = 53%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): 1.71 (s, 3H, Me); 2.20 (s, 3H, PhMe); 3.73 (s, 3H, OMe); 6.77 (s, 2 H_{Ar}); 7.36 (d, 1 H_{Ar}); 8.20 (s, 1H, CONH); 10.88 (s, 1H, CONHCO).

35

LC/MS Gradiente 2: Rt: 1.22 min; 233^- (M - H) $^-$

CD: 4-(4-metoxifenil)-4-[(2-propeniloxi)metil]imidazolidina-2,5-diona

Tiempo de reacción: 26 horas; Rend. = 79%.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 3.69 (s, 3H, OMe); 3.48 y 3.95 (2d, 2H, $J = 10$ Hz, CH_2O); 3.95 (d, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH=}$); 5.05 y 5.18 (2d, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5.78 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 6.85 (d, 2 H_{Ar}); 7.37 (d, 2 H_{Ar}).

5 LC/MS Gradiente 1: Rt: 2.26 min; 318^+ (MH + CH_3CN)⁺
 CE: 2',3'-dihidro-5'-metoxiespiro(imidazolidin-4,1'(1H)inden)-2,5-diona

Tiempo de reacción: 60 horas; Rend. = 10%.

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 2.15 y 2.55 (2m, 2H, CH_2); 2.97 (m, 2H, CH_2Ph); 3.75 (s, 3H, OMe); 6.8 (dd, 1 H_{Ar}); 6.9 (sl; 1 H_{Ar}); 7.05 (d, 1 H_{Ar}); 8.3 (s, 1H, NH).

CF: 7-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-4-etilimidazolidina-2,5-diona

Tiempo de reacción: 5 días; Rend. = 86%.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 0.8 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1.8-1.9 y 1.99-2.1 (2m, 2H, CH_2); 3.9 (s, 3H, OMe); 7.2-7.3 (m, 2 H_{Ar}); 8.65 (s, 1H, NH).

LC/MS Gradiente 2: Rt: 1.09 min; sin ionización

CG: 4-etil-(4-metoxifenil)imidazolidina-2,5-diona

20 Tiempo de reacción: 98 horas; Rend. = 96%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6): δ 0.8 (t, 3H, CH_3Et); 1.84 y 2.04 (2m, 2H, CH_2Et); 3.74 (s, 3H, OMe); 6.95 (d, 2 H_{Ar}); 7.40 (d, 2 H_{Ar}); 8.59 (s, 1H, CONH); 10.79 (s, 1H, CONHCO).

LC/MS Gradiente 2: Rt: 1.29 min; 233^- (M - H)⁻

25 CH: 4-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metilimidazolidina-2,5-diona

Tiempo de reacción: 6 días; Rend. = 95%.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ 1.62 (s, 3H, Me); 3.79 (s, 3H, OMe); 6.99 (d, 1 H_{Ar}); 7.32 (d, 1 H_{Ar}); 7.40 (s, 1H, NH).

30 LC/MS Gradiente 2: Rt: 1.44 min; 253^- (M - H)⁻

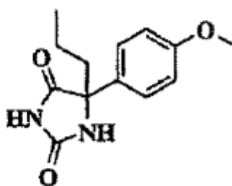
CI: 4-butil-4-(4-metoxifenil)imidazolidina-2,5-diona

Tiempo de reacción: 4 días; Rend. = 39%.

LC/MS Gradiente 2: Rt: 1.28 min; 304^+ (MH + CH_3CN)⁺

CJ: 4-(4-metoxifenil)-4-propilimidazolidina-2,5-diona

35

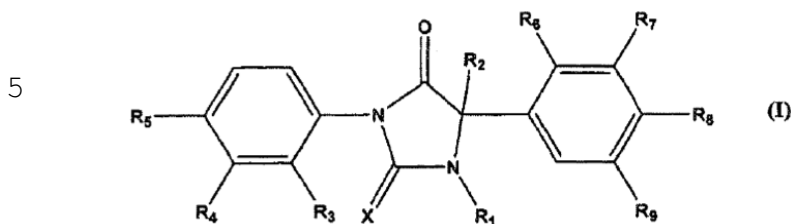


Tiempo de reacción: 18 horas; Rend. = 91%.

^1H -NMR (DMSO- D_6): δ 0.88 (t, 3H, Me); 1.2 (m, 2H, CH_2); 1.8 y 1.95 (2m, 2H, CH_2); 3.73 (s, 3H, OMe); 6.93 (d, 2 H_{Ar}); 7.4 (d, 2 H_{Ar}); 8.58 (s, 1H, NH); 10.7 (sl, 1H, NH) .

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde X es O o S,

- 10 R₁ representa un grupo acilo, aldehído, cicloalquilo o es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo lineal o ramificado; alquilsulfonilo; arilsulfonilo
- 15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo b según se define más adelante; grupos alquilenodioxi; alcoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo; ariloxycarbonilo; alcoxycarbonilalquilo;
- 20 aralcoxycarbonilalquilo; ariloxycarbonilalquilo; trifluorometilo; un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido con un grupo arilo, un grupo cicloalquilo o heterociclilo, alcoxi, alcoxi sustituido con alcoxi-, alquiltio y sus formas oxidadas sulfóxido y sulfona,
- 25 grupos alquilenodioxi; un grupo ciano, amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino, trifluorometilcarbonilamino, fluoroalquilcarbonilamino, diacilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,
- 30 dialquilaminocarbonilo u oxo; y donde cualquier grupo cicloalquilo o heterociclilo y cualquier componente arilo es mono o bicíclico y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo b,
- 35 donde el grupo b consiste en: átomos de halógeno; hidroxilo; grupos aldehído; grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo y haloalquinilo lineales y ramificados; grupos alcoxilo

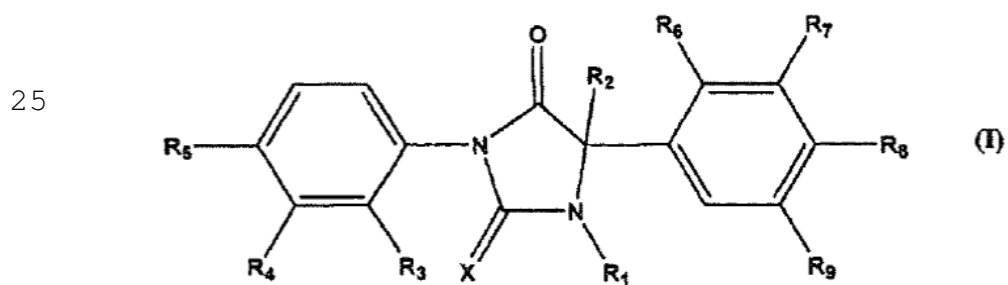
lineales y ramificados; grupos tioalquilo y alquiltio
 lineales y ramificados; alcoxicarbonilo;
 hidroxicarbonilalquilo; alcoxicarbonilalquilo;
 perfluoroalquilo; perfluoroalcoxi; -CN; acilo; grupos
 5 amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino; grupos
 alquilo sustituidos con un grupo amino, alquilamino,
 dialquilamino, acilamino o diacilamino; CONH₂; grupos
 alquilamido; alquiltio y sus formas oxidadas sulfóxido
 y sulfona; grupos alquilenodioxi; y grupos sulfonamida
 10 o alquilsulfonamida;
 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
 lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo,
 haloalquilo, alquenilo o alquinilo; un alquilo
 sustituido con alcoxi- o alqueniloxi-; alquilcarbonilo;
 15 alcoxicarbonilalquilo; o un grupo trifluorometilo;
 R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, representa
 cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
 un grupo hidroxilo, trifluorometilo, un grupo alquilo,
 alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, haloalquilo,
 20 haloalquenilo o haloalquinilo lineal o ramificado; un
 grupo alcóxilo lineal o ramificado; o un grupo
 alquiltio lineal o ramificado, o R₃ y R₄, juntos,
 representan un anillo, opcionalmente aromático o
 heterocíclico, que tiene los carbonos a los cuales
 25 están unidos formando parte de dicho anillo, y que está
 además opcionalmente sustituido con sustituyentes de b,
 R₅ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de
 halógeno, trifluorometilo, -CN, o un grupo -NO₂;
 con tal que no todos los R₃, R₄, y R₅ representen H,
 30 R₆ y R₉ son iguales o diferentes, y cada uno representa
 hidrógeno, halógeno, hidroxilo; un grupo alquilo lineal
 o ramificado, un grupo hidroxialquilo, haloalquilo,
 alquenilo o alquinilo; un grupo alcóxilo lineal o
 ramificado; o un grupo tioalquilo lineal o ramificado;
 35 R₇ y R₈ son iguales o diferentes, y cada uno representa
 hidrógeno, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo; un grupo
 alcóxilo lineal y ramificado opcionalmente sustituido
 con uno o más grupos hidroxilo y/o átomos de halógeno;
 un grupo alquiltio lineal o ramificado opcionalmente

sustituido con uno o más grupos hidroxilo y/o átomos de halógeno; y donde al menos uno de R_7 y R_8 es un hidroxilo; un grupo alcoxilo lineal o ramificado; o un grupo alquiltio lineal o ramificado;

5 o R_7 , R_8 y R_9 son según se definieron, y R_6 es C_{1-3} -alquilo o, junto con R_1 o R_2 , representa un grupo de unión metileno, etileno, etenileno, propileno, o propenileno, opcionalmente sustituido con uno o más metilo, trifluorometilo, hidroxilo o átomos de
10 halógeno,

y donde todos los componentes alquilo contienen entre 1 y 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, y todos los componentes alquenilo o alquinilo contienen entre 2 y 6 átomos de carbono, y
15 están opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, y donde cualquier componente arilo es opcionalmente un grupo heteroarilo, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, para usar en la modulación de uno o más receptores de
20 andrógenos.

2 Un compuesto de fórmula (I):



30 donde

X es O o S,

R_1 representa un grupo acilo, aldehído, cicloalquilo o es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo,
35 haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo lineal o ramificado; alquilsulfonilo; arilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo b según se define más adelante; grupos

alquilenodioxi; alcoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo;
 ariloxicarbonilo; alcoxicarbonilalquilo;
 aralcoxicarbonilalquilo; ariloxicarbonilalquilo;
 trifluorometilo; un grupo alquilo lineal o ramificado
 5 sustituido con un grupo arilo, un grupo cicloalquilo o
 heterociclilo, alcoxi, alcoxi sustituido con alcoxi-,
 alquiltio y sus formas oxidadas sulfóxido y sulfona,
 grupos alquilenodioxi; un grupo ciano, amino,
 alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino,
 10 diaralquilamino, diarilamino, acilamino,
 trifluorometilcarbonilamino, fluoroalquilcarbonilamino,
 diacilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,
 dialquilaminocarbonilo u oxo; y donde cualquier grupo
 cicloalquilo o heterociclilo y cualquier componente
 15 arilo es mono o bicíclico y está opcionalmente
 sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser
 iguales o diferentes, seleccionados del grupo b,
 donde el grupo b consiste en: átomos de halógeno;
 hidroxilo; grupos aldehído; grupos alquilo, alquenilo,
 20 alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo,
 hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo y
 haloalquinilo lineales o ramificados; grupos alcoxilo
 lineales y ramificados; grupos tioalquilo y alquiltio
 lineales y ramificados; grupos alcoxicarbonilo;
 25 hidroxicarbonilalquilo; alcoxicarbonilalquilo;
 perfluoroalquilo; perfluoroalcoxi; -CN; acilo; amino,
 alquilamino, dialquilamino, acilamino; grupos alquilo
 sustituidos con un grupo amino, alquilamino,
 dialquilamino, acilamino, o diacilamino; grupos CONH₂;
 30 alquilamido; grupos alquiltio y sus formas oxidadas
 sulfóxido y sulfona; grupos alquilenodioxi; y grupos
 sulfonamida o alquilsulfonamida;
 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
 lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo,
 35 haloalquilo, alquenilo o alquinilo; un alquilo
 sustituido con alcoxi- o alqueniloxi-; alquilcarbonilo;
 alcoxicarbonilalquilo; o un grupo trifluorometilo;
 R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, representa
 cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,

un grupo hidroxilo, trifluorometilo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo lineal o ramificado; un grupo alcoxilo lineal o ramificado; o un grupo alquiltio lineal o ramificado, o R_3 y R_4 , juntos, representan un anillo, opcionalmente aromático o heterocíclico, que tiene los carbonos a los cuales están unidos formando parte de dicho anillo, y que está además opcionalmente sustituido con sustituyentes de b,

R_5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, $-CN$ o $-NO_2$; con tal que no todos los R_3 , R_4 , y R_5 representen H, R_6 y R_9 son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo; un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo, haloalquilo, alquenilo o alquinilo; un grupo alcoxilo lineal o ramificado; o un grupo tioalquilo lineal o ramificado; R_7 y R_8 son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, sulfhidrilo; un grupo alcoxilo lineal y ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo y/o átomos de halógeno; un grupo alquiltio lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo y/o átomos de halógeno; y donde al menos uno de R_7 y R_8 es un hidroxilo; un sulfhidrilo; un grupo alcoxilo lineal o ramificado; o un grupo alquiltio lineal o ramificado; o R_7 , R_8 y R_9 son según se definieron, y R_6 es C_{1-3} -alquilo o, junto con R_1 o R_2 , representa un grupo de unión metileno, etileno, etenileno, propileno, o propenileno, opcionalmente sustituido con uno o más metilo, trifluorometilo, hidroxilo o átomos de halógeno,

y donde todos los componentes alquilo contienen entre 1 y 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, y todos los componentes alquenilo o alquinilo contienen entre 2 y 6 átomos de carbono, y están opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, y donde cualquier componente arilo es opcionalmente un grupo heteroarilo,

con tal que, cuando X es O, R₁ es alquilo, y R₂ es hidrógeno, entonces al menos uno de R₇ y R₈ es un hidroxilo o un sulfhidrilo, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

5

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde

R₁ representa un grupo acilo, aldehído, cicloalquilo o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxialquinilo, haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo lineal o ramificado; alcoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo; ariloxycarbonilo; alcoxycarbonilalquilo; aralcoxycarbonilalquilo; ariloxycarbonilalquilo; trifluorometilo; un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido con un grupo arilo, un grupo cicloalquil o heterociclilo, alcoxi, alcoxi sustituido con alcoxi-, un grupo alquiltio, ciano, amino, alquilamino, aralquilamino, arilamino, dialquilamino, diaralquilamino, diarilamino, acilamino, trifluorometilcarbonilamino, fluoroalquilcarbonilamino, diacilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo u oxo; y donde cualquier grupo cicloalquilo o heterociclilo o cualquier componente arilo es mono o bicíclico y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo b según se definió,

y

R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes, representa cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, trifluorometilo, un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalquenilo o haloalquinilo lineal o ramificado; un grupo alcoxilo lineal o ramificado; o un grupo alquiltio lineal o ramificado, o R₃ y R₄, juntos, representan un anillo, opcionalmente aromático o heterocíclico, que tiene los carbonos a los cuales están unidos formando parte de dicho anillo, y que está además opcionalmente sustituido con sustituyentes de b.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, donde X es O.
- 5 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado, un grupo hidroxialquilo, haloalquilo o trifluorometilo.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde uno de R₇ y R₈ es un hidroxilo.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde R₄ es -OH.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde R₄ es halógeno, trifluorometilo, o un grupo alquilo o alcoxilo lineal o ramificado.
- 25 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, donde R₅ es halógeno, -NO₂ o -CN.
- 30 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde uno de R₄ es trifluorometilo y R₅ es -CN.
- 35 11. Un compuesto seleccionado entre:
1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-metilimidazolidina-2,5-diona,
1-(3,4-diclorofenil)-4-(4-hidroxifenil)-3-(2-propenil)imidazolidina-2,5-diona,
4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-(2-propenil)imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-

trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(2-propinil)-
 imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[4-(4-hidroxifenil)-4-metil-5-oxo-3-(2-propenil)-2-
 5 tioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 2-cloro-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-
 hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo,
 4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-
 hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo,
 10 (R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-
 hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-
 trifluorometilbenzonitrilo,
 1-(3,4-diclorofenil)-4-hidroximetil-4-(4-hidroxifenil)-
 3-metilimidazolidina-2,5-diona,
 15 4-[4-hidroximetil-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,5-
 dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[4-fluorometil-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,5-
 dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[3-(2-butinil)-4-(4-hidroxifenil)-4-metil-2,5-dioxo-
 20 imidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[4-(4-hidroxifenil)-3-metoximetil-4-metil-2,5-
 dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 (R)-4-[3,4-dimetil-2,5-dioxo-4-(4-
 hidroxifenil)imidazolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo,
 25 (R)-4-[4-fluorometil-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-2,5-
 dioxoimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo,
 4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-metoximetil-4-
 metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo, y
 (R)-4-[2,5-dioxo-4-(4-hidroxifenil)-3-metoximetil-4-
 30 metilimidazolidin-1-il]-2-trifluorometilbenzonitrilo.

12. Una composición farmacéuticamente aceptable que
 contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 2 a 11, junto con uno o más vehículos
 35 o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 2 a 11, o una composición farmacéutica
 de acuerdo con la reivindicación 12 para usar en

medicina.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición farmacéutica
5 de acuerdo con la reivindicación 12 para usar en la profilaxis o el tratamiento de caquexia.