

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 988**

51 Int. Cl.:

C07D 233/72 (2006.01)

C07D 233/76 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2010 E 10717193 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2419410**

54 Título: **Derivados de imidazolidin-2,4-diona y su utilización como medicamento contra el cáncer**

30 Prioridad:

17.04.2009 FR 0901865

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

04.06.2013

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt , FR**

72 Inventor/es:

**PREVOST, GRÉGOIRE;
AUVIN, SERGE;
LANCO, CHRISTOPHE;
LIBERATORE, ANNE-MARIE y
LAVERGNE, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 405 988 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazolidin-2,4-diona y su utilización como medicamento contra el cáncer.

Campo de la invención

5 La presente solicitud tiene por objeto nuevos derivados de imidazolidin-2,4-diona. Estos productos tienen una actividad anti-proliferativa. Son particularmente interesantes para tratar los estados patológicos y las enfermedades relacionadas con una proliferación celular anormal tal como los cánceres. La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos productos y a su uso en la preparación de un medicamento.

Estado de la técnica

10 Actualmente, el cáncer constituye todavía una de las principales causas de fallecimiento y eso a pesar de las numerosas moléculas en el mercado de los medicamentos.

Es necesario, por consiguiente, identificar nuevas moléculas más potentes que permitan una mejor respuesta antitumoral y eso para una buena actividad inhibidora de la proliferación de colonias celulares tumorales.

15 Tales moléculas son, por consiguiente, particularmente interesantes para tratar los estados patológicos relacionados con una proliferación celular anormal. Pueden así ser utilizadas en el tratamiento de tumores o cánceres, por ejemplo, los de esófago, estómago, intestino, recto, cavidad bucal, faringe, laringe, pulmón, colon, mama, cuello uterino, endometrio, ovarios, próstata, testículos, vejiga, riñón, hígado, páncreas, hueso, tejido conjuntivo, piel tal como los melanomas, ojos, cerebro y sistema nervioso central, así como el cáncer de tiroides, la leucemia, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas no-Hodgkin, los melanomas múltiples y otros cánceres.

20 Tiene particular interés encontrar terapias para los cánceres hormono-dependientes, para los tumores que expresan los receptores de los andrógenos, y para los cánceres de mama y de próstata.

El documento US 2007/0249697 describe compuestos que tienen la estructura fenil-imidazolidin-2,4-diona y que se usan como antagonistas del receptor de andrógenos para el tratamiento del cáncer.

25 El uso de los anti-andrógenos en el cáncer de próstata se basa en su propiedad para competir con los agonistas naturales del receptor de los andrógenos. Sin embargo la eficacia de estos anti-andrógenos parece limitada en el tiempo, y los pacientes acaban abandonando los tratamientos. Sobre este abandono se han desarrollado varias hipótesis que muestran una actividad agonista en lugar de una actividad antagonista de estas moléculas (Veldscholte J, Berrevoets CA, Brinkmann AO, Grootegoed JA, Mulder E. Biochemistry 1992 Mar 3;31(8):2393-9). Por ejemplo, la nilutamida es capaz de estimular el crecimiento en cultivo de células humanas de cáncer de próstata. Como complemento de estas indicaciones experimentales, los datos clínicos apoyan también este papel perjudicial de los anti-andrógenos (Akimoto S.; Antiandrogen withdrawal syndrome Nippon Rinsho. 1998 Aug; 56(8):2135-9. Paul R, Breul J. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance Drug Saf. 2000 Nov; 23(5): 381-90).

30

35 Además, la obtención de compuestos anti-andrógenos puros no parece cosa fácil, por eso los trabajos de K. Tachibana y colaboradores en Bioorg. Med. Chem. 15 (2007) 174-185 así como la de Cantin y colaboradores en The Journal of Biological Chemistry, 282, 42, (2007) 30910-30919, muestran que los compuestos de estructuras químicas muy similares que poseen un farmacóforo ligando de los receptores de los andrógenos pueden conducir tanto a actividades biológicas agonistas como antagonistas.

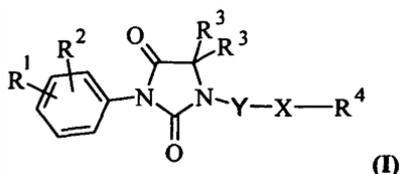
40 Aquí la solicitante ha identificado compuestos que muestran una actividad anti-proliferativa del tumor prostático que sorprendentemente no muestran actividad agonista en las concentraciones en las que la nilutamida se comporta como un agonista. Esta diferencia de comportamiento sobre la proliferación de los nuevos compuestos con relación a la nilutamida es apoyada por su capacidad para inducir la desaparición de los receptores andrógenos en su forma proteica. La nilutamida no tiene efecto alguno sobre este tipo de receptor.

Las propiedades de estas nuevas moléculas deben permitir un mejor tratamiento del cáncer de próstata evitando el abandono de los anti-andrógenos actuales.

45 Además, los compuestos de la presente invención pueden igualmente ser utilizados para tratar las patologías relacionadas con la presencia de los receptores de los andrógenos como, por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la prostamegalia, el acné, la alopecia andrógena, el hirsutismo, etc.

Resumen de la invención

La invención tiene, por consiguiente, por objeto los compuestos de fórmula general (I)



en forma racémica, de enantiómero o en cualquier combinación de estas formas y en la cual

5 R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de halógeno o bien un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, $-NR^6-CO-R^5$, $-NR^6-SO_2-R^5$, $-NR^6-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$, $-NR^6-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ó $-CO-NH_2$;

n representa un número entero escogido entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

R^5 representa un radical alquilo, arilo o heteroarilo;

R^6 y R^7 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alquiloxicarbonilo;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

10 R^3 representa un radical alquilo o un átomo de hidrógeno; o bien los dos radicales R^3 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo que comprende 3 a 6 miembros;

R^4 representa un radical haloalquilo de 2 a 10 átomos de carbono;

Y representa una cadena de alquileo de 2 a 14 átomos de carbono, lineal o ramificada, pudiendo estar esta cadena saturada o insaturada, y pudiendo contener uno o varios miembros $-O-$ adicionales;

15 X representa $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S=N(R^9)-$ ó $-S(O)=N(R^9)-$;

R^9 representa un átomo de hidrógeno o un radical haloalquilcarbonilo,

o una sal de este último farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, Y representa una cadena de alquileo, lineal saturada, de 2 a 14 átomos de carbono.

20 Preferiblemente, R^1 representa un átomo de halógeno, o bien un radical alquilo, alcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, $-NR^6-CO-R^5$, $-NR^6-SO_2-R^5$, $-NR^6-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$, $-NR^6-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ó $-CO-NH_2$; R^2 representa un átomo de halógeno, un radical alquilo o haloalquilo.

Preferiblemente, R^2 representa un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, R^8 representa un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, R^5 representa un radical alquilo.

25 Preferiblemente, R^3 representa un radical alquilo.

Preferiblemente, R^4 representa un radical haloalquilo que comprende 4 a 6 átomos de carbono y 3 a 9 átomos de flúor; e Y representa una cadena de alquileo de 5 a 10 átomos de carbono.

Preferiblemente, n representa un número entero escogido entre 0, 1, 2, 3 y 4. Preferiblemente, n vale 0 ó 1. Preferiblemente, n vale 0. Preferiblemente, n vale 1. Según una alternativa, n vale 2. Según una alternativa, n vale 3.

30 Preferiblemente, R^1 está en la posición para.

Preferiblemente, R^2 está en la posición meta.

Preferiblemente, R^1 representa un radical ciano, nitro, amino, $-NR^6-CO-R^5$, $-NR^6-SO_2-R^5$, $-NR^6-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$, $-NR^6-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ó $-CO-NH_2$;

R^2 representa un radical alquilo o haloalquilo;

35 R^5 representa un radical alquilo;

R^6 y R^7 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alquiloxicarbonilo;

R³ representa un radical alquilo, o bien los dos radicales R³ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo que comprende 3 a 6 miembros;

R⁴ representa un radical haloalquilo que comprende 4 a 6 átomos de carbono y 3 a 9 átomos de flúor;

n vale 0 ó 1; y

5 R⁹ representa un átomo de hidrógeno o -COCF₃.

Preferiblemente, R¹ representa un radical ciano, nitro, amino, -NH-CO-R⁵, -CO-NH₂, -NH-CO-NHR⁶, -NH-SO₂-NHR⁶;

R² representa un radical alquilo o haloalquilo;

R⁵ representa un radical alquilo;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alquiloxicarbonilo;

10 R³ representa un radical alquilo;

R⁴ representa un radical haloalquilo que comprende 4 a 6 átomos de carbono y 3 a 9 átomos de flúor;

Y n representa un número entero comprendido entre 5 y 11.

Preferiblemente, R¹ representa un radical ciano, nitro, -NR⁸-CO-R⁵, -NR⁸-SO₂-R⁵, -NR⁸-CO-(CH₂)_nNR⁶R⁷, -NR⁸-SO₂-(CH₂)_n-NR⁶R⁷ ó -CO-NH₂; n vale 0 ó 1; R⁵ representa un radical alquilo, R⁶ y R⁷ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y R² representa un radical alquilo o haloalquilo.

15

Preferiblemente, R¹ representa un radical ciano, nitro, -NH-CO-R⁵, -CO-NH₂, -NH-CO-NHR⁶, -NH-SO₂-NHR⁶; R⁵ representa un radical alquilo, R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y R² representa un radical alquilo o haloalquilo.

Preferiblemente, R¹ representa un radical nitro o -NR⁸-CO-R⁵ en el que R⁵ representa un radical alquilo.

20 Preferiblemente, R¹ representa un radical nitro o -NH-CO-R⁵ en el que R⁵ representa un radical alquilo.

Preferiblemente, el radical alquilo representa un grupo metilo y/o el radical haloalquilo representa un grupo trifluorometilo, o un radical de fórmula empírica C₅H₆F₅, C₅H₄F₇, C₆H₈F₅, C₆H₆F₇ ó C₆H₄F₉.

Preferiblemente, Y representa una cadena de alquileo de 9 a 10 átomos de carbono.

Preferiblemente, la presente invención tiene por objeto un compuesto de fórmula general (I) escogido entre:

25 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]pentil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}imidazolidin-2,4-diona

30 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]octil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]octil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]decil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]decil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]undecil}imidazolidin-2,4-diona

35 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]undecil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona

40 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

- 3-[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona
- N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-acetamida
- 5 - N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-acetamida
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida
- 10 - 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
- 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
- 3-(4-amino-3-metilfenil)-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
- 3-(4-amino-3-metilfenil)-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
- 1-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]-
- 15 3-(1-metilpropil)urea
- 1-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]-3-(1-metilpropil)urea
- Carbamato de ter-butil{[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamoilo}
- 20 - N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamida
- N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamida
- N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamida
- 3-[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona.
- 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-5-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}-5,7-diazaspiro[3.4]octan-6,8-diona
- 25 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]etoxi}etoxi)etil]imidazolidin-2,4-diona
- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]etoxi}etoxi)etil]imidazolidin-2,4-diona
- 30 - N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]etoxi}etoxi)etil]imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]acetamida
- N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]etoxi}etoxi)etil]imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]acetamida
- N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N-metilacetamida
- 35 - N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-metansulfonamida
- N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida
- 40 - N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida

- Clorhidrato de N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida
 - N-[(1Z)-(9-{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}nonil)(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)-λ4-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida
 - 5 - N-[(9-{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}nonil)(oxido)(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)-λ4-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonimidoil]nonil}imidazolidin-2,4-diona.
- Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) es escogido entre:
- 10 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]pentil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}imidazolidin-2,4-diona
 - 15 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]octil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]octil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]decil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]decil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]undecil}imidazolidin-2,4-diona
 - 20 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]undecil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 25 - 3-[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-acetamida
 - N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-acetamida
 - 30 - 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
 - 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
 - 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida
 - 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida
 - 35 - 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 3-(4-amino-3-metilfenil)-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 3-(4-amino-3-metilfenil)-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona
 - 1-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]-3-(1-metilpropil)urea
 - 40

- 1-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]-3-(1-metilpropil)urea

- Carbamato de ter-butil[[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metil-fenil]-sulfamoilo}

5 - N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamida

- N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamida

- N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamida

- 3-[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona.

10 Todavía más preferiblemente, la presente invención tiene por objeto un compuesto de fórmula general (I) escogido entre:

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]decil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

15 - N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-acetamida

-N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida

- Clorhidrato de N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-

20 2-(trifluorometil)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida.

Preferiblemente, el compuesto es escogido entre:

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona;

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]decil}imidazolidin-2,4-diona;

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona;

25 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona;

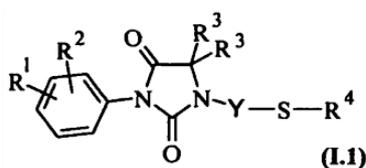
- N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-acetamida.

Preferiblemente, el compuesto es el N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]acetamida.

30 Preferiblemente, el compuesto es el N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida.

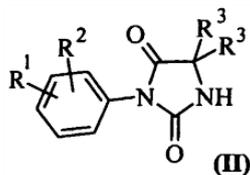
Preferiblemente, el compuesto es el clorhidrato de N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N2,N2-dimetilglicinamida.

35 La invención tiene, igualmente, por objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque comprende la obtención de compuestos de fórmula general (I.1) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el átomo de azufre),

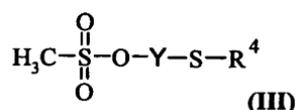


en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos anteriormente,

- bien por condensación de los derivados de hidantoína de fórmula general (II)



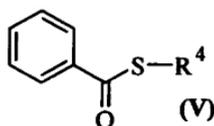
en la que R¹, R² y R³ son como los definidos anteriormente, en presencia de una base fuerte a una temperatura comprendida entre 25 y 60 °C, en un disolvente polar anhidro, sobre los derivados mesílatos de fórmula general (III),



5

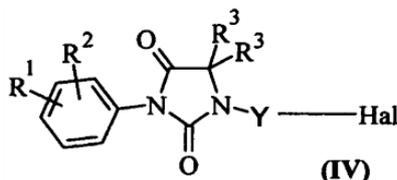
en la que R⁴ e Y son como los definidos anteriormente,

- bien por el tratamiento de los derivados tiobenzóilos de fórmula general (V),



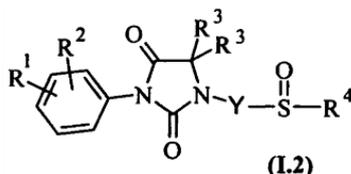
en la que R⁴ es tal como se ha definido anteriormente, por un alcoholato en un disolvente prótico polar seguido de

10 - la adición del derivado halogenado de fórmula general (IV),



en la que R¹, R², R³ e Y son como los definidos anteriormente, en solución en un disolvente polar.

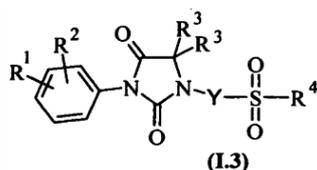
Preferiblemente, el procedimiento comprende además una etapa de oxidación de los compuestos de fórmula general (I.1) en sulfóxido de fórmula general (I.2) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el radical -SO-),



15

en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos anteriormente.

Preferiblemente, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), comprende además una etapa de oxidación de los derivados sulfóxidos de fórmula general (I.2) en sulfonas de fórmula general (I.3) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el grupo -SO₂-),



20

en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos anteriormente.

La invención tiene, igualmente, por objeto uno de los compuestos siguientes como producto intermedio:

- 1-(5-yodopentil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
- 1-(8-yodoocetil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
- 5 - 1-(9-bromononil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
- 4-[3-(9-bromononil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo
- 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)imidazolidin-2,4-diona
- 1-(9-bromononil)-5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)imidazolidin-2,4-diona.

La invención tiene, igualmente, por objeto uno de los compuestos de fórmula (I) como medicamento.

- 10 La invención tiene, igualmente, por objeto composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

La invención tiene, igualmente, por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

- 15 Preferiblemente, el medicamento se destina al tratamiento de un cáncer hormono-dependiente.

Preferiblemente, el medicamento se destina al tratamiento de un cáncer que expresa los receptores de andrógenos

Preferiblemente, el medicamento se destina al tratamiento de un cáncer de mama o de próstata.

Breve descripción de las figuras

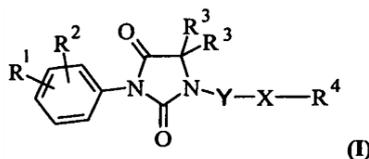
- 20 La figura 1 representa el efecto de los compuestos 18 y 43a sobre la proliferación celular de las LNCaP cultivadas en un medio sin esteroides.

Las figuras 2 y 3 representan los efectos de los compuestos 18 y 43a sobre la disminución de la expresión proteica del receptor de los andrógenos.

La figura 4 representa el efecto de la nilutamida sobre la disminución de la expresión proteica del receptor de los andrógenos.

- 25 **Descripción detallada de los modos de realización de la invención**

La invención tiene, por consiguiente, por objeto los compuestos de fórmula general (I)



en forma racémica, de enantiómero o cualquier combinación de esas formas.

- 30 R¹ y R² representan independientemente un átomo de halógeno, o bien un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, -NR⁵-CO-R⁵, -NR⁵-SO₂-R⁵, -NR⁵-CO-(CH₂)_n-NR⁶R⁷ -NR⁵-SO₂-(CH₂)_n-NR⁶R⁷ ó -CO-NH₂.

n representa un número entero comprendido entre 0 y 6.

R⁵ representa un radical alquilo, arilo, o heteroarilo. Preferiblemente, R⁵ es un radical alquilo.

R⁶ y R⁷ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un alquiloxicarbonilo.

- 35 R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo. Preferiblemente, R⁸ representa un átomo de hidrógeno.

R³ representa un radical alquilo o un átomo de hidrógeno. Alternativamente, los dos radicales R³ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo que comprende 3 a 6 miembros.

R⁴ representa un radical haloalquilo de 2 a 10 átomos de carbono.

Y representa una cadena de alquileo de 2 a 14 átomos de carbono. La cadena Y puede ser lineal o ramificada. Esta cadena puede ser saturada o insaturada. Puede contener uno o varios miembros -O- adicionales.

X representa -S-, -SO-, -SO₂-, -S=N(R⁹)- ó -S(O)=N(R⁹)-.

R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un radical haloalquilcarbonilo.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

10 Por sal farmacéuticamente aceptable, se consideran principalmente sales de adición de ácidos inorgánicos tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato o de ácidos orgánicos tal como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, pamoato y estearato. Se incluyen igualmente en el campo de la presente invención, cuando se utilicen, las sales formadas a partir de bases tales como el hidróxido de sodio o de potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, podemos referirnos a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

En las definiciones antes mencionadas, el término halógeno (o halo) representa el radical fluoro, cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro, fluoro o bromo. De manera más preferible, el término halógeno (o halo) representa un radical fluoro.

15 Cuando no se dan más detalles, el término alquilo al que se refiere la presente invención representa un radical alquilo lineal o ramificado que comprende entre 1 y 12 átomos de carbono tal como los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo, pentilo o amilo, isopentilo, neopentilo, hexilo o isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo. Preferiblemente, el radical alquilo será un radical alquilo (C₁-C₆), es decir, que representa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como se ha definido anteriormente, o un radical alquilo (C₁-C₄) que representa un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo.

20 El término alquilo en las expresiones alcoxi (o alquiloxi), alquilamino, dialquilamino, haloalquilo o alcocarbonilo (o alquiloalcarbonilo) representa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente.

25 Más particularmente, por haloalquilo, se considera un radical alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno (y eventualmente todos) es reemplazado por un átomo de halógeno (halo) como por ejemplo, y preferiblemente, tri-fluorometilo o los radicales de fórmula empírica C₅H₆F₅, C₅H₄F₇, C₆H₈F₅, C₆H₆F₇ ó C₆H₄F₉.

El término haloalquilo en la expresión haloalquilcarbonilo representa un radical haloalquilo tal como se ha definido anteriormente.

30 Por cicloalquilo cuando no se dan más detalles, se considera un radical cíclico carbonado saturado que comprende 3 a 6 miembros tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

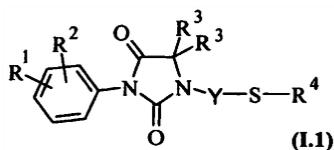
35 Como se usa en la presente invención, los radicales arilos pueden ser de tipo monocíclicos o policíclicos aromáticos. Los radicales arilos monocíclicos pueden ser escogidos entre los radicales fenilos, toliilos, xililos, mesitilos, cumenilos y, preferiblemente, fenilos. Los radicales arilos policíclicos pueden ser escogidos entre los radicales naftilo, antrilo, fenantrilo y fluorenilo. Pueden estar, opcionalmente, sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes tal como alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, halo, ciano, nitro, arilo, ariloxi, ariloxicarbonilo, o arilcarbonilo.

Como se usa en la presente invención, el término heteroarilo designa a un ciclo insaturado aromático que comprende uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes escogidos entre N, O y S tal como furilo, tienilo, isoxazolilo, benzotriazolilo, piridinilo, oxazolilo, pirazolilo, pirimidinilo o quinoxalilo.

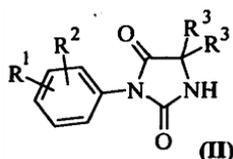
40 Por cadena alquileo de 2 a 14 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, se considera, por ejemplo, una cadena metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo, pentilo o amilo, isopentilo, neopentilo, hexilo o isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, eteno, propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno, octeno, noneno, decileno, undecileno, dodecileno o but-1,3-dieno.

45 Por sal farmacéuticamente aceptable, se consideran principalmente las sales de adición de ácidos inorgánicos tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato o de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, pamoato y estearato. Se incluyen, igualmente, en el campo de la presente invención, cuando se utilicen, las sales formadas a partir de bases tales como el hidróxido de sodio o de potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, puede hacerse referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

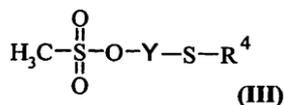
50 La invención tiene, igualmente, por objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente. Los compuestos de fórmula general (I.1) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el átomo de azufre),



en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos anteriormente, pueden ser obtenidos por condensación de los derivados de hidantoína de fórmula general (II)



5 en la que R¹, R² y R³ son como los definidos anteriormente en derivados mesíatos de fórmula general (III),

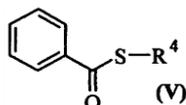


en la que R⁴ e Y son como los definidos anteriormente.

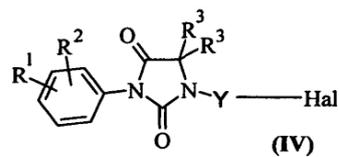
La condensación se realiza en presencia de una base fuerte. La condensación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25 y 60 °C. El disolvente es preferiblemente un disolvente polar anhidro.

10 Los compuestos de fórmula general (I.1) pueden también ser obtenidos

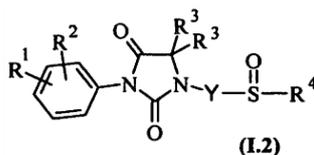
(i) por el tratamiento de los derivados tiobenzóilos de fórmula general (V),



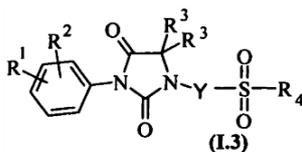
en la que R⁴ es tal como se ha definido anteriormente, por un alcoholato en un disolvente prótico polar, tratamiento seguido de la adición del derivado halogenado de fórmula general (IV),



15 en la que R¹, R², R³ e Y son como los definidos anteriormente, en solución en un disolvente polar;
Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (I.1) son transformados, por oxidación, en sulfóxido de fórmula general (I.2) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el radical -SO-),

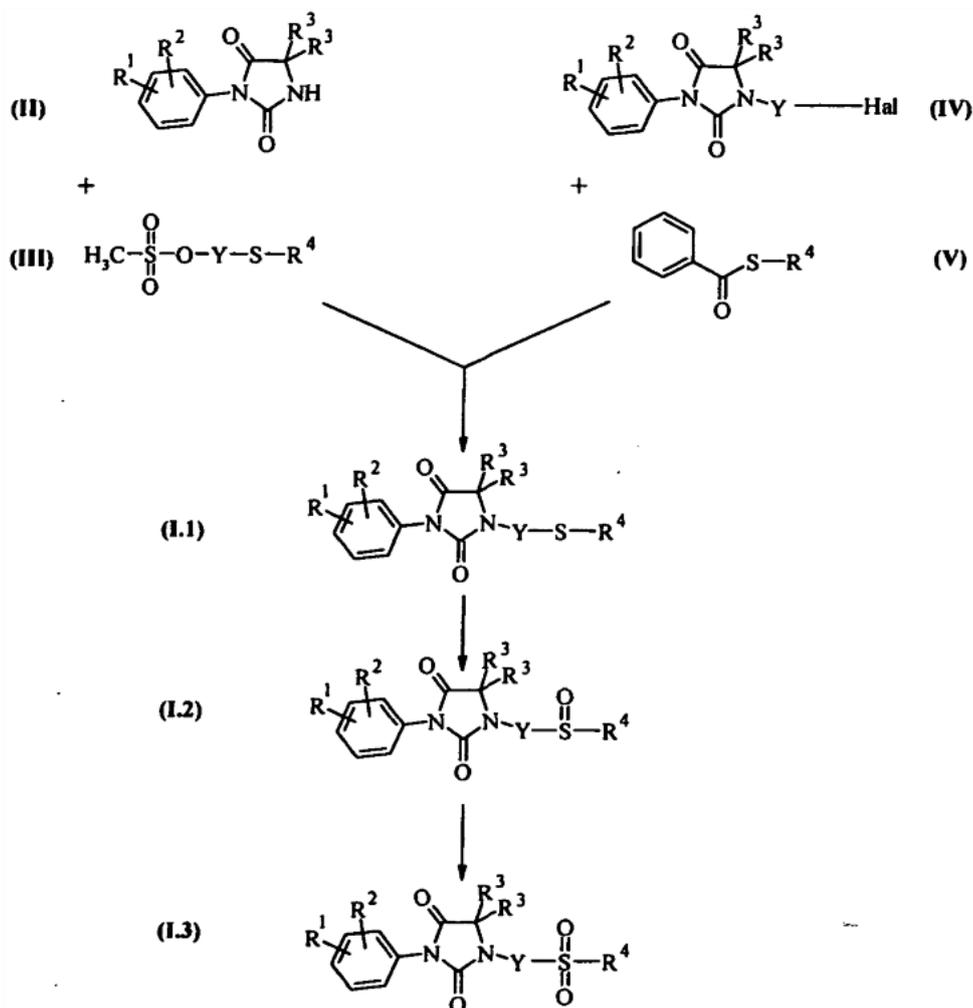


20 en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos anteriormente.
Preferiblemente, los derivados sulfóxidos de fórmula general (I.2) pueden ser transformados, por oxidación, en sulfonas de fórmula general (I.3) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el grupo -SO₂-),

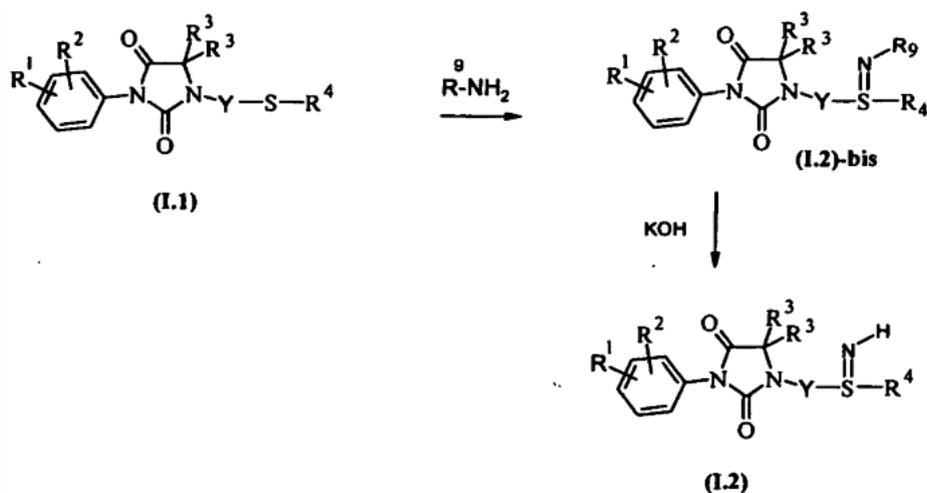


en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos anteriormente.

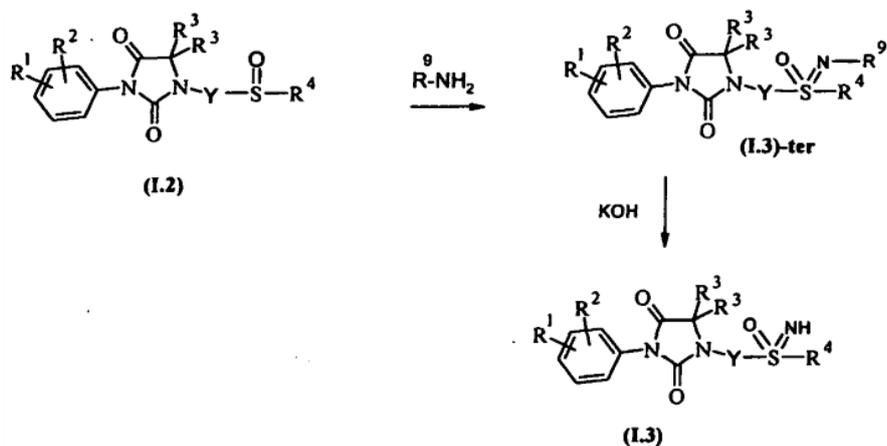
- Los compuestos de fórmula general (I) según la invención pueden ser preparados según la ruta de síntesis representada en el Esquema 1 siguiente. Los compuestos de fórmula general (I) en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son tal como se ha descrito anteriormente pueden ser obtenidos según dos enfoques diferentes según la facilidad de conseguir los productos intermedios. La condensación de los derivados de hidantoína de fórmula general (II) sobre los derivados mesilatos de fórmula general (III) (preparados según un protocolo experimental descrito en el documento WO 2005077968) se realiza en presencia de una base, tal como, por ejemplo, NaH, preferiblemente por calentamiento entre 25 y 60 °C y durante un período de 5 a 15 horas en un disolvente polar anhidro, tal como, por ejemplo, THF o DMF, para llevar a los compuestos de fórmula general (I.1). Alternativamente, los compuestos de fórmula general (I.1) pueden ser preparados por tratamiento de los derivados tiobenzoílos de fórmula general (V) (preparados según un protocolo experimental que se descrito en el documento WO 2005077968) por un alcoholato, tal como, por ejemplo, tBuO⁻K⁺, en solución en un disolvente prótico polar, preferiblemente MeOH, durante un período de 30 minutos a 2 horas, antes de la adición del derivado halogenado de fórmula general (IV) en solución en un disolvente polar, tal como, por ejemplo, MeOH. La reacción se lleva a cabo generalmente a 20 °C y durante un tiempo que puede variar de 10 a 24 horas. La oxidación del grupo tioéter de los compuestos de fórmula general (I.1) en sulfóxido de fórmula general (I.2) se realiza en presencia de una cantidad sub-equivalente de Oxone en una mezcla de disolventes tales como THF y agua a una temperatura de 20 °C y durante un período de tiempo de 15 a 30 minutos.
- La transformación de los derivados sulfóxidos de fórmula general (I.2) en sulfonas de fórmula general (I.3) se lleva a cabo, igualmente, en una mezcla de disolventes tales como THF y agua en presencia de Oxone. Generalmente, se necesitan tres equivalentes del agente oxidante y un tiempo de reacción de 3 a 5 horas para llevar a cabo la transformación total.

**Esquema 1**

Los derivados sulfanilidenos de fórmula general (I.2) en los que R^2 , R^3 , R^4 , R^9 e Y son tal como se ha descrito anteriormente, son preparados a partir de los derivados tioalquilo de fórmula general (I.1), esquema I-bis. La reacción se lleva a cabo en condiciones experimentales análogas a las descritas por C. Bolm y colaboradores en Organic Letters 2004, vol. 6, nº 17, 1305-1307. La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un derivado acetamida R^9 -NH₂ y el compuesto tioalquilo de fórmula general (I.1) en presencia de un agente de oxidación como, por ejemplo, el óxido de magnesio, a una temperatura comprendida entre 20 °C y 30 °C (preferiblemente 25 °C), en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o un disolvente clorado y en particular el diclorometano y durante un período de varias horas. El derivado de fórmula general (I.2)-bis se hace reaccionar a continuación a una temperatura comprendida entre 20 °C y 30 °C (preferiblemente 25 °C), en presencia de una base mineral y en particular el hidróxido de potasio en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, el tetrahidrofurano, un disolvente alcohólico y, en particular, metanol, y durante un período de varias horas para llegar al compuesto de fórmula general (I-2).

**Esquema I-bis**

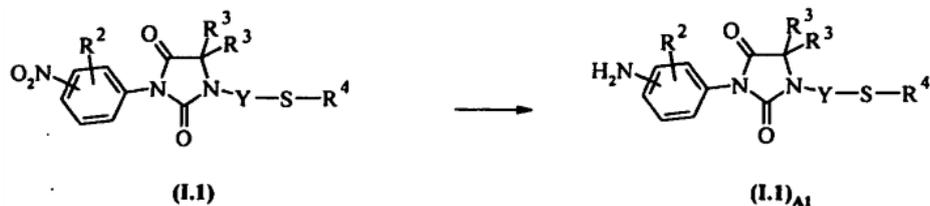
Los derivados sulfonimidados de fórmula general (I.3) en los que R^2 , R^3 , R^4 , R^9 e Y son tal como se ha descrito anteriormente, son preparados a partir de los derivados sulfóxido de fórmula general (I.2), esquema I-ter. La reacción se lleva a cabo en condiciones experimentales análogas a las descritas por C. Bolm y colaboradores en Organic Letters 2004, vol. 6, nº 17, 1305-1307. La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un derivado acetamida R^9-NH_2 y el compuesto sulfóxido de fórmula general (I.2) en presencia de un agente de oxidación como, por ejemplo, el óxido de magnesio, a una temperatura comprendida entre 20 °C y 30 °C (preferiblemente 25 °C), en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, o en un disolvente clorado y, en particular, el diclorometano y durante un período de varias horas. El derivado de fórmula general (I.3)-ter se hace reaccionar a continuación a una temperatura comprendida entre 20 °C y 30 °C (preferiblemente 25 °C), en presencia de una base mineral y, en particular, carbonato de potasio en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, o en un disolvente alcohólico y en particular metanol y durante un período de varias horas para obtener el compuesto de fórmula (I.3).

**Esquema I-ter**

A) Preparación de los compuestos de fórmula general (I.1) en los que R^1 es un grupo amino eventualmente sustituido:

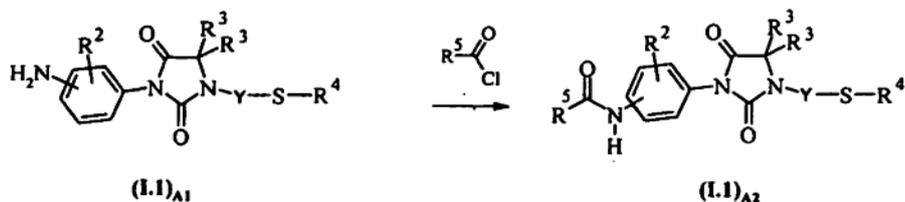
A.1) Preparación de los derivados de anilina:

En el caso particular en el que R^1 sea un grupo nitro, siendo R^2 , R^3 y R^4 tal como se han descrito anteriormente, la preparación de los derivados anilina de fórmula general (I.1)A1 es representada en el esquema A1. La reducción de los grupos nitro de los compuestos de fórmula general (I.1) se realiza con la ayuda de $SnCl_2$, $2H_2$ (J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 927-930; Tetrahedron Letters 1984, 25 (8), 839-842) por calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo, en un disolvente tal como acetato de etilo, durante varias horas.

**Esquema A1**

A.2) Preparación de los derivados de acetamida:

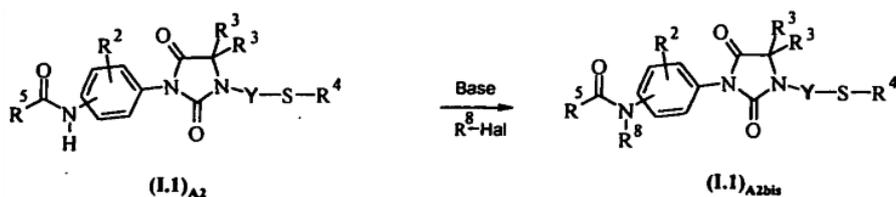
- 5 Los derivados acetamida de fórmula general (I.1)_{A2} en los que R², R³ y R⁴ y R⁵ son tal como se ha descrito anteriormente, son accesibles en una etapa a partir de los derivados anilinas de fórmula general (I.1)_{A1}, esquema A2. La reacción de acilación puede ser llevada a cabo con la ayuda de un exceso de cloruro de ácido de fórmula general R⁵-COCl, por ejemplo, el cloruro de acetilo, o bien de un anhídrido de tipo (R⁵-CO)₂O, tal como el anhídrido acético. La reacción se lleva a cabo generalmente a unos 20 °C, en un disolvente anhidro tal como, por ejemplo, el diclorometano, y durante un período de algunas horas.



10

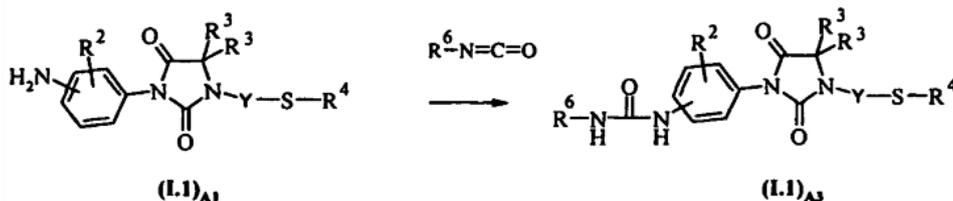
Esquema A2

- 15 La síntesis de los productos intermedios de fórmula general (I.1)_{A2bis}, esquema A2bis, en los que R², R³, R⁴, R⁵, R⁸ e Y son tal como se ha descrito anteriormente se lleva a cabo por sustitución nucleófila de un átomo de halógeno del reactivo halogenado de fórmula general R⁸-Hal, por el anión de la acetamida de fórmula general (I.1)_{A2} generado en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, en un disolvente polar aprótico tal como DMF o DMSO. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura que varía de 20 a 30 °C y durante un período de 1 a 5 horas.

**Esquema A2bis**

20 A.3) Preparación de los derivados de urea:

- 25 Los derivados de urea de fórmula general (I.1)_{A3} en los que R², R³, R⁴ y R⁶ son tal como se ha descrito anteriormente, son preparados en una etapa a partir de derivados de anilina de fórmula general (I.1)_{A1}, esquema A3. La reacción se lleva a cabo en presencia de un derivado de isocianato R⁶-N=C=O, por calentamiento de la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 70 y 120 °C, generalmente en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, un disolvente clorado y en particular el 1,2-dicloroetano y durante un período de varias horas.

**Esquema A3**

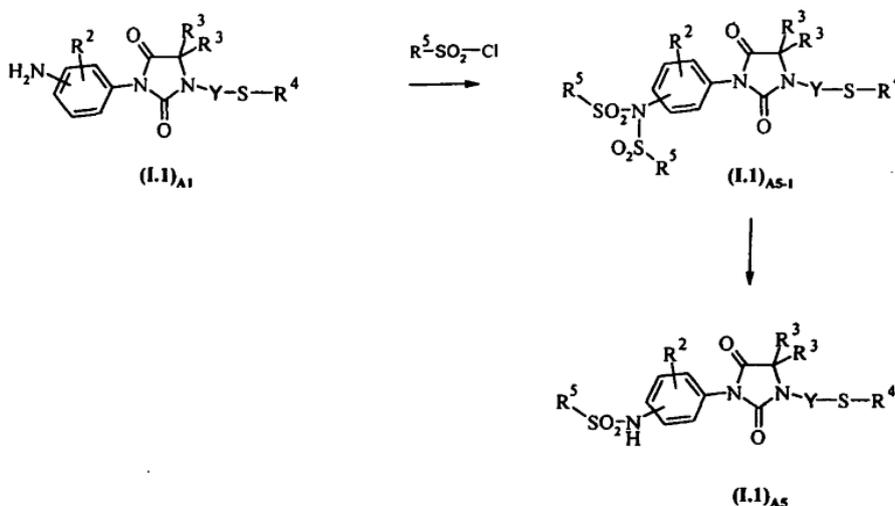
A.4) Preparación de los derivados de sulfamida:

- 5 Los derivados de sulfamidas de fórmula general (I.1)_{A3} en los que R², R³, R⁴ y R⁶ son tal como se ha descrito anteriormente, son preparados a partir de los derivados anilina de fórmula general (I.1)_{A1}, esquema A4. La reacción se lleva a cabo en las condiciones experimentales análogas a las descritas en el documento WO2007125197.

**Esquema A4**

A.5) Preparación de los derivados de sulfonamida:

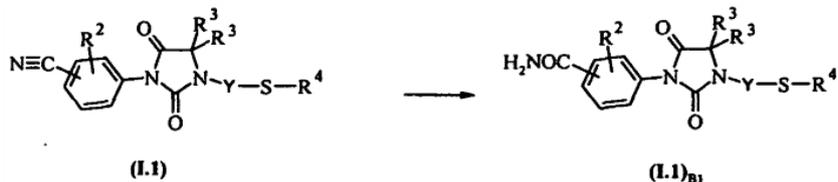
- 10 Los derivados de sulfonamida de fórmula general (I.1)_{A5} en los que R², R³, R⁴, R⁵ e Y son tal como se ha descrito anteriormente, son preparados a partir de los derivados anilinas de fórmula general (I.1)_{A1}, esquema A5. La reacción se lleva a cabo en las condiciones experimentales análogas a las descritas por G.H. Chu y colaboradores en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 1951-1955. La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar un derivado cloruro de sulfonilo R⁵-SO₂-Cl y el compuesto de anilina de fórmula general (I.1)_{A1} en el que R², R³ y R⁴ han sido definidos anteriormente, a una temperatura comprendida entre 20 °C y 30 °C (preferiblemente 25 °C), en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en un disolvente clorado y en particular en 1,2-dicloroetano, y durante un período de varias horas. El derivado disulfonamida de fórmula general (I.1)_{A5-1} se hace reaccionar a continuación a una temperatura comprendida entre 20 °C y 30 °C (preferiblemente 25 °C), en presencia de una base mineral y en particular el hidróxido de litio en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en un disolvente alcohólico y en particular en metanol, y durante un período de varias horas.
- 15
- 20

**Esquema A5**

B) Síntesis para preparar los compuestos de fórmula general (I.1) en los que R¹ es un grupo carboxamida:

B.1) Preparación de los derivados de carboxamida:

Los derivados de carboxamida de fórmula general (I.1)_{B1} en los que R², R³ y R⁴ son tal como se ha descrito anteriormente, son preparados en una etapa a partir de los derivados nitrilos de fórmula general (I.1), esquema B1. La reacción de hidrólisis se realiza en una mezcla de ácido trifluoroacético y de ácido sulfúrico, seguido de un tratamiento en un medio acuoso (J.Org. Chem. 2005, 70 (5), 1926-1929).



5

Esquema B1

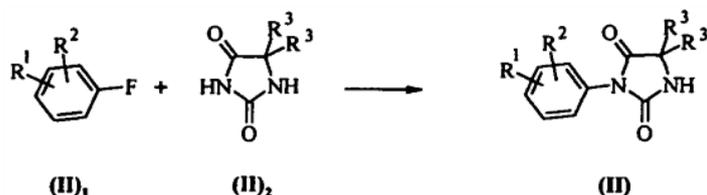
C) Preparación de los productos intermedios de fórmula general (II):

La síntesis de las arilhidantoínas intermedias de fórmula general (II) en las que R¹, R² y R³ son tal como se ha descrito anteriormente y pueden llevarse a cabo según las estrategias descritas en los esquemas siguientes:

10 C.1) Preparación de las arilhidantoínas por condensación:

La síntesis de la arilhidantoína de fórmula general (II), esquema B1, puede llevarse a cabo por sustitución nucleófila del átomo de flúor transportado por el anillo aromático del compuesto de fórmula general (II)₁ por el anión de la hidantoína de fórmula general (II)₂ generado en presencia de una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃. La reacción se lleva a cabo por calentamiento a una temperatura comprendida entre 65 y 140 °C y en un disolvente polar aprótico tal como, por ejemplo, DMF o DMSO. La temperatura y el tiempo de reacción son función del carácter nucleófilo del átomo de flúor que depende considerablemente de la naturaleza de R¹ y R². Las hidantoínas de fórmula general (II)₂ no comerciales pueden ser preparadas según métodos descritos en la bibliografía (p. ej., J. Med. Chem. 1984, 27 (12), 1663-8). Las hidantoínas de fórmula general (II)₂ no comerciales pueden ser preparadas según métodos descritos en la bibliografía (p. ej., J. Med. Chem. 1984, 27 (12), 1663-8).

15



20

Esquema C1

En el caso en el que R¹ y R² no sean suficientemente electrófilos para favorecer la sustitución nucleófila aromática descrita en el esquema C1, puede contemplarse un enfoque para el acoplamiento entre un ácido arilbórico y la hidantoína de fórmula general (II)₂ en presencia de acetato de cobre (Synlett 2006, 14, 2290-2) para obtener los compuestos de fórmula general (II).

25

C.2) Preparación de las arilhidantoínas por construcción del ciclo hidantoína a partir de isocianato de arilo:

El acceso a las hidantoínas de fórmula general (II) se hace, en este caso, según un protocolo descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 5285.

30

C.3) Preparación de las arilhidantoínas por construcción del ciclo hidantoína a partir de los isocianatos de aminoésteres:

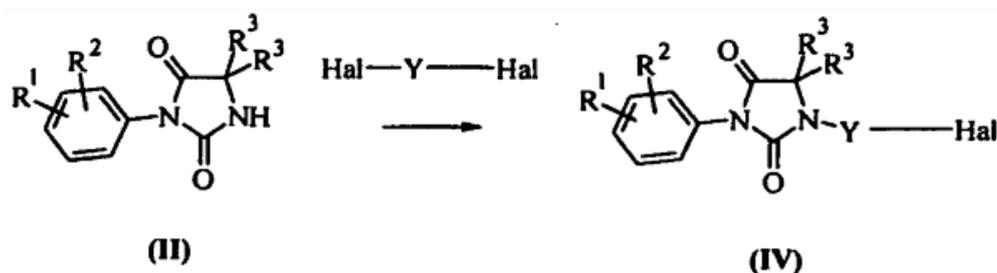
Alternativamente, las arilhidantoínas de fórmula general (II) pueden ser sintetizadas a partir de isocianato de aminoésteres tal como se describe en Eur. J Med. Chem. 1984, 19 (3), 261.

D) Preparación de los productos intermedios de fórmula general (IV):

La síntesis de los productos intermedios de fórmula general (IV), esquema D1, en los que R¹, R², R³ e Y son tal como se ha descrito anteriormente se lleva a cabo por sustitución nucleófila de un átomo de halógeno del reactivo dihalogenado de fórmula general Hal-(CH₂)_n-Hal, por el anión de la hidantoína de fórmula general (II) generado en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, en un disolvente polar aprótico tal como DMF o DMSO. La

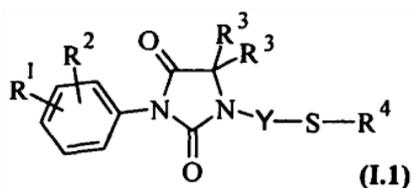
35

reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura que varía de 20 a 60 °C y durante un período de 1 a 15 horas.



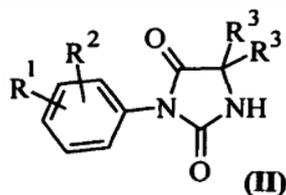
Esquema D1

- 5 Así, la invención tiene, igualmente, por objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, procedimiento que comprende la obtención de compuestos de fórmula general (I.1) (compuesto de fórmula general (I), en la que X representa el átomo de azufre),

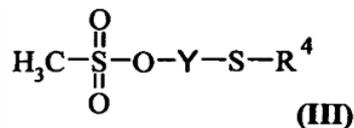


en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos anteriormente,

- 10 bien por condensación de los derivados de hidantoína de fórmula general (II),

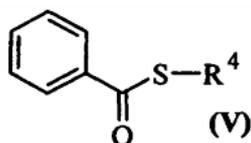


en la que R¹, R² y R³ son como los definidos anteriormente, en presencia de una base fuerte a una temperatura comprendida entre 25 y 60 °C, en un disolvente polar anhidro, sobre los derivados mesílatos de fórmula general (III),

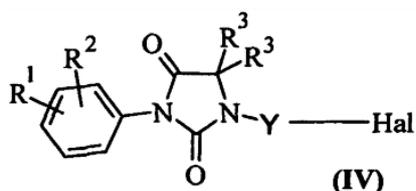


- 15 en la que R⁴ e Y son como los definidos anteriormente,

bien por el tratamiento de los derivados tiobenzóilos de fórmula general (V),

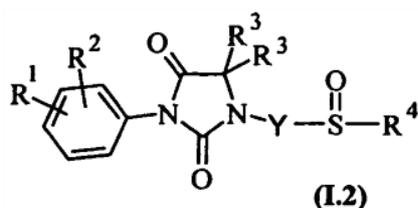


en la que R⁴ es tal como se ha definido anteriormente, por un alcoholato en un disolvente prótico polar seguido de la adición del derivado halogenado de fórmula general (IV),



en la que R¹, R², R³ e Y son como los definidos anteriormente, en solución en un disolvente polar;

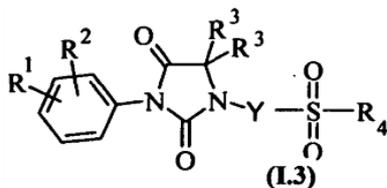
compuestos de fórmula general (I.1) en el que el grupo tioéter es oxidado a sulfóxido de fórmula general (I.2) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el radical -SO-),



5

en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos anteriormente,

derivados sulfóxidos de fórmula general (I.2) que se oxidan a sulfonas de fórmula general (I.3) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el grupo -SO₂-),



10 en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos anteriormente.

Preferiblemente, las oxidaciones mencionadas anteriormente tienen lugar en presencia de Oxone®.

La salinización de los compuestos de fórmula (I) puede ser llevada a cabo por cualquier método conocido por el técnico especialista. Por ejemplo, la salinización puede ser realizada por adición de base o de ácido, por ejemplo, de hidróxido de sodio, de potasio, o de ácido clorhídrico.

15 Según una variante, el objeto de la invención es uno de los compuestos siguientes, como producto intermedio:

- 1-(5-yodopentil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
- 1-(8-yodooctil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
- 1-(9-bromononil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
- 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

20 - 4-[3-(9-bromononil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

- 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)imidazolidin-2,4-diona

- 1-(9-bromononil)-5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)imidazolidin-2,4-diona.

25 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención poseen interesantes propiedades farmacológicas. En efecto, se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención poseen una actividad anti-tumoral (anti-cancerosa), y más particularmente una actividad inhibitoria de la proliferación celular de las células que expresa, a los receptores de los andrógenos tales como las células prostáticas del tipo LnCAP. Así, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en diferentes aplicaciones terapéuticas. Pueden utilizarse ventajosamente en el tratamiento de los cánceres, particularmente de los cánceres hormonodependientes, de los cánceres que expresan los receptores de los andrógenos y, más particularmente, los cánceres de mama y de próstata.

30 A continuación, en la parte experimental, se encontrará una ilustración de las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención.

Por consiguiente, la presente solicitud tiene por objeto, igualmente, los compuestos de fórmula (I) tal como los definidos anteriormente como medicamentos.

5 Igualmente, la presente solicitud tiene por objeto compuestos de fórmula (I) tal como los definidos anteriormente como medicamentos destinados al tratamiento de las enfermedades proliferativas, preferiblemente los cánceres, muy preferiblemente los cánceres hormonodependientes o bien los cánceres que expresan los receptores de los andrógenos, o aún los cánceres de próstata y de mama y, muy preferiblemente, los cánceres de próstata.

La presente solicitud tiene por objeto, igualmente, las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

10 La presente solicitud tiene, igualmente, por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, para la preparación de un medicamento anti-tumoral.

La presente solicitud tiene, igualmente, por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, para la preparación de un medicamento destinado a inhibir la proliferación celular.

15 La presente solicitud tiene, igualmente, por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades proliferativas, preferiblemente los cánceres, muy preferiblemente los cánceres hormono-dependientes o los cánceres que expresan receptores de andrógenos, o los cánceres de próstata y de mama y, muy preferiblemente, los cánceres de próstata.

20 La composición farmacéutica puede estar en forma sólida, por ejemplo, polvos, gránulos, comprimidos, y cápsulas. Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidina y cera.

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención pueden también presentarse en forma líquida, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos tal como glicerina o glicoles, así como sus mezclas, en proporciones variables, en agua, añadidos a los aceites o las grasas farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas estériles pueden ser utilizadas en inyecciones intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas y las composiciones estériles pueden ser administradas, igualmente, por vía intravenosa.

30 Todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente texto tienen el significado conocido por el experto en la técnica. Además, todas las patentes (o solicitudes de patente) así como las otras referencias bibliográficas se incorporan como referencia.

Parte experimental

Según las definiciones de las variables R^1 , R^2 , R^3 , X, n y R^4 , los compuestos según la invención pueden ser preparados según los diferentes métodos descritos anteriormente.

35 Los ejemplos se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y, en ningún caso, se debe considerar que limiten el alcance de la invención.

Ejemplo 1: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona.

40 Bajo argón, se añade NaH (de 60 %) (44 mg, 1,1 mmol) a una solución de 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-imidazolidin-2,4-diona (317 mg, 1 mmol) en DMF anhidro (8 ml). Un desprendimiento gaseoso acompaña el cambio de coloración del medio de reacción que se vuelve de color naranja. La agitación se mantiene 1 hora a 23 °C antes de añadir el metansulfonato de 9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonilo (preparado según un protocolo experimental descrito en el documento WO 2005077968) (332 mg, 0,8 mmol). Después de 15 horas de reacción, el medio de reacción se vierte en el agua (25 ml) y se extrae mediante AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se recogen y se lavan sucesivamente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Después se seca sobre Na_2SO_4 , la solución orgánica se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/AcOEt$: 1/1 hasta 0/1). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 72 % (364 mg).

50 RMN 1H a 400 MHz ($DMSO-d_6$) δ : 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph (fenilo)); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,29 (m, 2 H, NCH₂); 2,57 (m, 2 H, SCH₂); 2,48 (m, 2 H, SCH₂); 2,28 (m, 2 H, CH₂); 1,76 (m, 2 H, CH₂); 1,61 (m, 2 H, CH₂); 1,50 (m, 2 H, CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,30 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 2: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}-imidazolidin-2,4-diona

A una solución del compuesto descrito en el ejemplo 1 (364 mg, 0,57 mmol) en THF (75 ml) se añade Oxone® (211 mg, 0,34 mmol) y agua (10 ml). La mezcla de reacción es agitada durante 20 minutos, tiempo necesario para la transformación completa del producto de partida, y se vierte a continuación en agua (100 ml). El compuesto se extrae con AcOEt (2 x 75 ml), las fases orgánicas se recogen y se lavan con salmuera. Después se secan sobre Na₂SO₄, la solución orgánica se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/AcOEt: 1/1 hasta 1/4). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 86 % (321 mg).

5 NMR ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,42 (d, 1 H, Ph); 8,30 (d, 1 H, Ph); 8,17 (dd, 1, Ph); 3,39 (m, 2 H, NCH₂); 2,88 (m, 4H, CH₂S(=O)CH₂); 2,48 (m, 2 H, CH₂); 2,02 (m, 2 H, CH₂); 1,72 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,56 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,51 (m, 2 H, CH₂); 1,42 (m, 8 H, 4 x CH₂).

Ejemplo 3: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonyl]nonil}-imidazolidin-2,4-diona

15 Se añade Oxone® (566 mg, 0,93 mmol) a una solución del compuesto del ejemplo 2 (200 mg, 0,31 mmol) en THF (6 ml). La mezcla de reacción se completa con agua (3 ml) y se agita a 23 °C durante 3 h y 30 min, tiempo necesario para la transformación total del producto de partida. El conjunto se vierte a continuación en agua (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). Después de la decantación, las fases orgánicas se recogen y se lavan con salmuera (20 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran hasta sequedad bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 1/1 hasta 3/7). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 89 % (185 mg).

20 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,28 (d, 1 H, Ph); 8,15 (d, 1 H, Ph); 8,04 (dd, 1 H, Ph); 3,24 (m, 2 H, NCH₂); 3,15 (m, 2 H, CH₂S(=O)₂); 3,05 (m, 2 H, CH₂S(=O)₂); 2,32 (m, 2 H, CH₂); 1,87 (m, 2 H, CH₂); 1,59 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,41 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,35 (m, 2 H, CH₂); 1,24 (m, 8 H, 4 x CH₂).

25 Ejemplo 4: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]pentil}imidazolidin-2,4-diona

4.1) 1-(5-yodopentil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

Bajo argón, se añade NaH (del 60 %) (65 mg, 1,6 mmol) a una solución de 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona (500 mg, 1,6 mmol) en DMF anhidro (20 ml). Un desprendimiento gaseoso acompaña el cambio de coloración del medio de reacción que se vuelve de color naranja. La agitación se mantiene 1 hora a 23 °C antes de añadir, sin diluir, el 1,5-di-yodopentano (350 µl, 2,4 mmol). Después de 15 horas de reacción, el medio de reacción se vierte en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se recogen y se lavan sucesivamente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Después se secan sobre Na₂SO₄, la solución orgánica se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 7/3 hasta 6/4). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 47 % (380 mg).

30 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,29 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,81 (m, 2 H, CH₂); 1,65 (m, 2 H, CH₂); 1,47 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,41 (m, 2 H, CH₂).

4.2) 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]pentil]imidazolidin-2,4-diona

40 Bajo argón, a una solución de carbotioato de S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)benceno (preparado según un protocolo experimental descrito en el documento WO2005077968) (221 mg, 0,74 mmol) en MeOH (10 ml) se añade tBuO⁻KC⁺ (124 mg, 1,11 mmol) y la agitación se mantiene 30 minutos a 23 °C. El producto intermedio 4.1 (380 mg, 0,74 mmol) en solución en MeOH (10 ml) se añade a continuación en una parte. Después de 24 horas de agitación, la mezcla de reacción se vierte en agua (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). Después de la decantación, las fases orgánicas se recogen y se lavan en agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran hasta sequedad bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 7/3 hasta 6/4). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 75 % (320 mg).

45 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,30 (m, 2 H, NCH₂); 2,59 (m, 2 H, SCH₂); 2,50 (m, 2 H, SCH₂); 2,29 (m, 2 H, CH₂); 1,76 (m, 2 H, CH₂); 1,63 (m, 2 H, CH₂); 1,55 (m, 2 H, CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,41 (m, 2 H, CH₂).

50

Ejemplo 5: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]pentil}-imidazolidin-2,4-diona

5 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el compuesto del ejemplo 4 al compuesto del ejemplo 1. Se obtienen 136 mg de un sólido de color blanco (73 %). Temperatura de fusión: 95-96 °C.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,33 (m, 2 H, NCH₂); 2,80 (m, 2 H, S(=O)CH₂); 2,76 (m, 2 H, S(=O)CH₂); 2,37 (m, 2 H, CH₂); 1,92 (m, 2 H, CH₂); 1,67 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,47 (m, 8 H, (2 x CH₃) + CH₂).

Ejemplo 6: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]octil}imidazolidin-2,4-diona

10 6.1) 1-(8-yodooctil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del producto intermedio 4.1, reemplazando el 1,8-di-yodooctano al 1,5-di-yodopentano. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 44 % (229 mg).

15 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,28 (m, 4 H, CH₂I + NCH₂); 1,73 (m, 2 H, CH₂); 1,63 (m, 2 H, CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,30 (m, 8 H, 4 x CH₂).

6.2) 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]octil}imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 4, reemplazando el producto intermedio 6.1 al producto intermedio 4.1. Se obtiene un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 78 %.

20 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,28 (m, 2 H, NCH₂); 2,58 (m, 2 H, SCH₂); 2,47 (m, 2 H, SCH₂); 2,27 (m, 2 H, CH₂); 1,76 (m, 2 H, CH₂); 1,62 (m, 2 H, CH₂); 1,51 (m, 2 H, CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,30 (m, 8 H, 4 x CH₂).

Ejemplo 7 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]octil}-imidazolidin-2,4-diona

25 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el ejemplo 6 al compuesto del ejemplo 1. Se obtienen 61 mg de un aceite de color amarillo pálido (64 %).

30 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,28 (m, 2 H, NCH₂); 2,74 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,37 (m, 2 H, CH₂); 1,90 (m, 2 H, CH₂); 1,63 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,40 (m, 2 H, CH₂); 1,32 (m, 6 H, 3 x CH₂).

Ejemplo 8: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]decil}-imidazolidin-2,4-diona

35 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1, reemplazando el metanosulfonato de 10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]decilo (preparado según un protocolo experimental análogo al descrito en el documento WO2005077968) al metanosulfonato de 9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonilo. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 13 % (125 mg).

40 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,29 (m, 2 H, NCH₂); 2,57 (m, 2 H, SCH₂); 2,47 (m, 2 H, SCH₂); 2,27 (m, 2 H, CH₂); 1,75 (m, 2 H, CH₂); 1,61 (m, 2 H, CH₂); 1,50 (m, 2 H, CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,29 (m, 12H, 6 x CH₂).

Ejemplo 9: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]decil}-imidazolidin-2,4-diona

45 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el compuesto del ejemplo 8 al compuesto del ejemplo 1. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 74 % (71 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,28 (m, 2 H, NCH₂); 2,80 (m, 2 H, S(=O)CH₂); 2,71 (m, 2 H, S(=O)CH₂); 2,37 (m, 2 H, CH₂); 1,92 (m, 2 H, CH₂); 1,60 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,33 (m, 12H, 6 x CH₂).

Ejemplo 10: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]undecil}-imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1, reemplazando el metansulfonato de 10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]undecilo (preparado según un protocolo experimental análogo al descrito en el documento WO2005077968) al metanosulfonato de 9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonilo. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 43 % (328 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,42 (d, 1 H, Ph); 8,30 (d, 1 H, Ph); 8,18 (dd, 1 H, Ph); 3,38 (m, 2 H, NCH₂); 2,67 (m, 2 H, SCH₂); 2,57 (m, 2 H, SCH₂); 2,37 (m, 2 H, CH₂); 1,85 (m, 2 H, CH₂); 1,71 (m, 2 H, CH₂); 1,58 (m, 2 H, CH₂); 1,56 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,40 (m, 14H, 7 x CH₂).

Ejemplo 11: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]undecil}-imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el ejemplo 10 al compuesto del ejemplo 1. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 72 % (240 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,28 (m, 2 H, NCH₂); 2,75 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,40 (m, 2 H, CH₂); 1,90 (m, 2 H, CH₂); 1,60 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,39 (m, 2 H, CH₂); 1,30 (m, 12H, 6 x CH₂).

Ejemplo 12: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona

12.1) 1-(9-bromononil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del producto intermedio 4.1, reemplazando el 1,9-di-bromononano al 1,5-di-yodopentano. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 45 % (1,24 g).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,51 (m, 2 H, CH₂Br); 3,29 (m, 2 H, NCH₂); 1,78 (m, 2 H, CH₂); 1,62 (m, 2 H, CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,32 (m, 10 H, 5 x CH₂).

12.2) 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del ejemplo 4, reemplazando el producto intermedio 12.1 al producto intermedio 4.1 y reemplazando el carbotoato de S-(4,4,4-trifluorobutil)benceno (preparado según el documento WO 2005077968) al producto intermedio carbotoato de S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)benceno. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 83 % (231 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,42 (d, 1 H, Ph); 8,30 (d, 1 H, Ph); 8,18 (dd, 1 H, Ph); 3,38 (m, 2 H, NCH₂); 2,60 (m, 4 H, CH₂SCH₂); 2,42 (m, 2 H, CH₂); 1,82 (m, 2 H, CH₂); 1,71 (m, 2 H, CH₂); 1,61 (m, 2 H, CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,32 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 13: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el compuesto del ejemplo 12 al compuesto del ejemplo 1. Se obtiene un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 73 % (140 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,08 (dd, 1 H, Ph); 3,30 (m, 2 H, NCH₂); 2,71 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,41 (m, 2 H, CH₂); 1,86 (m, 2 H, CH₂); 1,62 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,35 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 14: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexil)tio]nonil}-imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del ejemplo 4, reemplazando el producto intermedio 12.1 al producto intermedio 4.1 y reemplazando el carbotoato de S-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexil)benceno (preparado según el documento WO 2005077968) al producto intermedio carbotoato de S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)benceno. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 78 % (212 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,42 (d, 1 H, Ph); 8,30 (d, 1 H, Ph); 8,18 (dd, 1 H, Ph); 3,39 (m, 2 H, NCH₂); 2,80 (m, 2 H, SCH₂); 2,64 (m, 2 H, SCH₂); 2,59 (m, 2 H, CH₂); 1,71 (m, 2 H, CH₂); 1,61 (m, 2 H, CH₂); 1,56 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,41 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 15: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexil)sulfenil]nonil}-imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el compuesto del ejemplo 14 al compuesto del ejemplo 1. Se obtiene un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 85 % (145 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (dd, 1 H, Ph); 3,29 (m, 2 H, NCH₂); 3,00 (m, 2 H, S(=O)CH₂); 2,78 (m, 2 H, S(=O)CH₂); 2,65 (m, 2 H, CH₂); 1,62 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,39 (m, 2 H, CH₂); 1,31 (m, 8 H, 4 x CH₂).

Ejemplo 16: 3-[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil}-imidazolidin-2,4-diona

Al compuesto del ejemplo 1 (1,08 g, 1,7 mmol) disuelto en AcOEt (30 ml) se añade SnCl₂, 2 H₂O (3,84 g, 17 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que desaparece el compuesto de partida (5 h y 30 min) y a continuación se enfría con la ayuda de un baño de hielo. Después de diluir con AcOEt (30 ml), el conjunto se vierte en una solución acuosa 1M de NaHCO₃ (120 ml). La mezcla se agita algunas horas en el transcurso de las cuales se forma un precipitado blanco. Este precipitado es eliminado por filtración sobre Celite. El filtrado se decanta y la solución orgánica se seca en Na₂SO₄, se filtra y se concentra hasta sequedad bajo vacío. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 84 % (868 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 7,31 (d, 1 H, Ph); 7,22 (dd, 1 H, Ph); 6,86 (d, 1 H, Ph); 5,80 (s, 2 H, NH₂); 3,27 (m, 2 H, NCH₂); 2,57 (m, 2 H, SCH₂); 2,47 (m, 2 H, SCH₂); 2,29 (m, 2 H, CH₂); 1,74 (m, 2 H, CH₂); 1,58 (m, 2 H, CH₂); 1,48 (m, 2 H, CH₂); 1,39 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,25 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 17: N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

A una solución del ejemplo 16 (230 mg, 0,38 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) se añade gota a gota cloruro de acetilo (1 ml, 37 equiv.), a 23 °C. La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora y concentrada hasta sequedad bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 1/1 hasta 3/7). Después de recoger y concentrar las fracciones puras, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro que cristaliza lentamente con un rendimiento del 91 % (225 mg). Temperatura de fusión: 84-86 °C.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 9,67 (s, 1 H, NH); 7,80 (d, 1 H, Ph); 7,69 (dd, 1 H, Ph); 7,58 (d, 1 H, Ph); 3,28 (m, 2 H, NCH₂); 2,57 (m, 2 H, SCH₂); 2,48 (m, 2 H, SCH₂); 2,30 (m, 2 H, CH₂); 2,06 (s, 3 H, CH₃-CO); 1,74 (m, 2 H, CH₂); 1,60 (m, 2 H, CH₂); 1,48 (m, 2 H, CH₂); 1,43 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,28 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 18: N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfenil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el compuesto del ejemplo 17 al compuesto del ejemplo 1. Se obtiene un aceite incoloro con un rendimiento del 61 % (98 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 9,63 (s, 1 H, NH); 7,81 (d, 1 H, Ph); 7,68 (dd, 1 H, Ph); 7,58 (d, 1 H, Ph); 3,28 (m, 2 H, NCH₂); 2,72 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,38 (m, 2 H, CH₂); 2,06 (s, 3 H, CH₃-CO); 1,90 (m, 2 H, CH₂); 1,60 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,44 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,39 (m, 2 H, CH₂); 1,30 (m, 8 H, 4 x CH₂).

Ejemplo 19: 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfenil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

19.1) 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Un mezcla de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5,67 mg, 30 mmol), 5,5-dimetil-hidantoína (7,68 g, 60 mmol), K₂CO₃ (8,28 g, 60 mmol) en DMF (45 ml) se reparte en partes iguales en tres tubos destinados a un horno de microondas. Bajo agitación magnética, cada tubo es irradiado a 140 °C durante 20 minutos. Las masas de reacción se recogen a continuación, se vierten en agua (200 ml) y se extraen con AcOEt (2 x 75 ml). Las fases orgánicas se recogen, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se filtran. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se cristaliza en Et₂O (25 ml). Después de la recristalización en EtOH (75 ml), el polvo se filtra y se seca bajo vacío. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 46 % (4,1 g). Temperatura de fusión: 212-213 °C.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,80 (s, 1 H, NH); 8,29 (d, 1 H, Ph); 8,18 (s, 1 H, Ph); 8,02 (d, 1 H, Ph); 1,42 (s, 6 H, 2 x CH₃).

19.2) 4-[3-(9-bromononil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del producto intermedio 12.1, reemplazando el producto intermedio 19.1 al 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona. El compuesto esperado es obtenido en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 80 %.

- 5 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,29 (d, 1 H, Ph); 8,18 (d, 1 H, Ph); 8,04 (dd, 1 H, Ph); 3,50 (m, 2 H, CH₂Br); 3,29 (m, 2 H, NCH₂); 1,78 (m, 2 H, CH₂); 1,61 (m, 2 H, CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,32 (m, 10 H, 5 x CH₂).

19.3) 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluoro-metil)-benzonitrilo

- 10 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del producto intermedio 4.2, reemplazando el producto intermedio 19.2 al producto intermedio 4.1. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 89 %.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,24 (d, 1 H, Ph); 8,13 (d, 1 H, Ph); 7,99 (dd, 1 H, Ph); 3,22 (m, 2 H, NCH₂); 2,52 (m, 2 H, SCH₂); 2,44 (m, 2 H, SCH₂); 2,26 (m, 2 H, CH₂); 1,70 (m, 2 H, CH₂); 1,56 (m, 2 H, CH₂); 1,48 (m, 2 H, CH₂); 1,40 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,21 (m, 10 H, 5 x CH₂).

- 15 Ejemplo 20: 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 2, reemplazando el compuesto del Ejemplo 19 al compuesto del Ejemplo 1. Se obtiene un aceite incoloro con un rendimiento del 78 %.

- 20 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,29 (d, 1 H, Ph); 8,18 (d, 1 H, Ph); 8,03 (dd, 1 H, Ph); 3,28 (m, 2 H, NCH₂); 2,82 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,38 (m, 2 H, CH₂); 1,89 (m, 2 H, CH₂); 1,62 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,45 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,31 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 21: 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)-benzamida

- 25 El compuesto del Ejemplo 19 (359 mg, 0,58 mmol) se mezcla con ácido trifluoroacético (4 ml) y ácido sulfúrico (1 ml). Después de 15 horas de agitación a 60 °C, el medio de reacción se vierte en una mezcla agua-hielo y se extrae con AcOEt (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se recogen y se lavan sucesivamente con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La solución orgánica se seca a continuación sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente es evaporado a presión reducida. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía en una columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 9/1 hasta 4/6). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 70 %.
- 30

LC-MS (UV): pureza (220 nM): 99 %. ES⁻: (M+TFA-H)⁻: 746.

Ejemplo 22: 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzamida

- 35 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 2, reemplazando el compuesto del Ejemplo 21 al compuesto del Ejemplo 1. Se obtiene un aceite incoloro con un rendimiento del 50 %.

- 40 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 7,96 (s ancho, 1 H, ½ NH₂); 7,81 (s, 1 H, Ph); 7,70 (d, 1 H, Ph); 7,59 (m, 2 H, Ph + ½ NH₂); 3,25 (m, 2 H, NCH₂); 2,70 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,30 (m, 2 H, CH₂); 1,83 (m, 2 H, CH₂); 1,57 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,40 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,25 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 23: 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

23.1) 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)imidazolidin-2,4-diona

- 45 Un mezcla de 5-fluoro-2-nitrotolueno (1,55 g, 10 mmol), 5,5-dimetilhidantoína (1,28 g, 10 mmol), K₂CO₃ (1,38 g, 10 mmol) en DMF (15 ml) es introducida en un vial destinado a un horno de microondas y se irradia a 100 °C durante 70 minutos, bajo agitación magnética. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua (200 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 75 ml). Las fases orgánicas se recogen, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se filtran. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 7/3). El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 25 % (666 mg). Temperatura de fusión: 177-178 °C.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,70 (s, 1 H, NH); 8,10 (d, 1 H, Ph); 7,58 (s, 1 H, Ph); 7,52 (dd, 1 H, Ph); 2,54 (s, 3 H, CH₃); 1,41 (s, 6 H, 2 x CH₃).

23.2) 1-(9-bromononil)-5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)imidazolidin-2,4-diona

5 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del producto intermedio 12.1, reemplazando el producto intermedio 23.1 al 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 74 %.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,10 (d, 1 H, Ph); 7,59 (d, 1 H, Ph); 7,53 (dd, 1 H, Ph); 3,51 (m, 2 H, CH₂Br); 3,29 (m, 2 H, NCH₂); 2,54 (s, 3 H, 1 CH₃); 1,78 (m, 2 H, CH₂); 1,61 (m, 2 H, CH₂); 1,44 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,32 (m, 10 H, 5 x CH₂).

10 23.3) 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del producto intermedio 4.2, reemplazando el producto intermedio 23.2 al producto intermedio 4.1. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 90 %.

15 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,10 (d, 1 H, Ph); 7,59 (d, 1 H, Ph); 7,54 (dd, 1 H, Ph); 3,26 (m, 2 H, NCH₂); 2,56 (m, 5 H, SCH₂ + CH₃); 2,49 (m, 2 H, SCH₂); 2,28 (m, 2 H, CH₂); 1,74 (m, 2 H, CH₂); 1,61 (m, 2 H, CH₂); 1,52 (m, 2 H, CH₂); 1,45 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,28 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 24: 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

20 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 2, reemplazando el compuesto del Ejemplo 23 al compuesto del Ejemplo 1. Se obtiene un aceite incoloro con un rendimiento del 50 %.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,05 (s, 1 H, Ph); 7,53 (d, 1 H, Ph); 7,49 (m, 1 H, Ph); 3,24 (m, 2 H, NCH₂); 2,70 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,49 (s, 3 H, CH₃); 2,30 (m, 2 H, CH₂); 1,85 (m, 2 H, CH₂); 1,57 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,40 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,25 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 25: 3-(4-amino-3-metilfenil)-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

25 El protocolo experimental es el mismo que el descrito para el compuesto del Ejemplo 16, reemplazando el compuesto del Ejemplo 23 al compuesto del Ejemplo 1. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color marrón con un rendimiento del 93 %.

30 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 6,81 (d, 1 H, Ph); 6,78 (dd, 1 H, Ph); 6,60 (d, 1 H, Ph); 5,02 (s, 2 H, NH₂); 3,25 (m, 2 H, NCH₂); 2,57 (m, 2 H, SCH₂); 2,48 (m, 2 H, SCH₂); 2,30 (m, 2 H, CH₂); 2,04 (s, 3 H, CH₃); 1,75 (m, 2 H, CH₂); 1,55 (m, 2 H, CH₂); 1,48 (m, 2 H, CH₂); 1,37 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,22 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 26: 3-(4-amino-3-metilfenil)-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 2, reemplazando el compuesto del Ejemplo 25 al compuesto del Ejemplo 1. Se obtiene un aceite incoloro con un rendimiento del 56 %.

35 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 6,82 (d, 1 H, Ph); 6,79 (dd, 1 H, Ph); 6,60 (d, 1 H, Ph); 5,02 (s, 2 H, NH₂); 3,25 (m, 2 H, NCH₂); 2,72 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,34 (m, 2 H, CH₂); 2,04 (s, 3 H, CH₃); 1,91 (m, 2 H, CH₂); 1,61 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,41 (m, 8 H, 2 x CH₃ + CH₂); 1,25 (m, 8 H, 4 x CH₂).

Ejemplo 27: 1-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]-3-(1-metilpropil)urea

40 En atmósfera de argón, el compuesto del ejemplo 25 (395 mg, 0,72 mmol) se disuelve en 1,2-dicloroetano anhidro (10 ml) antes de añadir gota a gota isocianato de sec-butilo (0,35 ml, 3 mmol) a 23 °C. El conjunto se calienta a continuación a reflujo durante 24 horas. El medio de reacción se vierte entonces en agua fría y se extrae con la ayuda de CH₂Cl₂. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con agua y salmuera. La solución orgánica se seca a continuación sobre MgSO₄, se filtra, se concentra hasta sequedad bajo vacío y el residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: heptano/AcOEt: 1/0 hasta 4/6). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 36 %.

50 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 7,96 (d, 1 H, NH); 7,61 (s, 1 H, NH); 7,07 (d, 1 H, Ph); 7,02 (dd, 1 H, Ph); 6,48 (d, 1 H, Ph); 3,59 (m, 1 H, CH); 3,26 (m, 2 H, NCH₂); 2,57 (m, 2 H, SCH₂); 2,48 (m, 2 H, SCH₂); 2,28 (m, 2 H, CH₂); 2,18 (s, 3 H, CH₃); 1,74 (m, 2 H, CH₂); 1,58-1,42 (m, 6 H, 3 x CH₂); 1,40 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,30 (m, 10 H, 5 x CH₂); 1,07 (d, 3 H, CH₃); 0,88 (t, 3 H, CH₃).

Ejemplo 28: 1-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]-3-(1-metilpropil)urea

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 2, reemplazando el compuesto del Ejemplo 25 al compuesto del Ejemplo 1. Se obtiene un aceite incoloro con un rendimiento del 63 %.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 7,96 (d, 1 H, NH); 7,61 (s, 1 H, NH); 7,07 (d, 1 H, Ph); 7,02 (dd, 1 H, Ph); 6,48 (d, 1 H, Ph); 3,59 (m, 1 H, CH); 3,26 (m, 2 H, NCH₂); 2,86-2,65 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,40 (m, 2 H, CH₂); 2,18 (s, 3 H, CH₃); 1,91 (m, 2 H, CH₂); 1,61 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,41 (m, 10 H, 2 x CH₂ + 2 x CH₃); 1,30 (m, 8 H, 4 x CH₂); 1,07 (d, 3 H, 15 CH₃); 0,88 (t, 3 H, CH₃).

10 Ejemplo 29: ter-butil {[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamoil}carbamato

Una solución del compuesto del Ejemplo 25 (612 mg, 1,1 mmol) y de Et₃N (0,19 ml, 1,33 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (30 ml) es agitada a 0 °C. Por otra parte, una solución de isocianato de clorosulfonilo (0,11 ml, 1,22 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml), refrigerada a 0 °C, es completada con t-BuOH (0,12 ml, 1,22 mmol) antes de ser añadida rápidamente a la solución del compuesto del Ejemplo 25. El conjunto es agitado 30 min a 0 °C seguido de 1 hora y media a 23 °C. El medio de reacción se lava a continuación sucesivamente con agua (2 x 100 ml), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 1/0 hasta 6/4). El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 85 %. Temperatura de fusión 122-124 °C.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 11,07 (s, 1 H, NH); 9,64 (s, 1 H, NH); 7,28 (d, 1 H, Ph); 7,20 (m, 2 H, Ph); 3,28 (m, 2 H, NCH₂); 2,56 (m, 2 H, SCH₂); 2,48 (m, 2 H, SCH₂); 2,29 (m, 5 H, CH₂ + CH₃); 1,75 (m, 2 H, CH₂); 1,58 (m, 2 H, CH₂); 1,49 (m, 2 H, CH₂); 1,42 (s, 15 H, 2 x CH₃ + tBu); 1,28 (m, 10 H, 5 x CH₂).

25 Ejemplo 30: N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamida

A una solución del ejemplo 29 (250 mg, 0,36 mmol) en una mezcla CH₂Cl₂/AcOEt (5 ml/3 ml) enfriada a 0 °C, se añade una solución de HCl en éter etílico (2 N, 3 ml) en 3 partes de 1 ml y el conjunto es agitado durante 60 horas a 23 °C. Los volátiles son evaporados bajo vacío y el residuo se recupera en una mezcla CH₂Cl₂ (50 ml) y NaHCO₃ (50 ml). Después de agitar y decantar, la fase orgánica se lava con agua (50 ml) seguido de salmuera. Después se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra hasta sequedad, el residuo se purifica en una columna de sílice (Heptano/AcOEt: 10/0 hasta 1/1). El producto esperado se obtiene en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 76 %. Temperatura de fusión: 102-104 °C.

35 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,60 (s, 2 H, NH); 7,42 (d, 1 H, Ph); 7,14 (m, 2 H, Ph); 6,97 (s, 2 H, NH₂); 3,26 (m, 2 H, NCH₂); 2,57 (m, 2 H, SCH₂); 2,48 (m, 2 H, SCH₂); 2,27 (m, 5 H, CH₂ + CH₃); 1,75 (m, 2 H, CH₂); 1,58 (m, 2 H, CH₂); 1,52 (m, 2 H, CH₂); 1,48 (m, 2 H, CH₂); 1,41 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,30 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 31: N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamida

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 2, reemplazando el compuesto del Ejemplo 30 al compuesto del Ejemplo 1. Se obtiene un sólido de color blanco con un rendimiento del 62 %.

40 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,60 (s, 1 H, NH); 7,42 (d, 1 H, Ph); 7,14 (m, 2 H, Ph); 6,97 (s, 2 H, NH₂); 3,28 (m, 2 H, NCH₂); 2,78 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,38 (m, 2 H, CH₂); 2,29 (s, 3 H, CH₃); 1,90 (m, 2 H, CH₂); 1,60 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,40 (m, 8 H, 2 x CH₃ + CH₂); 1,30 (m, 8 H, 4 x CH₂).

45 Ejemplo 32: N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-metilfenil]sulfamida

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3, reemplazando el compuesto del Ejemplo 31 al compuesto del Ejemplo 2. Se obtiene un aceite incoloro.

50 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,55 (s, 1 H, NH); 7,37 (d, 1 H, Ph); 7,09 (m, 2 H, Ph); 6,92 (s, 2 H, NH₂); 3,15 (m, 4 H, CH₂S(=O)₂CH₂); 3,05 (m, 2 H, NCH₂); 2,32 (m, 2 H, CH₂); 2,24 (s, 3 H, CH₃); 1,91 (m, 2 H, CH₂); 1,60 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,39 (m, 8 H, 2 x CH₃ + CH₂); 1,22 (m, 8 H, 4 x CH₂).

Ejemplo 33: 3-[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}-imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 3, reemplazando el compuesto del Ejemplo 16 al compuesto del Ejemplo 2.

- 5 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 7,30 (d, 1 H, Ph); 7,21 (dd, 1 H, Ph); 6,85 (d, 1 H, Ph); 5,80 (s, 1 H, NH); 3,27 (m, 2 H, NCH₂); 2,74 (m, 4 H, CH₂S(=O)CH₂); 2,38 (m, 2 H, CH₂); 1,90 (m, 1 H, CH₂); 1,60 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,40 (s, 8 H, 2 x CH₃ + CH₂); 1,29 (m, 8 H, 4 x CH₂).

Ejemplo 34: 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-5-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}-5,7-diazaspiro-[3.4]octan-6,8-diona

- 10 34.1) 5,7-diazaspiro[3.4]octan-6,8-diona

Bajo argón y a 23 °C, se añade cianuro de sodio (1,47g, 30 mmol), después carbonato de amonio (7,5 g, 78 mmol) a una solución de ciclobutanona (1,49 ml, 20 mmol) diluido en una mezcla de disolvente etanol-agua (16 ml). La mezcla de reacción se calienta 6 horas a 70 °C. Después del enfriamiento del medio de reacción, se vierte agua (15 ml), después se añade con precaución una solución de ácido clorhídrico concentrado (13 ml). Se agita 10 horas a 23 °C, después se evapora en un rotavapor el etanol y una parte del agua contenida en la mezcla de reacción. Se filtra el precipitado sobre filtro sinterizado y después se lava con agua. El compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo de color beige con un rendimiento del 39 % (1,1 g).

- 15 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 10,49 (séxt. 1 H, NH); 8,27 (s, 1 H, NH); 2,31-2,37 (m, 2 H, CH₂); 2,19-2,27 (m, 2 H, CH₂); 1,83-1,90 (m, 1 H, CH_A); 1,71-1,76 (m, 1 H, CH_B).

- 20 Temperatura de fusión: 223-225°C

34.2) 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-5,7-diazaspiro[3.4]octan-6,8-diona

Bajo argón, a una solución de 5,7-diazaspiro[3.4]octan-6,8-diona (preparada anteriormente) (221 mg, 0,74 mmol) en DMF (6 ml) se añade carbonato de potasio (1,09 g, 7,85 mmol) y el compuesto 5-fluoro-2-nitro-3-(trifluorometil)fenilimidazolidin-2,4-diona (500 mg, 1,6 mmol). Se calienta a 65 °C durante 2 horas, después la agitación se mantiene 12 horas a 23 °C. El medio de reacción se vierte en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se recogen y se lavan sucesivamente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Después se seca sobre Na₂SO₄, la solución orgánica se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 7/3 hasta 3/7). Después de lavar con isopentano después de la filtración, el compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo de color amarillo pálido con un rendimiento del 50 % (645 mg).

- 30 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 9,15 (s, 1 H, NH); 8,30 (d, 1 H, Ph); 8,18 (d, 1 H, Ph); 8,00 (dd, 1 H, Ph); 2,51 (m, 2 H, CH₂); 2,37 (m, 2 H, CH₂); 1,94 (m, 1 H, CH_A); 1,73 (m, 1 H, CH_B).

34.3) 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-5-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}-5,7-diazaspiro[3.4]octan-6,8-diona

- 35 Bajo argón, se añade NaH (al 60 %) (44 mg, 1,1 mmol) a una solución de 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-5,7-diazaspiro[3.4]octan-6,8-diona (329 mg, 1 mmol) en DMF anhidro (9 ml). Un desprendimiento gaseoso acompaña el cambio de coloración del medio de reacción que se vuelve de color naranja. La agitación se mantiene 1 hora a 23 °C antes de añadir el metanosulfonato de 9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonilo (preparado según un protocolo experimental descrito en el documento WO2005077968) (332 mg, 0,8 mmol). Después de 15 horas de reacción, el medio de reacción se vierte en agua (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se recogen y se lavan sucesivamente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Después se seca sobre Na₂SO₄, la solución orgánica se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice RP18 (eluyente: ACN/H₂O: 8/2 hasta 100). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 33 % (214 mg).

- 45 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,31 (d, 1 H, Ph); 8,18 (d, 1 H, Ph); 8,05 (dd, 1 H, Ph); 3,40 (m, 2 H, NCH₂); 2,55 (m, 4 H, SCH₂, CH₂); 2,45 (m, 2 H, SCH₂); 2,30 (m, 2 H, CH₂); 2,03 (m, 1 H, CH_A); 1,81 (m, 2 H, CH₂); 1,74 (m, 3 H, CH₂, CH_B); 1,62 (m, 2 H, CH₂); 1,49 (s, 2 H, CH₂); 1,30 (m, 10 H, 5 x CH₂).

34.4) 7-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-5-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}-5,7-diazaspiro[3.4]octan-6,8-diona

- 50 El compuesto 34.4 descrito a continuación se ha sintetizado según un método análogo al descrito en el ejemplo 2, reemplazando el producto intermedio 34.3 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]-nonil}imidazolidin-2,4-diona del ejemplo 1. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 79 % (170 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,31 (d, 1 H, Ph); 8,18 (d, 1 H, Ph); 8,06 (dd, 1 H, Ph); 3,44 (m, 2 H, NCH₂); 2,61 (m, 6 H, CH₂S(=O)CH₂, CH₂); 2,43 (m, 4 H, 2 CH₂); 2,03 (m, 1 H, CH_A); 1,87 (m, 3 H, CH₂, CH_B); 1,62 (m, 4 H, 2 CH₂); 1,31 (m, 10 H, 5 x CH₂).

5 Ejemplo 35: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}-imidazolidin-2,4-diona

35.1) 5,5-dimetil-3-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 19.1, reemplazando el 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benzeno al 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo. El compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 77 %.

10 Temperatura de fusión: 201-203 °C

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,76 (s, 1 H, NH); 8,67 (dd, 1 H, Ph); 8,58 (d, 1 H, Ph); 8,04 (d, 1 H, Ph); 1,44 (s, 3 H, CH₃); 1,38 (s, 3 H, CH₃).

35.2) 5,5-dimetil-3-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

15 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del ejemplo 1, reemplazando el producto intermedio 35.1 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 50 %.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,69 (dd, 1 H, Ph); 8,57 (d, 1 H, Ph); 8,05 (d, 1 H, Ph); 3,27 (m, 2 H, NCH₂); 2,57 (m, 2 H, SCH₂); 2,48 (m, 2 H, SCH₂); 2,29 (m, 2 H, CH₂); 1,76 (m, 2 H, CH₂); 1,59 (m, 2 H, CH₂); 1,40 (s, 8 H, 2 x CH₃ + CH₂); 1,28 (m, 10 H, 5 x CH₂).

20 35.3) 5,5-dimetil-3-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del Ejemplo 2, reemplazando el producto intermedio 35.2 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]-nonil}imidazolidin-2,4-diona del ejemplo 1. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 85 %.

25 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,69 (dd, 1 H, Ph); 8,57 (d, 1 H, Ph); 8,05 (d, 1 H, Ph); 3,30 (m, 2 H, NCH₂); 2,82 (m, 2 H, S(=O)CH₂); 2,66 (m, 2 H, S(=O)CH₂); 2,39 (m, 2 H, CH₂); 1,90 (m, 2 H, CH₂); 1,60 (m, 4 H, 2 CH₂); 1,50 (s, 3 H, CH₃); 1,41 (s, 3 H, CH₃); 1,30 (m, 10 H, 5 x CH₂).

Ejemplo 36: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(2-{[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]etoxi}etoxi)etil]imidazolidin-2,4-diona

30 36.1) 1-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etil}-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del producto intermedio 4.1, reemplazando el 1,2-bis-(2-yodoetoxi)etano al 1,5-di-yodopentano. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 59 % (666 mg).

35 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,08 (m, 1 H, Ph); 3,64 (m, 4 H, 2 x OCH₂); 3,57 (s, 4 H, 2 x OCH₂); 3,51 (m, 2 H, NCH₂); 3,29 (m, 2 H, CH₂); 1,47 (s, 6 H, 2 x CH₃).

36.2) 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(2-{[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]etoxi}etoxi)etil]imidazolidin-2,4-diona

40 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del ejemplo 4, reemplazando el producto intermedio 36.1 a la 1-(5-yodopentil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 73 %.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,08 (m, 1 H, Ph); 3,52 (m, 10 H, 5 x CH₂); 2,63 (s, 4 H, 2 x CH₂); 2,28 (m, 2 H, CH₂); 1,75 (m, 2 H, CH₂); 1,47 (s, 6 H, 2 x CH₃).

Ejemplo 37: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(2-{[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]etoxi}etoxi)etil]imidazolidin-2,4-diona

45 El compuesto 37 descrito a continuación se ha sintetizado según un método análogo al descrito en el ejemplo 2 utilizando como reactivo de partida el compuesto 36 que reemplaza a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 88 %.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,07 (m, 1 H, Ph); 3,76 (m, 2 H, CH₂); 3,55 (m, 8 H, 8 x CH₂); 3,00 (m, 1 H, CH); 2,85 (m, 3 H, 2 x CH₂ + CH); 2,35 (m, 2 H, CH₂); 1,89 (m, 2 H, CH₂); 1,48 (s, 6 H, 2 CH₃).

5 Ejemplo 38: *N*-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]etoxi)etoxi]etil)-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

38.1) 3-[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]etoxi)etoxi)-etil]imidazolidin-2,4-diona

10 El compuesto 38 descrito a continuación se ha sintetizado según un método análogo al descrito en el ejemplo 16 utilizando como reactivo de partida el compuesto 36 que reemplaza al 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil]imidazolidin-2,4-diona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 88 %.

MH⁺ experimental = 596,1; M teórico = 595,2

38.2) *N*-[4-{4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]etoxi)etoxi]etil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

15 El compuesto 38 descrito a continuación se ha sintetizado según un método análogo al descrito en el ejemplo 17 utilizando como reactivo de partida el compuesto 38.1 que reemplaza al 3-[4-amino-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-1-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)tio]nonil]imidazolidin-2,4-diona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 88 %.

20 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 9,64 (s, 1 H, Ph); 7,80 (d, 1 H, Ph); 7,68 (m, 1 H, Ph); 7,59 (m, 1 H, Ph); 3,52 (m, 10 H, 5 x CH₂); 2,63 (m, 4 H, 2 x CH₂); 2,35 (m, 2 H, CH₂); 2,06 (s, 3 H, CH₃); 1,75 (m, 2 H, CH₂); 1,45 (s, 6 H, 2 CH₃).

Ejemplo 39: *N*-[4-{4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]etoxi)etoxi]etil}-imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

25 El compuesto 39 descrito a continuación se ha sintetizado según un método análogo al descrito en el ejemplo 2 utilizando como reactivo de partida el compuesto del ejemplo 38 que reemplaza al compuesto del ejemplo 1. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 75 %.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 9,64 (s, 1 H, Ph); 7,81 (s, 1 H, Ph); 7,68 (m, 1 H, Ph); 7,59 (m, 1 H, Ph); 3,59 (m, 10 H, 5 x CH₂); 2,98 (m, 1 H, CH); 2,86 (m, 3 H, CH₂ + CH); 2,38 (m, 2 H, CH₂); 2,06 (s, 3 H, CH₃); 1,91 (m, 2 H, CH₂); 1,45 (s, 6 H, 2 CH₃).

30 Ejemplo 40: *N*-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil]imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-*N*-metilacetamida

35 Bajo argón, se añade NaH (al 60 %) (6 mg, 0,16 mmol) a una solución de *N*-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil]imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]acetamida (100 mg, 0,15 mmol) (preparado según el ejemplo 18) en DMF anhidro (2 ml). Un desprendimiento gaseoso acompaña el cambio de coloración del medio de reacción. La agitación se mantiene 1 hora a 23 °C antes de añadir el yoduro de metilo (10 µl, 0,16 mmol). Después de 1 hora de reacción, se añade una misma cantidad de hidruro de sodio y el yoduro de metilo anterior, después se agita todavía 3 horas a 23 °C. El medio de reacción se vierte en agua (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se recogen y se lavan sucesivamente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Después se seca sobre Na₂SO₄, la solución orgánica se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH: 95/5 hasta 90/10). El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 72 % (72 mg).

40 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 7,98 (d, 1 H, Ph); 7,86 (m, 1 H, Ph); 7,73 (d, 1 H, Ph); 3,28 (m, 2 H, NCH₂); 3,08 (s, 3 H, CH₃); 2,85 (m, 4 H, 2 CH₂); 2,38 (m, 2 H, CH₂); 1,90 (m, 2 H, CH₂); 1,66 (s, 5 H, CH₃-CO, CH₂); 1,44 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,30 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,30 (m, 8 H, 4 x CH₂).

45 Ejemplo 41: *N*-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil]imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]metansulfonamida

41.1) *N*-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]nonil]imidazolidin-1-il)-2-trifluoro-metil-fenil]-*N*-(metilsulfonyl)metansulfonamida

50 A una solución del ejemplo 16 (151 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml) se añade gota a gota cloruro de sulfonilo (193 µl, 10 equiv.) a 23 °C. La agitación se mantiene 15 horas a 23 °C, después se añade cloruro de sulfonilo (0,58 ml, 30 equiv.) y diisopropiletilamina (1,75 ml, 40 equiv.). La agitación se mantiene 3 horas a 23 °C, después la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad bajo vacío. El residuo de evaporación se diluye en una

- mezcla de disolvente tetrahidrofurano/metanol/agua 1/1/1 (3 ml) y se añade hidróxido de litio (25 mg, 1 mmol). La agitación se mantiene 15 horas a 23 °C, después el hidróxido de litio se añade (50 mg, 2 mmol.) en una mezcla de disolvente tetrahidrofurano/metanol/agua 2/2/2 (6 ml). Después de 2 horas a 23 °C el medio de reacción se vierte en agua (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se recogen y se lavan sucesivamente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Después se seca sobre Na₂SO₄, la solución orgánica se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 7/3 hasta 5/5). Después de recoger y concentrar las fracciones puras, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro que cristaliza lentamente con un rendimiento del 47 % (81 mg).

MH⁺ experimental = 684,1; M teórica = 683,2

- 10 41.2) N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-metansulfonamida

El compuesto 41 descrito a continuación se ha sintetizado según un método análogo al descrito en el ejemplo 2 utilizando como reactivo de partida el compuesto del ejemplo 41.1 que reemplaza el compuesto del ejemplo 1. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 71 %.

- 15 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 9,54 (s, 1 H, Ph); 7,84 (d, 1 H, Ph); 7,72 (m, 2 H, Ph); 3,28 (m, 2 H, CH₂); 3,13 (s, 3 H, CH₃); 2,75 (m, 4 H, 2 CH₂); 2,38 (m, 2 H, CH₂); 1,90 (m, 2 H, CH₂); 1,61 (m, 4 H, 2 CH₂); 1,45 (s, 6 H, 2 CH₃); 1,30 (m, 10 H, 5CH₂).

Ejemplo 42: N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N₂,N₂-dimetilglicinamida

- 20 El compuesto 41 descrito a continuación se ha sintetizado según un método análogo al descrito en el ejemplo 17 utilizando como reactivo de partida el cloruro de dimetilaminoacetilo en su forma clorhidrato que reemplaza al cloruro de acetilo. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 83 %.

- 25 RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 9,85 (s, 1 H, Ph); 8,19 (d, 1 H, Ph); 7,81 (d, 1 H, Ph); 7,57 (m, 1 H, Ph); 3,27 (s, 2 H, CH₂); 3,12 (m, 2 H, CH₂); 2,57 (m, 2 H, CH₂); 2,46 (m, 2 H, CH₂); 2,30 (m, 8 H, 2 CH₃, CH₂); 1,75 (m, 2 H, CH₂); 1,60 (m, 2 H, CH₂); 1,45 (s, 8 H, 2 CH₃, CH₂); 1,30 (m, 10 H, 5CH₂).

Ejemplo 43a: N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N₂,N₂-dimetilglicinamida

- 30 El compuesto 43a descrito a continuación se ha sintetizado según un método análogo al descrito en el ejemplo 2 utilizando como reactivo de partida el compuesto del ejemplo 42 que reemplaza al compuesto del ejemplo 1. El compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 65 %.

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 9,85 (s, 1 H, Ph); 8,19 (d, 1 H, Ph); 7,81 (d, 1 H, Ph); 7,70 (m, 1 H, Ph); 3,19 (s, 2 H, CH₂); 2,75 (m, 4 H, 2 CH₂); 2,30 (m, 8 H, 2 CH₃, CH₂); 1,90 (m, 2 H, CH₂); 1,60 (m, 4 H, 2 CH₂); 1,45 (s, 8 H, 2 CH₃, CH₂); 1,30 (m, 10 H, 5CH₂).

- 35 Ejemplo 43b: Clorhidrato de N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N²,N²-dimetilglicinamida

- 40 A una solución del ejemplo 43a (639 mg, 0,904 mmol) en éter anhidro (35 ml) se añade gota a gota una solución de ácido clorhídrico en éter 2 N (904 µl, 2 equiv.) a 23 °C. La agitación se mantiene 15 horas a 23 °C, después la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad bajo vacío recuperándose dos veces con éter (2 x 20 ml), después dos veces con isopentano (2 x 20 ml). El residuo de evaporación se seca bajo vacío a 55 °C. El compuesto esperado se obtiene en forma de un polvo de color beige con un rendimiento del 93 % (624 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 10,52 (s, 1 H, Ph); 10,06 (s, 1 H, Ph); 7,89 (s, 1 H, Ph); 7,78 (m, 1 H, Ph); 7,67 (m, 1 H, Ph); 4,14 (m, 2 H, CH₂); 2,84 (s, 6 H, 2 CH₃); 2,70 (m, 4 H, 2 CH₂); 2,36 (m, 2 H, CH₂); 1,94 (m, 2 H, CH₂); 1,60 (m, 4 H, 2 CH₂); 1,45 (s, 8 H, 2 CH₃, CH₂); 1,30 (m, 10 H, 5CH₂).

- 45 Ejemplo 44: N-[(1Z)-(9-{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}nonil) (4,4,5,5,5-pentafluoropentil)-λ⁴-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida

- 50 A una solución del ejemplo 1 (300 mg, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml) se añade 2,2,2-trifluoroacetamida (106 mg, 0,94 mmol), óxido de magnesio (76 mg, 4 equiv.), acetato de rodio en forma dímera (5,2 mg, 0,025 equiv.) y diacetato de yodobenceno (228 mg, 1,5 equiv.) a 23 °C. La agitación se mantiene 6 horas a 23 °C y después la mezcla de reacción se filtra bajo vacío. El filtrado se vierte en agua (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se recogen y se lavan sucesivamente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Después se seca sobre Na₂SO₄, la solución orgánica se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una

columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 5/5 hasta 3/7). Después de recoger y concentrar las fracciones puras, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 34 % (77 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,06 (dd, 1 H, Ph); 3,30 (m, 2 H, NCH₂); 3,10 (m, 4 H, CH₂S(=NCOCF₃)CH₂); 2,40 (m, 2 H, CH₂); 1,92 (m, 2 H, CH₂); 1,65 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,48 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,42 (m, 2 H, CH₂); 1,34 (m, 8 H, 4 x CH₂).

Ejemplo 45: *N*-[(9-{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-dioximidazolidin-1-il}nonil)(oxido)-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)-λ⁴-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución del ejemplo 2 (109 mg, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml) se añade 2,2,2-trifluoroacetamida (38 mg, 0,33 mmol), óxido de magnesio (27 mg, 4 equiv.), acetato de rodio en forma dímera (1,8 mg, 0,025 equiv.) y acetato de yodobenceno (81 mg, 1,5 equiv.) a 23 °C. La agitación se mantiene 6 horas a 23 °C y después la mezcla de reacción se filtra bajo vacío. El filtrado se vierte en agua (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se recogen y se lavan sucesivamente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Después se seca sobre Na₂SO₄, la solución orgánica se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente: Heptano/AcOEt: 5/5 hasta 2/8). Después de recoger y concentrar las fracciones puras, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 88 % (114 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1 H, Ph); 8,20 (d, 1 H, Ph); 8,06 (dd, 1 H, Ph); 3,76 (m, 4 H, CH₂S(=O)(=NCOCF₃)CH₂); 3,30 (m, 2 H, NCH₂); 2,48 (m, 2 H, CH₂); 2,02 (m, 2 H, CH₂); 1,70 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,46 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,42 (m, 2 H, CH₂); 1,34 (m, 8 H, 4 x CH₂).

Ejemplo 46: 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfonimidoil]-nonil}imidazolidin-2,4-diona

A una solución del ejemplo 45 (38 mg, 0,05 mmol) en MeOH anhidro (0,5 ml) se añade carbonato de potasio (35 mg, 0,25 mmol) a 23 °C. La agitación se mantiene 15 horas a 23 °C, después la mezcla de reacción se filtra bajo vacío. El filtrado se vierte en agua (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). El filtrado se concentra bajo vacío. El residuo de evaporación se purifica en una columna de sílice (eluyente 2 x 10 ml con AcOEt /CH₂Cl₂: 5/5, después 10 ml AcOEt /Heptano con 7,5/2,5). Después de recoger y concentrar las fracciones puras, el compuesto esperado se obtiene en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 67 % (22 mg).

RMN ¹H a 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 8,28 (d, 1 H, Ph); 8,17 (d, 1 H, Ph); 8,03 (dd, 1 H, Ph); 3,65 (s, 1 H, NH); 3,30 (m, 2 H, NCH₂); 3,10 (m, 4 H, CH₂S(=NH)CH₂); 2,31 (m, 2 H, CH₂); 1,92 (m, 2 H, CH₂); 1,65 (m, 4 H, 2 x CH₂); 1,43 (s, 6 H, 2 x CH₃); 1,42 (m, 2 H, CH₂); 1,34 (m, 8 H, 4 x CH₂).

30 Estudio farmacológico de los compuestos según la invención

Medidas de las actividades antiproliferativas:

1. Actividad antiproliferativa sobre LNCaP en un medio completo

La actividad antiproliferativa de los compuestos de la presente invención se determina en LNCaP en un medio completo aplicando el procedimiento experimental siguiente:

35 El tipo celular LNCaP (ATCC, 1740) procede de carcinoma de próstata que expresa el receptor de andrógenos, esta estirpe es hormono-dependiente.

El cuidado de la estirpe LNCaP se realiza en un medio de cultivo completo: RPMI, 10 % de suero fetal bovino, glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomina y HEPES 0,01 M, piruvato de sodio 1mM y 40 % de D-glucosa.

- 40 • Siembra de las placas:

La estirpe LNCaP se siembra con 20.000 células/pocillo en 90 µl de medio completo en placas de 96 pocillos revestidos con poli-D-lisina (Biocoat, Costar).

- 45 • Tratamiento de las células: 24 h después de la siembra, las células son tratadas con 10 µl/pocillo de compuesto diluido en el medio de cultivo. Las experiencias del efecto de la dosis del compuesto se llevan a cabo en una escala de 1 nM a 100 µM. Las concentraciones utilizadas son las siguientes: 1nM/10/30/100/300/1.000/3.000/10.000/100.000 nM. La Testosterona (SIGMA T1500) se utiliza como referencia y se ensaya a las mismas concentraciones. Las células se incuban 144 h a 37 °C, 5 % CO₂.

- 50 • Lectura: A J6, se añaden 10 µl del reactivo "WST-1 de proliferación celular" (Roche, ref. 1644807) a cada pocillo. Después de una incubación de 2 horas a 37 °C, 5 % CO₂, la absorbancia a 450 nm se mide por espectrofotometría (Envision, Perkin Elmer).

- Resultados: Las experiencias se realizan por duplicado y los mejores compuestos se ensayan dos veces. Se calcula un valor de concentración que inhibe un 50 % la proliferación celular (CI_{50}).

Los compuestos de los ejemplos siguientes tienen CI_{50} inferiores a 2.000 nM en las células LNCaP de cultivo: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 24, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45 y 46.

- 5 Entre ellos, los compuestos de los ejemplos siguientes tienen CI_{50} inferiores a 1.000 nM en las células LNCaP de cultivo: 2, 3, 9, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 24, 32, 34, 35, 36, 38, 41, 43, 44, 45 y 46.

Los compuestos de los ejemplos siguientes tienen CI_{50} inferiores a 500 nM en las células LNCaP de cultivo: 2, 9, 12, 13, 18, 35, 36, 38, 43, 44 y 45.

2. Actividad antiproliferativa sobre LNCaP en un medio sin esteroides:

- 10 La actividad antiproliferativa de los compuestos de la presente invención se determina en LNCaP en un medio sin esteroides.

El cuidado de la estirpe LNCaP se realiza en las condiciones habituales en RPMI, 10 % de suero fetal bovino, 2 mM de glutamina, 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomycin y HEPES 0,01M, piruvato de sodio 1 mM y 40 % de D-glucosa.

- 15 Para el estudio en condiciones sin esteroides, 24 horas antes la siembra se elimina el medio de cultivo de las células. Las células se lavan con el SFB, después se incuban en presencia de medio RPMI sin rojo de fenol, 10 % de suero fetal bovino sin esteroides (tratamiento con carbón), 2 mM de glutamina, 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomycin y HEPES 0,01M, piruvato de sodio 1 mM y 40 % de D-glucosa.

- Siembra de las placas:

- 20 La estirpe LNCaP se siembra con 20.000 células/pocillo en 90 μ l de medio RPMI con 10% de suero fetal bovino sin esteroide en placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina (Biocoat, Costar).

- 25 • Tratamiento de las células: 24h después de la siembra, las células se tratan con 10 μ l/pocillo de compuesto diluido en el medio de cultivo. Las experiencias del efecto de la dosis del compuesto se llevan a cabo en una escala de 1 nM a 100 μ M. Las concentraciones utilizadas son las siguientes: 1nM/10/30/100/300/1.000/3.000/10.000/100.000 nM. La Testosterona (SIGMA T1500) se utiliza como referencia y se ensaya a las mismas concentraciones. Las células se incuban 144 h a 37 °C, 5 % CO_2 .

- 30 • Lectura: A J6, se añaden 10 μ L de reactivo "WST-1 de proliferación celular" (Roche, ref. 1644807) en cada pocillo. Después de una incubación de 2 a 4 horas a 37 °C, 5 % CO_2 , absorbancia a 450 nm se mide por espectrofotometría (Envision, Perkin Elmer).

- Resultados: Las experiencias se realizan por duplicado y los mejores compuestos se ensayan dos veces. Se calcula un valor de concentración que inhibe un 50 % la proliferación celular (CI_{50}).

Los productos de los ejemplos 1 a 46 no presentan efecto agonista sobre LNCaP en un medio sin esteroides.

- 35 La figura 1 muestra el Efecto de los compuestos de los ejemplos 18 y 43a sobre la proliferación celular de las LNCaP cultivadas en un medio sin esteroides.

Los compuestos 18 y 43a muestran de manera sorprendente una actividad antiproliferativa sobre las células LNCaP sin efecto agonista. Al contrario, la nilutamida presenta un perfil bifásico con una actividad agonista a poca concentración seguido por una actividad inhibidora a gran concentración.

3. Actividad antiproliferativa sobre DU-145 en un medio completo:

- 40 La actividad antiproliferativa de los compuestos de la presente invención se determina en DU-145 en un medio completo.

El cuidado de la estirpe DU-145 se lleva a cabo en DMEM, 10 % de suero fetal bovino, 2 mM de glutamina, 100 U/ml de penicilina y 0,1 mg/ml de estreptomycin.

- Siembra de las placas:

- 45 La estirpe DU145 se siembra con 400 u 800 células/pocillo en 90 μ l de medio DMEM completo en placas de 96 pocillos (TPP).

- Tratamiento de las células: 24h después de la siembra, las células se tratan con 10 μ l/pocillo de compuesto diluido en el medio de cultivo. Las experiencias del efecto de la dosis del compuesto se llevan a cabo en

una escala de 1 nM a 100 μ M. Las concentraciones utilizadas son las siguientes: 1nM/10/30/100/300/1.000/3.000/10.000/100.000 nM. Las células se incuban 144 h a 37 °C, 5 % CO₂.

- Lectura: A J6, 10 μ l de reactivo "WST-1 de proliferación celular" (Roche, ref. 1644807) se añade en cada pocillo. Después de una incubación de 2 a 4 horas a 37 °C, 5 % CO₂, la absorbancia a 450 nm se mide por espectrofotometría (Envision, Perkin Elmer).
- Resultados: Las experiencias se realizan por duplicado y los mejores compuestos se ensayan dos veces. Se calcula un valor de concentración que inhibe un 50 % la proliferación celular (CI₅₀).
- Los compuestos de los ejemplos siguientes tienen CI₅₀ superiores a 10.000 nM sobre las células DU145 de cultivo: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 y 45.

4. Medida de la desaparición del receptor de los andrógenos

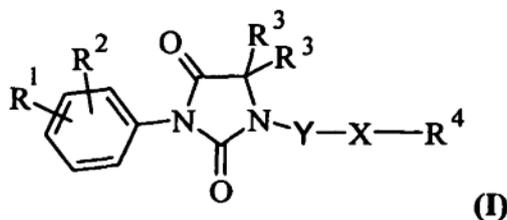
Se trata de mostrar que los compuestos disminuyen el nivel de expresión proteica del receptor de los andrógenos.

Las células de la estirpe LNCaP se siembran a razón de 2,5 millones de células en cápsulas Petri de 10 cm en RPMI, 10 % de suero fetal bovino, 2 mM de glutamina, 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomicina y HEPES 0,01 M, piruvato de sodio 1 mM y 40 % de D-glucosa. Después de 4 días, las células se tratan con el compuesto a ensayar. Después de 72 horas de tratamiento las células son lisadas en tampón de lisis (Tris pH 7,4 50 mM, NaCl 150 mM, AEDT 1 mM, NaF 20 mM, Na₂VO₃ 100 mM, NP40 0,5%, Triton X-100 1%, AEGT 1mM, Pefabloc, cóctel del inhibidor de proteasa 11836170001 de RocheDiagnostics, conjunto II cóctel inhibidor de Fosfatasa Calbiochem). Las células se raspan a continuación y el lisado se transfiere a tubos QIAshredder (n° de cat. 79656 Qiagen) para centrifugar a 13.000 rpm durante 15 min a 4 °C. El sobrenadante se transfiere a los tubos QIAshredder para una segunda centrifugación a 13.000 rpm durante 5 min con el fin de eliminar completamente los filamentos de ADN. Después de congelar a -80 °C, se determina la concentración proteica (kit de ensayos de proteínas DC de Bio-Rad) y se añaden entre 10 y 20 μ g por pocillo. El tampón de carga (tampón de carga de la muestra 3 X ref. 7722, tecnología de señalización de células) añadido a beta-mercaptoetanol 1 % y DTT 50 mM se añade a las muestras que a continuación se calientan durante 10 min a 90 °C. Las muestras se depositan en un volumen de 20 μ l sobre los geles NuPAGE 4-12% Bis-Tris gel (n° de cat. NP0322BOX, Invitrogen). La migración tiene lugar en tampón MOPS (Invitrogen) y se lleva a cabo durante 1 hora a 180 V. Las proteínas se transfieren a una membrana de nitrocelulosa (Hybond ECL RPN78D, GE Healthcare) en condiciones de semisecado, en presencia de tampón de transferencia (NP0006-1, Invitrogen) durante 45 min a 15 V. La membrana se bloquea a continuación durante 1 hora en tampón de bloqueo (Leche desnatada en polvo, cat. 170-6404, Biorad) al 5% en TBS 0,1 % Tween 20. Después, se incuba a 4 °C durante la noche en presencia de anticuerpos primario dirigido contra el receptor de andrógenos (AR441, sc-7305, Santa Cruz) diluido a 1/2.000 en el tampón de bloqueo así como en presencia de anticuerpos primario dirigido contra la GAPDH (Cat. MAB374, Millipore) diluido a 1/20.000 en tampón de bloqueo (control de carga de proteínas). La membrana se lava a continuación 3 veces en el tampón de lavado (TBS, 0.1 % Tween 20). La membrana se incuba a continuación en presencia de anticuerpos secundario inmunoglobulina acoplada a HRP de anti-ratón (IgG-HRP anti-ratón de cabra, sc 2031, Santa Cruz) diluida a 1/5.000 en el tampón de bloqueo.

La membrana se lava a continuación 3 veces en el tampón de lavado. Las proteínas se revelan por electroquimioluminiscencia (sistema de detección por inmunotransferencia ECL+, Amersham) que es detectada bien con la ayuda de películas fotográficas (Biomax light, Sigma), o bien mediante un sistema de adquisición de quimioluminiscencia (G:Box, Syngene). Las figuras 2 y 3 muestran el efecto de los compuestos 18 y 43a sobre la expresión del receptor de los andrógenos. La figura 4 muestra la ausencia del efecto de la nilutamida sobre la expresión del receptor de los andrógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



en forma racémica, de enantiómero o en cualquier combinación de estas formas y en la cual

- 5 R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de halógeno o bien un radical alquilo, haloalquilo, alcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, $-NR^8-CO-R^5$, $-NR^8-SO_2-R^5$, $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$, $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ó $-CO-NH_2$;
- n representa un número entero escogido entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;
- R^5 representa un radical alquilo, arilo o heteroarilo;
- 10 R^6 y R^7 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un alquilocarbonilo;
- R^8 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;
- R^3 representa un radical alquilo o un átomo de hidrógeno; o bien los dos radicales R_3 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo que comprende 3 a 6 miembros;
- R^4 representa un radical haloalquilo de 2 a 10 átomos de carbono;
- 15 Y representa una cadena de alquileo de 2 a 14 átomos de carbono, lineal o ramificada, pudiendo estar esta cadena saturada o insaturada, y pudiendo contener uno o varios miembros $-O-$ adicionales;
- X representa $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-S=N(R^9)-$ ó $-S(O)=N(R^9)-$;
- R^9 representa un átomo de hidrógeno o un radical haloalquilcarbonilo,
- o una sal de este último farmacéuticamente aceptable.
- 20 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 representa un átomo de halógeno, o bien un radical alquilo, alcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, $-NR^8-CO-R^5$, $-NR^8-SO_2-R^5$, $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$, $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$ o $-CO-NH_2$; R^2 representa un átomo de halógeno, un radical alquilo o haloalquilo o una sal de este último farmacéuticamente aceptable.
3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R^5 representa un radical alquilo.
- 25 4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^3 representa un radical alquilo.
5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^4 representa un radical haloalquilo que comprende 4 a 6 átomos de carbono y 3 a 9 átomos de flúor; e Y representa una cadena de alquileo de 5 a 10 átomos de carbono.
6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R^1 está en la posición para.
- 30 7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R^2 está en la posición meta.
8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque:
- R^1 representa un radical ciano, nitro, amino, $-NR^8-CO-R^5$, $-NR^8-SO_2-R^5$, $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$, $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ó $-CO-NH_2$;
- R^2 representa un radical alquilo o haloalquilo;
- 35 R^5 representa un radical alquilo;
- R^6 y R_7 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alquilocarbonilo;

R³ representa un radical alquilo o bien los dos radicales R³ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo que comprende 3 a 6 miembros;

R⁴ representa un radical haloalquilo que comprende 4 a 6 átomos de carbono y 3 a 9 átomos de flúor;

n vale 0 ó 1

5 R⁹ representa un átomo de hidrógeno o -COCF₃.

9. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R¹ representa un radical ciano, nitro, -NR⁸-CO-R⁵, -NR⁸-SO₂-R⁵, -NR⁸-CO-(CH₂)_nNR⁶R⁷, -NR⁸-SO₂-(CH₂)_n-NR⁶R⁷ o -CO-NH₂; n vale 0 ó 1; R⁵ representa un radical alquilo, R⁶ y R⁷ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y R² representa un radical alquilo o haloalquilo.

10. Compuesto según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque R¹ representa un radical nitro o -NR⁸-CO-R⁵ en el que R⁵ representa un radical alquilo.

11. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el radical alquilo representa un grupo metilo y/o el radical haloalquilo representa un grupo trifluorometilo, o un radical de fórmula empírica C₅H₆F₅, C₅H₄F₇, C₆H₈F₅, C₆F₆F₇ ó C₆H₄F₉.

15. 12. Compuesto según una de las reivindicaciones precedentes caracterizado porque Y representa una cadena de alquileo de 9 a 10 átomos de carbono.

13. Compuesto de fórmula general (I) caracterizado porque se trata de un compuesto escogido entre

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil} imidazolidin-2,4-diona

20 - 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]deci}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)tio]nonil}imidazolidin-2,4-diona

- 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutil)sulfinil]nonil}imidazolidin-2,4-diona

25 - N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-acetamida

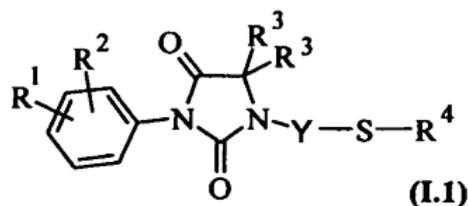
- N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N²,N²-dimetilglicinamida

- Clorhidrato de N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-N²,N²-dimetilglicinamida

30 o una sal de este último farmacéuticamente aceptable.

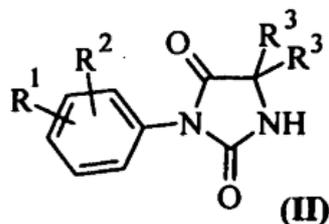
14. Compuesto de fórmula general (I), caracterizado porque se trata del N-[4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil}imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]acetamida o una sal de este último farmacéuticamente aceptable.

35 15. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque comprende la obtención de compuestos de fórmula general (I.1) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el átomo de azufre),

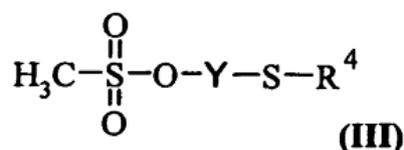


en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos en una de las reivindicaciones 1 a 14,

- bien por condensación de los derivados de hidantoína de fórmula general (II)

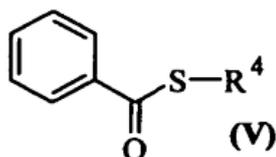


en la que R^1 , R^2 , y R^3 son como los definidos en una de las reivindicaciones 1 a 14, en presencia de una base fuerte a una temperatura comprendida entre 25 y 60 °C, en un disolvente polar anhidro, sobre los derivados mesílatos de fórmula general (III),



5

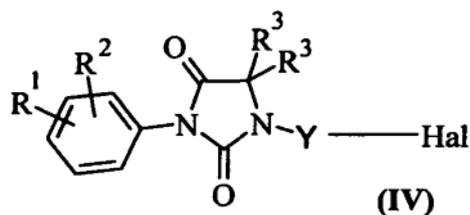
en la que R^4 e Y son como los definidos en una de las reivindicaciones 1 a 12,
- bien por el tratamiento de los derivados tiobenzóilos de fórmula general (V),



10

en la que R^4 es tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14, por un alcoholato en un disolvente prótico polar seguido de

- la adición del derivado halogenado de fórmula general (IV),

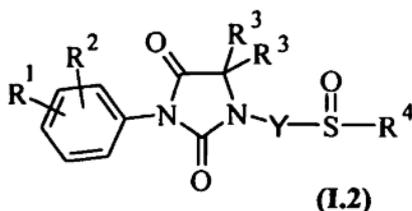


en la que R^1 , R^2 , R^3 e Y son como los definidos en una de las reivindicaciones 1 a 14, en solución en un disolvente polar.

15

16. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 16, que comprende además una etapa de:

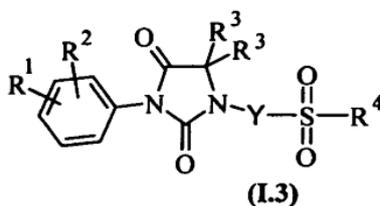
oxidación de los compuestos de fórmula general (I.1) tal como se define en la reivindicación 15 para el sulfóxido de fórmula general (I.2) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el radical -SO-),



en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos en una de las reivindicaciones 1 a 14,

17. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 16, que comprende además una etapa de:

- 5 oxidación de los derivados sulfóxidos de fórmula general (I.2) para las sulfonas de fórmula general (I.3) (compuesto de fórmula general (I) en la que X representa el grupo -SO₂-),



en la que R¹, R², R³, R⁴ e Y son como los definidos en una de las reivindicaciones 1 a 14.

18. Como producto intermedio, uno de los compuestos siguientes:

- 10 - 1-(5-yodopentil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
 - 1-(8-yodoocetil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
 - 1-(9-bromononil)-5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
 - 4-[3-(9-bromononil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzoniitrilo
 - 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)imidazolidin-2,4-diona
 15 - 1-(9-bromononil)-5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)imidazolidin-2,4-diona.

19. Como medicamento, un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14.

20. Composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

20 21. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 14, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

22. Uso según la reivindicación 21, caracterizado porque el medicamento se destina al tratamiento de un cáncer hormono-dependiente.

25 23. Uso según la reivindicación 21, caracterizado porque el medicamento se destina al tratamiento de un cáncer que expresa los receptores de andrógenos.

24. Uso según una de las reivindicaciones 22 ó 23, caracterizado porque el medicamento se destina al tratamiento de un cáncer de mama o de próstata.

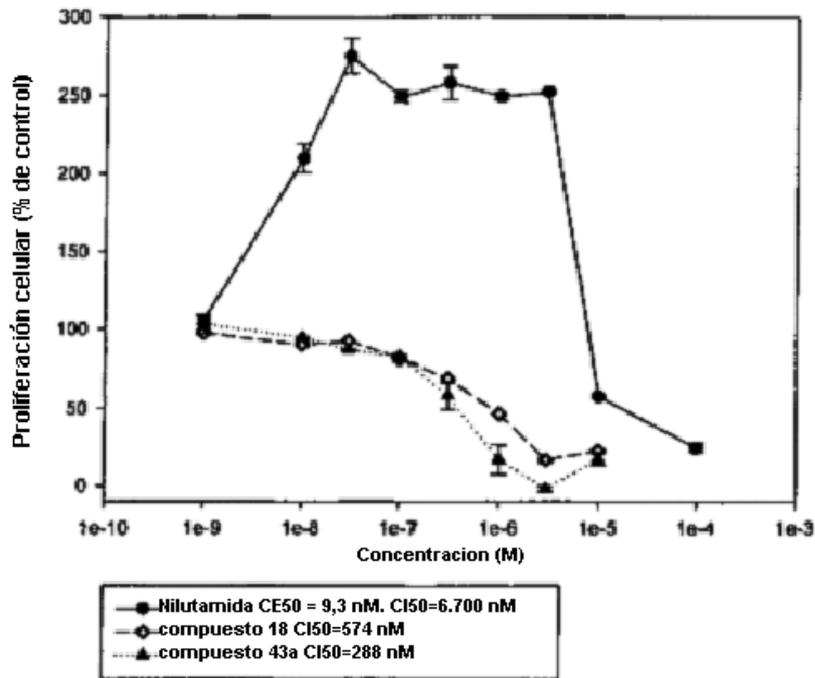


Fig.1

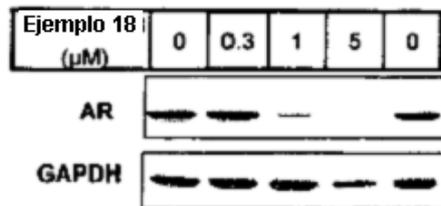


Fig.2

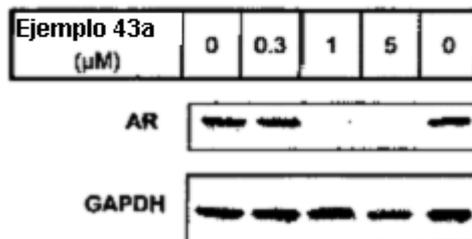


Fig.3

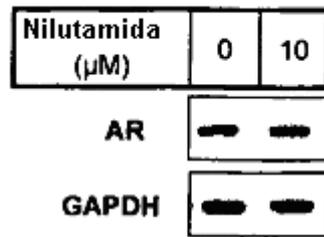


Fig.4