

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 617**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/12 (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 10717194 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2419422**

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

30 Prioridad:

17.04.2009 FR 0901864

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

27.01.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BIGG, DENNIS;
AUVIN, SERGE;
LANCO, CHRISTOPHE y
PREVOST, GRÉGOIRE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 527 617 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 la imidazolidin-2,4-diona y su utilización como medicamento

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente solicitud tiene como objetivo nuevos derivados de la imidazolidin-2,4-diona. Estos productos tienen una actividad antiproliferativa. Particularmente son interesantes para tratar los estados patológicos y las enfermedades relacionadas con una proliferación celular anormal, tales como los cánceres. La invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos productos y a su utilización para la preparación de un medicamento.

ESTADO DE LA TÉCNICA

- 10 Actualmente, el cáncer todavía constituye una de las principales causas de muerte y esto a pesar de que existen numerosas moléculas en el mercado de medicamentos.

Por lo tanto, es necesario identificar nuevas moléculas más potentes que permitan una mejor respuesta antitumoral y esto mediante una buena actividad inhibidora de la proliferación de colonias celulares tumorales.

- 15 Dichas moléculas son por lo tanto particularmente interesantes para tratar los estados patológicos relacionados con una proliferación celular anormal. Por lo tanto, pueden ser utilizadas para el tratamiento de tumores o de cánceres, por ejemplo los de esófago, de estómago, de los intestinos, del recto, de la cavidad oral, de la faringe, de la laringe, de pulmón, de colon, de mama, del cuello uterino, del cuerpo endometrio, de los ovarios, de la próstata, de los testículos, de la vejiga, de los riñones, del hígado, del páncreas, de los huesos, de los tejidos conjuntivos, de la piel tales como los melanomas, de los ojos, del cerebro y del sistema nervioso central, así como el cáncer de tiroides, la leucemia, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas distintos de los de Hodgkin, los melanomas múltiples y otros cánceres.

Es de interés particular encontrar terapias para los cánceres hormonodependientes, los tumores que expresan receptores de andrógenos y los cánceres de mama y de próstata.

- 25 La utilización de anti-andrógenos en el cáncer de próstata se basa en su propiedad de entrar en competición con los agonistas naturales del receptor de andrógenos. Sin embargo, la eficacia de estos anti-andrógenos parece estar limitada en el tiempo, terminando los pacientes por escapar a los tratamientos. Se han desarrollado varias hipótesis sobre esta escapatoria mostrando 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 de células humanas de cáncer de próstata en cultivo.
- 30 Además de estas indicaciones experimentales, hay datos clínicos que soportan también este papel deletéreo de los antiandrógenos (Akimoto S.; *Antiandrogen withdrawal syndrome Nippon Rinsho*. 1998 Ag; 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).

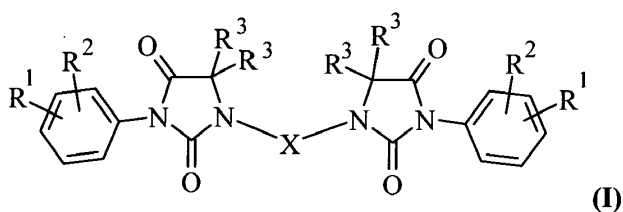
- 35 Ahora la solicitante ha identificado compuestos que presentan una actividad antiproliferativa del tumor de próstata que de forma sorprendente no presentan actividad agonista a concentraciones en las que la nilutamida se porta como agonista. Esta diferencia de comportamiento sobre la proliferación de los nuevos compuestos con respecto a la nilutamida está soportada por su capacidad para inducir la desaparición de los receptores de andrógenos en su forma proteica. La nilutamida no tiene ningún efecto sobre esta tasa de receptor.

- 40 Las propiedades de estas nuevas moléculas deben permitir un mejor cuidado del cáncer de próstata evitando la escapatoria a los antiandrógenos actuales.

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

RESUMEN DE LA INVENCION

- 45 La invención tiene por lo tanto como objetivo compuestos de fórmula general (I)



en la que:

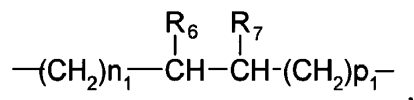
R¹ representa un radical ciano, nitro, amino, -NHCOOR⁴ o -NHCOR⁴;

R² representa un radical halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

5 R³ representa un radical alquilo o un átomo de hidrógeno; o bien los dos radicales R³ forman juntos con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo que comprende de 3 a 4 eslabones;

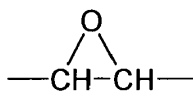
X representa:

- bien una cadena alquileno de 3 a 7 átomos de carbono, lineal o ramificada, pudiendo esta cadena contener uno o varios eslabones idénticos o diferentes suplementarios elegidos entre -O-, -N(R⁵)-, -S-, -SO- o -SO₂- ;
- 10 • bien un grupo:



en el que n₁ y p₁ son dos números enteros cuya suma n₁+p₁ es un número entero elegido entre 2, 3, 4 ó 5;

15 R⁶ y R⁷ forman juntos un enlace covalente, o R⁶ y R⁷ forman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos el ciclo:



un cicloalquilo que comprende de 3 a 6 eslabones;

R⁴ representa un radical alquilo, arilo o heteroarilo;

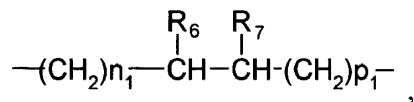
R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un aralquilo;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de este último.

Preferentemente X representa una cadena alquileno de 3 a 7 átomos de carbono, lineal o ramificada, pudiendo esta cadena contener uno o varios eslabones idénticos o diferentes suplementarios elegidos entre -O-, -N(R⁵)-, -S-, -SO- o -SO₂-.

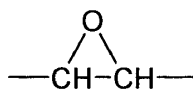
25 De forma más preferible, X representa una cadena alquileno que puede contener un solo eslabón elegido entre -O-, -N(R⁵)-, -S-, -SO- o -SO₂-.

Según una variante, X representa un grupo:



en el que n₁ y p₁ son dos números enteros cuya suma n₁+p₁ es un número entero elegido entre 2, 3, 4 y 5;

30 R⁶ y R⁷ forman juntos un enlace covalente, o R⁶ y R⁷ forman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos el ciclo:

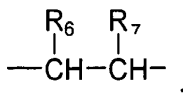


o un cicloalquilo que comprende de 3 a 6 eslabones.

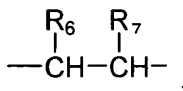
Preferentemente n₁ y p₁ son iguales.

35 Preferentemente, la suma n₁+p₁ es igual a 2. Preferentemente, la suma n₁+p₁ es igual a 3. Preferentemente, la suma n₁+p₁ es igual a 4. Preferentemente, la suma n₁+p₁ es igual a 5.

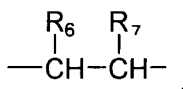
Según otra variante, X representa un grupo $-(CH_2)_{n_2}-X'-(CH_2)_{p_2}$, y X' representa un grupo $-O-$, $-N(R^5)-$ o $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH_2-$ o



- 5 y n_2 y p_2 son números enteros cuya suma n_2+p_2 es bien un número entero elegido entre 3, 4, 5, 6 y 7 cuando X' representa un grupo $-O-$, $-N(R^5)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ o bien un número entero elegido entre 2, 3, 4 y 5 cuando X' representa un grupo $-CH_2-$ o



Preferentemente, X' representa un grupo:



- 10 Preferentemente, X' representa un grupo $-O-$, $-N(R^5)-$ o $-(CH_2)-$.

Preferentemente n_2 y p_2 son iguales.

Preferentemente, la suma n_2+p_2 es igual a 2. Preferentemente, la suma n_2+p_2 es igual a 3. Preferentemente, la suma n_2+p_2 es igual a 4. Preferentemente, la suma n_2+p_2 es igual a 5. Preferentemente, la suma n_2+p_2 es igual a 6. Preferentemente, la suma n_2+p_2 es igual a 7.

- 15 Preferentemente, R^3 representa un radical alquilo o los dos radicales R^3 forman juntos con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo que comprende de 3 a 4 eslabones.

Preferentemente, R^4 representa un radical alquilo.

Preferentemente, R^5 representa un radical alquilo.

Preferentemente, X representa una cadena alquileno lineal de 3 a 7 átomos de carbono.

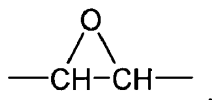
- 20 Preferentemente, R^1 está en posición para.

Preferentemente, R^2 está en posición meta.

Preferentemente, R^2 representa un radical haloalquilo.

Preferentemente, R^6 y R^7 forman juntos un enlace covalente.

Preferentemente, R^6 y R^7 forman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos el ciclo:



- 25 Preferentemente, R^6 y R^7 forman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un cicloalquilo que comprende de 3 a 6 eslabones.

Según otra variante, R^3 representa un radical alquilo o un átomo de hidrógeno; y preferentemente un radical alquilo.

Preferentemente, R^4 representa un radical alquilo y R^5 representa un radical alquilo.

- 30 De forma preferente,

R^1 representa un radical ciano, nitro, amino, $-NHCOOR^4$ o $-NHCOR^4$;

R^2 representa un radical halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

R^3 representa un radical alquilo;

- 35 X representa una cadena alquileno de 3 a 7 átomos de carbono, lineal o ramificada, pudiendo esta cadena contener un eslabón $-O-$ o $-N(R^5)-$ suplementario;

R⁴ representa un radical alquilo;

y R⁵ representa un radical alquilo.

Aún más preferentemente, R¹ representa un radical ciano, nitro, o -NHCOOR⁴.

5 Muy preferentemente igualmente, X representa una cadena alquileno de 4 a 7 átomos de carbono, pudiendo esta cadena contener un eslabón -O- suplementario.

Preferentemente, el radical alquilo representa un grupo metilo.

El compuesto de fórmula (I) se elige preferentemente entre:

- 1,1'-butano-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 10 - 1,1'-hexano-1,6-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-heptano-1,7-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]
 - 1,1'-(3-metilpentano-1,5-diil)bis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-(oxidietano-2,1-diil)bis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 15 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis{3-[4-amino-3-(trifluorometil)-fenil]-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona}
 - N,N'-(pentano-1,5-diilbis{(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)-[2-(trifluorometil)-4,1-fenileno]})-diacetamida
 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis[5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-imidazolidin-2,4-diona]
 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-2-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis[3-(3-cloro-4-nitrofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona]
 - 20 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona]
 - dimetil-{pentano-1,5-diilbis[(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)-(2-metil-4,1-fenileno)]}-biscarbamato
 - 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis(2-metilbenzonitrilo)
 - 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis(2-clorobenzonitrilo)
 - 1,1'-propano-1,3-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 25 - 2-{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}-N-(2-{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}etil)-N-metiletanamina
 - 1,1'-(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(5,7-dioxo-4,6-diaza-espiro[2.4]-heptano-4,6-diil)]bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]
 - 4,4'-[(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]-bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]
 - 30 - 4,4'-{[(2R,3S)oxirano-2,3-diilbis[metanodiil-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]}-bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]
 - 4,4'-{[(1R,2R)-ciclopropano-1,2-diilbis[metanodiil-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]}-bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.
- 35 En particular, el compuesto de fórmula (I) se elige entre:
- 1,1'-butano-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-hexano-1,6-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}

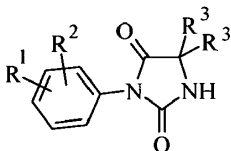
- 1,1'-heptano-1,7-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]
- 1,1'-(3-metilpentano-1,5-diil)bis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- 1,1'-(oxidietano-2,1-diil)bis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- 5 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis{3-[4-amino-3-(trifluorometil)-fenil]-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona}
- N,N'-(pentano-1,5-diilbis{(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)}-[2-(trifluorometil)-4,1-fenilen]))-diacetamida
- 1,1'-pentano-1,5-diilbis[5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-imidazolidin-2,4-diona]
- 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-2-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- 1,1'-pentano-1,5-diilbis[3-(3-cloro-4-nitrofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona]
- 10 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona]
- dimetil-{pentano-1,5-diilbis{(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)-(2-metil-4,1-fenilen))}-biscarbamato
- 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis(2-metilbenzonitrilo)
- 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis(2-clorobenzonitrilo)
- 1,1'-propano-1,3-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- 15 - 2-{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}-N-(2-{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-2,4-dioxoimidazolidin-1-il}etil)-N-metiletanamina
- 1,1'-(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(5,7-dioxo-4,6-diaza-espiro-[2.4]-heptano-4,6-diil)]bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]
- 4,4'-[(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]-bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]
- 20 - 4,4'-{[(2R,3S)oxirano-2,3-diilbis[metanodiil-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]}-bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]
- 4,4'-{[(1R,2R)-ciclopropano-1,2-diilbis[metanodiil-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]}-bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.
- 25 Preferentemente, el compuesto de fórmula general (I) se elige entre:
 - 1,1'-butano-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-(oxidietano-2,1-diil)bis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis(2-metilbenzonitrilo)
- 30 - 1,1'-(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- Más particularmente, el compuesto de fórmula (I) se elige entre:
 - 1,1'-butano-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- 35 - 1,1'-(oxidietano-2,1-diil)bis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis(2-metilbenzonitrilo)
- 1,1'-(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

Preferentemente, el compuesto de fórmula general (I) es el 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona} o el 1,1'-(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}.

5 Muy particularmente, el compuesto de fórmula (I) es el 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}.

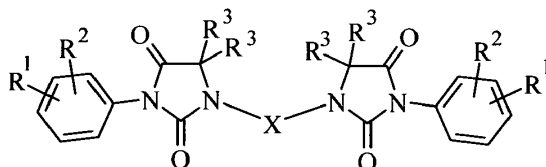
La invención tiene igualmente como objetivo un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende una etapa que consiste en:

(i) condensar dos equivalentes de arilhidantoinas de fórmula general (II):



(II)

10 en la que R² y R³ son tales como se han definido anteriormente y R¹ es un grupo nitro o ciano, con un derivado de fórmula general Gp¹-X-Gp², siendo Gp¹ y Gp² grupos salientes, y siendo X tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base fuerte, para formar el compuesto de fórmula general (I):



(I)

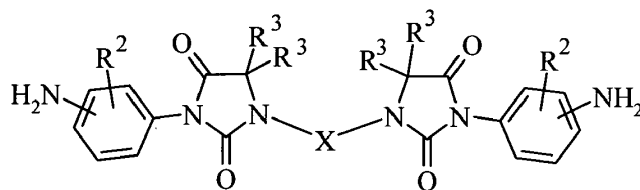
en la que R², R³ y X son tales como se han definido anteriormente y R¹ es un grupo nitro o ciano.

15 Preferentemente, la condensación se realiza por calentamiento de la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C, preferentemente entre 45 y 65°C.

Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente polar aprótico.

Preferentemente, el procedimiento comprende además una etapa de:

(ii) reducción del grupo nitro con el fin de obtener un compuesto de fórmula (III):

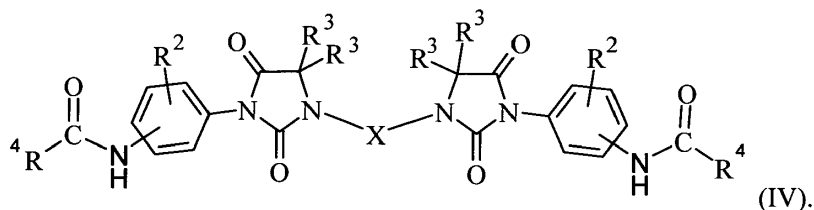


(III).

20

Preferentemente, el procedimiento comprende además una etapa que consiste en:

(iii) la reacción de un compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa (ii) con un cloruro de ácido de fórmula general R⁴-COCl en la que R⁴ es tal como se ha definido anteriormente con el fin de obtener un compuesto de fórmula (IV):

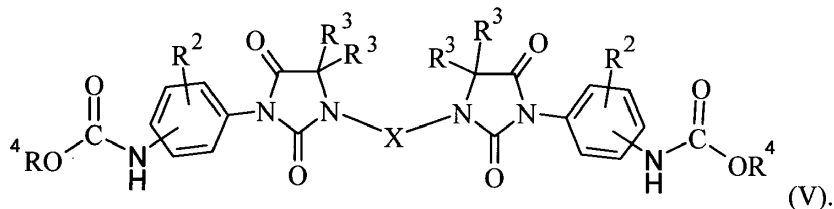


(IV).

25

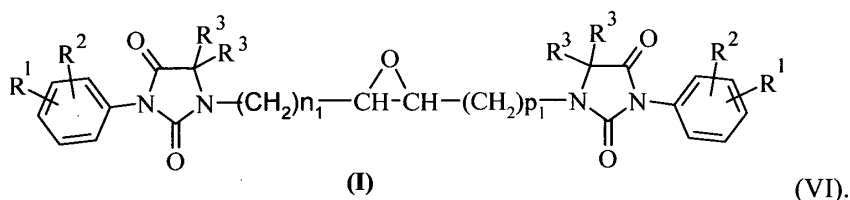
Según una variante, el procedimiento comprende además una etapa que consiste en:

(iii) la reacción de un compuesto obtenido en la etapa (ii) con un cloroformiato de fórmula general $R^4-O-CO-Cl$ en la que R^4 es tal como se ha definido anteriormente con el fin de obtener un compuesto de fórmula (V):



- 5 Según otra variante, si R^6 y R^7 forman juntos un enlace covalente, el procedimiento puede comprender además una etapa de:

(v) oxidación del compuesto de fórmula (I) en la que R^6 y R^7 forman juntos un enlace covalente, del doble enlace así formado por R^6 y R^7 con el fin de obtener un compuesto de fórmula (VI):



- 10 La invención se refiere igualmente como medicamento, a un compuesto de fórmula (I).

La invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I) asociado con un soporte farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere igualmente a la utilización de un compuesto de fórmula (I), para la preparación de un medicamento destinado a tratar los cánceres.

- 15 Preferentemente, el medicamento está destinado a tratar un cáncer hormono-dependiente.

Preferentemente, el medicamento está destinado a tratar un cáncer que expresa los receptores de andrógenos.

Preferentemente, el medicamento está destinado a tratar un cáncer de mama o de próstata, preferentemente un cáncer de próstata.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

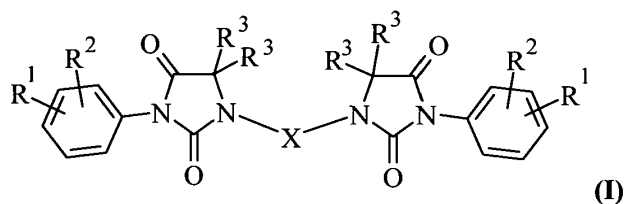
- 20 La figura 1 representa el efecto de los compuestos de los ejemplos 2 y 19 sobre la proliferación celular de LNCaP cultivadas en medio sin esteroide.

Las figuras 2 a 9 representan los efectos de los compuestos de los ejemplos 2, 7, 10, 15, 16, 19, 21 y 22 sobre la disminución de la expresión proteica del receptor de andrógenos.

- 25 La figura 10 represente el efecto de la nilutamida sobre la disminución de la expresión proteica del receptor de andrógenos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

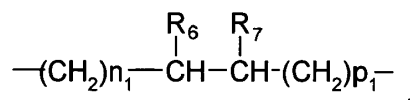
La invención tiene por lo tanto como objetivo compuestos de fórmula general (I):



en la que R^1 representa un radical ciano, nitro, amino, $-NHCOOR^4$ o $-NHCOR^4$;

R² representa un radical halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi. R³ representa un radical alquilo o un átomo de hidrógeno. Alternativamente, los dos radicales R³ forman juntos con el átomo de carbono al que están unidos un radical cicloalquilo que comprende de 3 a 4 eslabones;

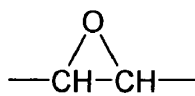
5 X representa una cadena alquilenos de 3 a 7 átomos de carbono, lineal o ramificada, pudiendo esta cadena contener uno o varios eslabones idénticos o diferentes -O-, -N(R⁵)- o -S-, -SO- o -SO₂- suplementarios. Alternativamente, X representa un grupo:



en el que n₁ y p₁ son dos números enteros cuya suma n₁+p₁ está comprendida entre 2 y 5. Por ejemplo, n₁ y p₁ valen cada uno 1 ó 2, preferentemente n₁ y p₁ valen 1;

10 R⁶ y R⁷ forman juntos un enlace covalente. En este caso, X representa entonces un grupo (CH₂)_{n₁}-CH=CH-(CH₂)_{p₁}.

De forma alternativa, R⁶ y R⁷ forman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclo:



15 Según otra alternativa, R⁶ y R⁷ forman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un radical cicloalquilo que comprende de 3 a 6 eslabones, por ejemplo un ciclobutilo, un ciclopentilo o un ciclohexilo.

R⁴ representa un radical alquilo, arilo o heteroarilo.

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o aralquilo.

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

20 Por sal farmacéuticamente aceptable, se entiende principalmente las sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato o de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato y estearato. También entran en el campo de la presente invención, cuando son utilizables, las sales formadas a partir de bases tales como el hidróxido de sodio o de potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede recurrir a la referencia "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

25 En las definiciones indicadas anteriormente, la expresión halógeno (o halo) representa el radical flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente cloro, flúor o bromo.

30 Cuando no se dan más precisiones, el término alquilo en el sentido de la presente invención representa un radical alquilo lineal o ramificado que comprende entre 1 y 12 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo o amilo, isopentilo, neopentilo, hexilo o isohexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo. De forma preferente, 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 *terc*-butilo. De forma muy preferente, el radical alquilo es el radical metilo.

35 El término alquilo en las expresiones alcoxi (o alquiloxi) o haloalquilo representa un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente.

40 Más particularmente, por haloalquilo se entiende un radical alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno (y eventualmente todos) está reemplazado por un átomo de halógeno (halo) como, por ejemplo y preferentemente, el trifluorometilo.

Por cicloalquilo, cuando no se da más precisión, se entiende un radical cíclico carbonado saturado que comprende 3 a 4 eslabones, tales como el ciclopropilo o el ciclobutilo.

45 En el sentido de la presente invención, los radicales arilo pueden ser de tipo mono- o policíclicos aromáticos. Los radicales arilo monocíclicos pueden elegirse entre los radicales fenilo, tolilo, xililo, mesitilo, cumenilo y preferentemente fenilo. Los radicales arilo policíclicos pueden elegirse entre los radicales naftilo, antrilo, fenantrilo y fluorenilo. Opcionalmente pueden estar sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes tales como

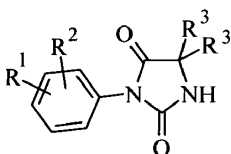
alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, halo, ciano, nitro, arilo, ariloxi, ariloxicarbonilo o arilcarboniloxi.

En el sentido de la presente invención, el término aralquilo representa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente sustituido con un radical arilo tal como se ha definido anteriormente.

- 5 En el sentido de la presente invención, el término heteroarilo denomina a un ciclo insaturado aromático que comprende uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre N, O y S, tales como furilo, tienilo, isoxazolilo, benzotiadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, pirazolilo, pirimidinilo o quinoxalilo.

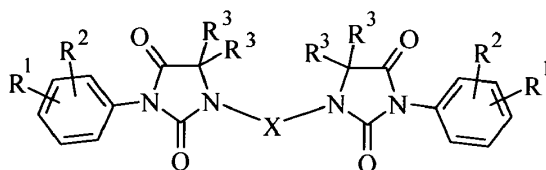
La invención tiene igualmente como objetivo un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende una etapa que consiste en:

- 10 (i) condensar dos equivalentes de arilhidantoinas de fórmula general (II):



(II)

en la que R² y R³ son tales como se han definido anteriormente y R¹ es un grupo nitro o ciano, con un derivado de fórmula general Gp¹-X-Gp², siendo Gp¹ y Gp² grupos salientes, y siendo X tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base fuerte, para formar el compuesto de fórmula general (I):



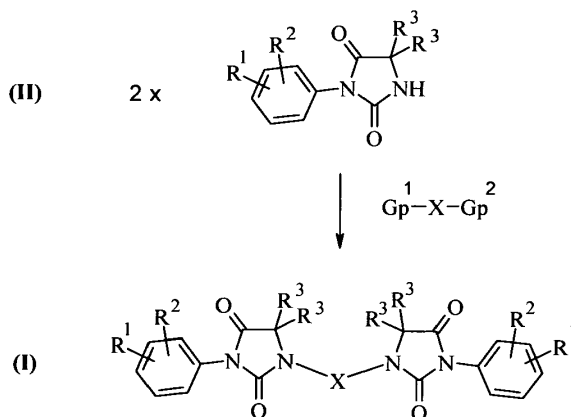
(I)

15

en la que R², R³ y X son tales como se han definido anteriormente y R¹ es un grupo nitro o ciano.

A) Preparación de compuestos en los que R¹ es un grupo nitro o ciano:

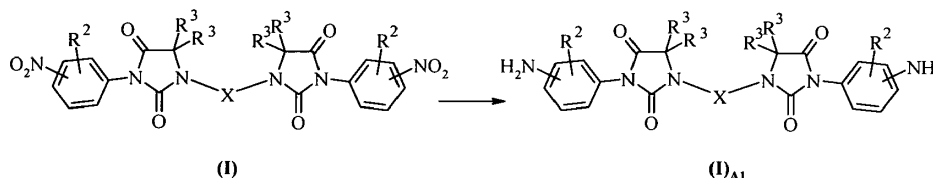
Los compuestos de fórmula general (I) según la invención se pueden preparar según la vía de síntesis representada en el esquema 1, siguiente. Los compuestos de fórmula general (I) en la que R¹, R², R³ y X son tales como se han descrito anteriormente pueden obtenerse en una etapa por la condensación de dos equivalentes de arilhidantoinas intermedias de fórmula general (II) con un derivado de fórmula general Gp¹-X-Gp² considerándose Gp¹ y Gp² como grupos salientes y siendo X tal como se ha definido anteriormente, tal como por ejemplo un átomo de halógeno o bien un grupo sulfonato. Esta condensación se realiza en presencia de una base, tal como por ejemplo NaH. Preferentemente, la condensación se realiza por calentamiento de la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C, preferentemente entre 45 y 65°C. Preferentemente, la condensación se realiza en un disolvente polar, preferentemente en un disolvente polar aprótico, tal como por ejemplo el THF, el DMF o el DMSO. Generalmente, la reacción se realiza durante un tiempo que varía de 1 a 15 horas.



Esquema 1

A.1) Preparación de compuestos en los que R^1 es un grupo amino:

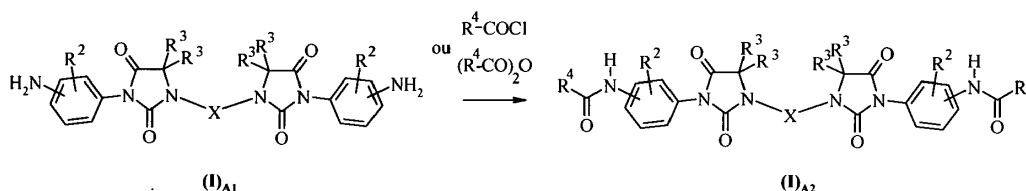
En el caso particular en el que R^1 es un grupo nitro, siendo R^2 , R^3 y X tales como se han descrito anteriormente, la preparación de los derivados de anilina de fórmula general (I)_{A1} se representa en el esquema A1. La reducción de los grupos nitro se realiza con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (*J. Heterocyclic Chem.* 1987, 24, 927-930 ; *Tetrahedron Letters* 1984, 25 (8), 839-842) en un disolvente apropiado tal como el acetato de etilo.



Esquema A1

A.2) Preparación de compuestos en los que R^1 es un grupo acetamida:

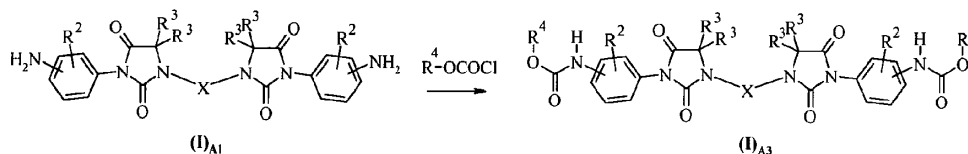
Los derivados de acetamida de fórmula general (I)_{A2} en los que R^2 , R^3 , R^4 y X son tales como se han descrito anteriormente, se pueden preparar en una etapa a partir de los derivados de anilina de fórmula general (I)_{A1}, esquema A2. La reacción de acilación se puede realizar por medio de un exceso grande de cloruro de ácido de fórmula general $R^4\text{-COCl}$, por ejemplo cloruro de acetilo, o bien de un anhídrido de tipo $(R^4\text{-CO})_2\text{O}$, tal como el anhídrido acético, y usando este reactivo en exceso como disolvente.



Esquema A2

A.3) Preparación de compuestos en los que R^1 es un grupo carbamato:

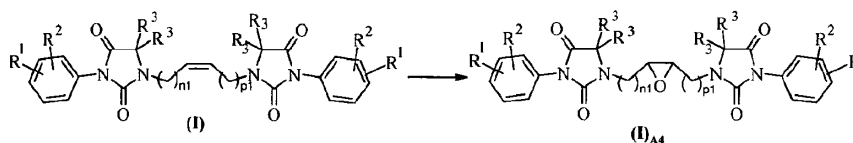
Los derivados carbamato de fórmula general (I)_{A3} en los que R^2 , R^3 , R^4 y X son tales como se han descrito anteriormente, se preparan en una etapa a partir de los derivados de anilina de fórmula general (I)_{A1}, esquema A3. La formación del carbamato se realiza por medio de un exceso grande de un clorofórmato de fórmula general $R^4\text{-O-CO-Cl}$, en presencia de un disolvente anhidro, preferentemente un disolvente aprótico polar anhidro. Preferentemente, se usa la piridina anhidra. La reacción se realiza generalmente por calentamiento a una temperatura comprendida entre 60 y 100°C y con una duración de 12 a 24 horas.



Esquema A3

A.4) Preparación de compuestos en los que X contiene un oxirano:

En el caso particular en el que X contiene un doble enlace, siendo R^1 , R^2 y R^3 tales como se han descrito anteriormente, los compuestos de fórmula general (I)_{A4} se pueden obtener por oxidación de los compuestos de fórmula general (I) con un agente de oxidación apropiado, tal como por ejemplo el ácido perbenzoico o el ácido peracético en un disolvente aprótico. La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente y con una duración de 1 a 4 días.



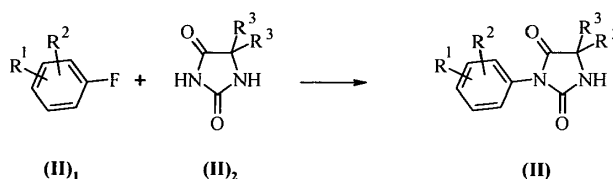
Esquema A4

B) Preparación de los intermedios de fórmula general (II)

La síntesis de las arilhidantoinas intermedias de fórmula general (II) en los que R¹, R² y R³ son tales como se han descrito anteriormente puede realizarse según las estrategias descritas en los esquemas siguientes:

B.1) Preparación de las arilhidantoinas por condensación:

- 5 La síntesis de la arilhidantoina de fórmula general (II), esquema B1, se puede realizar por sustitución nucleófila del átomo de flúor llevado por el núcleo aromático del compuesto de fórmula general (II)₁ por el anión de la hidantoina de fórmula general (II)₂ generada en presencia de una base tal como, por ejemplo, K₂CO₃. La reacción se realiza por calentamiento a una temperatura comprendida entre 65 y 140°C y en un disolvente polar aprótico tal como, por ejemplo, el DMF o el DMSO. La temperatura y el tiempo de reacción son función del carácter nucleófilo del átomo de flúor que depende de forma importante de la naturaleza de R¹ y R². Las hidantoinas de fórmula general (II)₂ no comerciales se pueden preparar según métodos descritos en la bibliografía (p. ej. *J. Med. Chem.* 1984, 27 (12), 1663-8).

**Esquema B1**

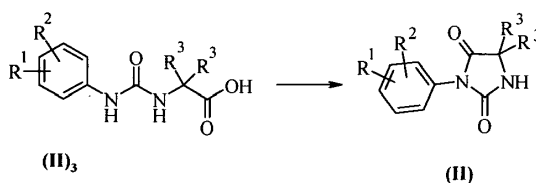
- 15 En el caso en el que R¹ y R² no sean suficientemente electro-atractivos para favorecer la sustitución nucleófila aromática descrita en el esquema B1, se puede considerar una aproximación por acoplamiento entre un ácido arilborónico y la hidantoina de fórmula general (II)₂ en presencia de acetato de cobre (*Synlett* 2006, 14, 2290-2) para obtener los compuestos de fórmula general (II).

B.2) Preparación de las arilhidantoinas por construcción del ciclo hidantoina a partir de arilisocianato:

- 20 La obtención de las hidantoinas de fórmula general (II) se hace en este caso según un protocolo descrito en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 5285.

B.3) Preparación de las arilhidantoinas por cristalización a partir de arilureas:

- 25 La síntesis de las arilhidantoinas intermedias de fórmula general (II), esquema B3, en las que R¹, R² y R³ son tales como se han descrito anteriormente, se puede realizar por ciclación de un intermedio de fórmula general (II)₃ preparado según métodos descritos en la bibliografía (p. ej. *Organic Process Research & Development* 2002, 6, 759-761). La reacción de ciclación se puede realizar por formación intermedia del halogenuro de acilo y después por calentamiento. Pudiéndose generar el halogenuro de acilo por un agente de halogenación, tal como por ejemplo el cloruro de oxalilo o el cloruro de tionilo, en un disolvente aprótico, tal como por ejemplo el 1,4-dioxano o el tetrahidrofurano.

**Esquema B3****B.4) Preparación de las arilhidantoinas por construcción del ciclo hidantoina a partir de isocianatos de aminoésteres:**

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

- 35 La salificación de los compuestos de fórmula (I) puede realizarse por cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la salificación se puede realizar por adición de una base o de un ácido, por ejemplo de hidróxido de sodio, de potasio o de ácido clorhídrico.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención presentan interesantes propiedades farmacológicas. En efecto, se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención presentan una actividad antitumoral (anticancerosa), y más particularmente una actividad inhibidora de la proliferación celular de las células que expresan receptores de andrógenos, tales como las células prostáticas del tipo LnCAP. Así, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en diferentes aplicaciones terapéuticas. Pueden ser utilizados

ventajosamente para el tratamiento de cánceres, particularmente de los cánceres hormonodependientes, de los cánceres que expresan receptores de andrógenos y más particularmente de los cánceres de mama y de próstata. A continuación se encontrará, en la parte experimental, una ilustración de las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención.

5 La presente solicitud tiene igualmente como objetivo, los compuestos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, como medicamentos.

Igualmente, la presente solicitud tiene como objetivo los compuestos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente como medicamentos destinados a tratar las enfermedades proliferativas, preferentemente los cánceres, muy preferentemente los cánceres hormonodependientes o bien los cánceres que expresan receptores de andrógenos, o también los cánceres de próstata y de mama y de forma muy preferente los cánceres de próstata.

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

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

20 La presente solicitud tiene igualmente como objetivo la utilización de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, para la preparación de un medicamento destinado a tratar las enfermedades proliferativas, preferentemente los cánceres, muy preferentemente los cánceres hormonodependientes o los cánceres que expresan receptores de andrógenos, o los cánceres de próstata y de mama y de forma muy preferente los cánceres de próstata.

25 La composición farmacéutica puede estar en forma de un sólido, por ejemplo polvos, gránulos, comprimidos o cápsulas. Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetil-celulosa de sodio, polivinilpirrolidina y cera.

30 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención también se pueden presentar en forma líquida, por ejemplo disoluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos tales como glicerol o glicoles, así como sus mezclas, en proporciones variadas, en agua, añadidas a aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas estériles pueden utilizarse para inyecciones intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas y las composiciones estériles pueden administrarse igualmente por vía intravenosa.

35 Todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el significado conocido por los expertos 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 los grupos variables R^1 , R^2 , R^3 y X, los compuestos según la invención pueden prepararse según los diferentes procedimientos descritos anteriormente.

Los análisis de RMN de los ejemplos 1 a 23 se han realizado con un espectrómetro Bruker-Avance II de 400 MHz.

40 Los ejemplos se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y en ningún caso deben ser considerados como un límite al alcance de la invención.

La terminología utilizada para la nomenclatura de los compuestos siguientes y de los ejemplos es la terminología IUPAC.

Ejemplo 1: 1,1'-butano-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}

45 En atmósfera de argón, se añade NaH (al 60 %) (22 mg, 0,55 mmoles) a una disolución de 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-imidazolidin-2,4-diona (158 mg, 0,5 mmoles) en DMF anhidro (8 ml). Un desprendimiento gaseoso acompaña al cambio de coloración del medio de reacción que se vuelve naranja. Se mantiene la agitación durante 30 minutos a 23°C antes de añadir 1,4-dibromobutano (30 µl, 0,25 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 55°C durante 1 hora antes de verterla en una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (25 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con agua (25 ml) y salmuera (25 ml).
50 Después de secado sobre Na_2SO_4 , se filtra la disolución orgánica y se concentra a vacío. El residuo de evaporación se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: heptano/AcOEt: 4/6 hasta 1/9).

Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento de 45%. Punto de fusión: 211-212°C.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,32 (d, 2H, Ph); 8,21 (d, 2H, Ph); 8,08 (dd, 2H, Ph); 3,39 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,70 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,49 (s, 12H, 4 x CH_3).

5 **Ejemplo 2: 1,1'-pentano-1,5-diilbis{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 compuesto del ejemplo 1, reemplazando el 1,5-diyodopentano al 1,4-dibromobutano. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 40%. Punto de fusión: 163-164°C.

10 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,33 (d, 2H, Ph); 8,21 (d, 2H, Ph); 8,07 (d, 2H, Ph); 3,34 (m, 4H, 2 x NCH_2); 1,69 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,50 (s, 12H, 4 x CH_3); 1,41 (m, 2H, CH_2).

Ejemplo 3: 1,1'-hexano-1,6-diilbis{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 compuesto del ejemplo 1, reemplazando el 1,6-diyodohexano al 1,4-dibromobutano. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento de 27%. Punto de fusión: 187-188°C.

15 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,31 (d ancho, 2H, Ph); 8,20 (s ancho, 2H, Ph); 8,07 (d ancho, 2H, Ph); 3,32 (m, 4H, 2 x NCH_2); 1,64 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,46 (s, 12H, 4 x CH_3); 1,38 (m, 4H, 2 x CH_2).

Ejemplo 4: 1,1'-heptano-1,7-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}

20 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1, reemplazando el 1,7-dibromoheptano al 1,4-dibromobutano. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento de 35%. Punto de fusión: 137-138°C.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,31 (d, 2H, Ph); 8,19 (d, 2H, Ph); 8,06 (dd, 2H, Ph); 3,30 (m, 4H, 2 x NCH_2); 1,64 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,46 (s, 12H, 4 x CH_3); 1,36 (m, 6H, 3 x CH_2).

Ejemplo 5: 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]

5.1) 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

25 Una mezcla de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5,67 g, 30 mmoles), 5,5-dimetil-hidantoina (7,68 g, 60 mmoles), K_2CO_3 (8,28 g, 60 mmoles) en DMF (45 ml) se reparte en partes iguales en tres tubos destinados a un horno microondas. Cada tubo se irradia con agitación magnética a 140°C durante 20 minutos. Las masas de reacción se reúnen a continuación, se vierten en agua (200 ml) y se extraen con AcOEt (2 x 75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se filtran- El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se cristaliza en Et_2O (25 ml). Después de recristalización en EtOH (75 ml), el polvo se filtra y se seca a vacío. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 46% (4,1 g). Punto de fusión: 212-213°C.

30 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,80 (s, 1H, NH); 8,29 (d, 1H, Ph); 8,18 (s, 1H, Ph); 8,02 (d, 1H, Ph); 1,42 (s, 6H, 2 x CH_3).

35 5.2) 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]

El protocolo experimental usado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el intermedio 5.1 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 50% (330 mg). Punto de fusión: 167-169°C.

40 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,28 (d, 2H, Ph); 8,18 (s, 2H, Ph); 8,02 (d, 2H, Ph); 3,30 (m, 4H, 2 x NCH_2); 1,67 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,46 (s, 12H, 4 x CH_3); 1,40 (m, 2H, CH_2).

Ejemplo 6: 1,1'-(3-metilpentano-1,5-diil)bis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}

45 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1, reemplazando el 1,5-dibromo-3-metilpentano al 1,4-dibromobutano. Se obtiene el compuesto esperado en forma de una espuma de color amarillo claro con un rendimiento de 39%.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,30 (d, 2H, Ph); 8,20 (d, 2H, Ph); 8,07 (dd, 2H, Ph); 3,38 (m, 4H, 2 x NCH_2); 1,72 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,53 (m, 1H, CH). 1,49 (s, 12H, 4 x CH_3); 1,00 (d, 3H, C_H3).

Ejemplo 7: 1,1'-(oxidietano-2,1-diil)bis{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 compuesto del ejemplo 1, reemplazando el bis-(2-bromoetil) éter al 1,4-dibromobutano. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 70%. Punto de fusión: 186-188°C.

- 5 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,28 (d, 2H, Ph); 8,16 (d, 2H, Ph); 8,03 (dd, 2H, Ph); 3,67 (t, 4H, 2 x CH_2); 3,52 (t, 4H, 2 x CH_2); 1,47 (s, 12H, 4 x CH_3).

Ejemplo 8: 1,1'-pentano-1,5-diil{bis{3-[4-amino-3-(trifluorometil)-fenil]-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona}

Se calienta a 80°C durante 90 minutos una mezcla del compuesto del ejemplo 2 (410 mg, 0,58 mmoles) y de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,32 g, 5,8 mmoles) en AcOEt (10 ml). El medio de reacción se enfría a 0°C a continuación antes de verterlo en una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (40 ml). La mezcla heterogénea así obtenida se filtra sobre celita y se lava con AcOEt (2 x 50 ml). Después de decantación, se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con una mezcla de heptano/AcOEt para obtener un sólido blanco, después de filtración con un rendimiento de 78% (290 mg). Punto de fusión: 108-109°C.

- 10 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 7,32 (d, 2H, Ph); 7,23 (dd, 2H, Ph); 6,85 (d, 2H, Ph); 5,80 (s, 4H, 2 x NH_2); 3,27 (m, 4H, 2 x NCH_2); 1,64 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,40 (s, 12H, 4 x CH_3); 1,31 (m, 2H, CH_2).

Ejemplo 9: N,N'-(pentano-1,5-diilbis{(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)-2-(trifluorometil)-4,1-fenilen}})-diacetamida

Se mezcla en atmósfera de argón el compuesto del ejemplo 8 (161 mg, 0,25 mmoles) con cloruro de acetilo (10 ml) y se mantiene la agitación durante 15 horas a 23°C. La mezcla de reacción se evapora a sequedad a continuación (con arrastre de tolueno) y el residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ de 99/1 a 90/10). Después de evaporación, se obtiene el compuesto esperado en forma de una espuma de color crema con un rendimiento de 52%.

- 15 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 9,63 (s, 2H, CONH); 7,81 (d, 2H, Ph); 7,69 (dd, 2H, Ph); 7,58 (d, 2H, Ph); 3,30 (m, 4H, 2 x NCH_2); 2,06 (s, 6H, 2 x CH_3); 1,67 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,40 (s, 12H, 4 x CH_3); 1,40 (m, 2H, CH_2).

Ejemplo 10: 1,1'-pentano-1,5-diilbis[5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-imidazolidin-2,4-diona]*10.1) 5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-imidazolidin-2,4-diona*

Se introduce una mezcla de 5-fluoro-2-nitrotolueno (1,55 g, 10 mmoles), 5,5-dimetilhidantoina (1,28 g, 10 mmoles), K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmoles) en DMF (15 ml) en un tubo destinado al horno de microondas y se irradia a 100°C durante 70 minutos con agitación magnética. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua (200 ml) y se extrae con AcOEt (2 x 75ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se filtran. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: heptano/AcOEt: 7/3). Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 25% (666 mg). Punto de fusión: 177-178°C.

- 30 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,70 (s, 1H, NH); 8,10 (d, 1H, Ph); 7,58 (s, 1H, Ph); 7,52 (dd, 1H, Ph); 2,54 (s, 3H, CH_3); 1,41 (s, 6H, 2 x CH_3).

10.2) 1,1'-pentano-1,5-diilbis[5,5-dimetil-3-(3-metil-4-nitrofenil)-imidazolidin-2,4-diona]

El protocolo experimental usado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el intermedio 10.1 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 67% (495 mg). Punto de fusión: 130-131°C.

- 35 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,09 (d, 2H, Ph); 7,58 (s, 2H, Ph); 7,52 (dd, 2H, Ph); 3,32 (s, 4H, 2 x NCH_2); 2,53 (s, 6H, 2 x CH_3); 1,68 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,46 (s, 12H, 4 x CH_3); 1,38 (m, 2H, CH_2).

Ejemplo 11: 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-2-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}*11.1) 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 intermedio 10.1, reemplazando el 2-fluoro-5-nitrobenzofluoruro al 5-fluoro-2-nitrotolueno. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 29%. Punto de fusión: 175-176°C.

- 40 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,76 (s, 1H, NH); 8,68 (dd, 1H, Ph); 8,58 (d, 1H, Ph); 8,04 (d, 1H, Ph); 1,47 (s, 3H, CH_3); 1,38 (s, 3H, CH_3).

- 50

11.2) *1,1'-pentano-1,5-diilbis[5,5-dimetil-3-[4-nitro-2-(trifluorometil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona]*

El protocolo experimental usado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el intermedio 11.1 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona. Se obtiene el compuesto esperado en forma de una espuma de color amarillo claro con un rendimiento de 12%.

- 5 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,68 (m, 2H, Ph); 8,58 (d, 2H, Ph); 8,04 (d, 2H, Ph); 3,33 (m, 4H, 2 x NCH₂); 1,66 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,50 (m, 6H, 2 x CH₃); 1,42 (m, 6H, 2 x CH₃); 1,35 (m, 2H, CH₂).

Ejemplo 12: 1,1'-pentano-1,5-diilbis[3-(3-cloro-4-nitrofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona]

12.1) *3-(3-cloro-4-nitrofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona*

- 10 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del intermedio 10.1, reemplazando el 2-cloro-4-fluoronitrobenzoceno al 5-fluoro-2-nitrotolueno. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento de 28%. Punto de fusión: 144-145°C.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,77 (s, 1H, NH); 8,21 (d, 1H, Ph); 7,92 (d, 1H, Ph); 7,71 (dd, 1H, Ph); 1,41 (s, 6H, 2 x CH₃).

12.2) *1,1'-pentano-1,5-diilbis[3-(3-cloro-4-nitrofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona]*

- 15 El protocolo experimental usado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el intermedio 12.1 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona. Se obtiene el compuesto esperado en forma de una espuma de color amarillo claro con un rendimiento de 7%.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,28 (d, 2H, Ph); 7,99 (d, 2H, Ph); 7,79 (dd, 2H, Ph); 3,37 (m, 4H, 2 x NCH₂); 1,74 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,53 (m, 12H, 4 x CH₃); 1,46 (m, 2H, CH₂).

20 **Ejemplo 13: 1,1'-pentano-1,5-diilbis[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona]**

13.1) *3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del intermedio 10.1, reemplazando el 5-fluoro-2-nitroanisól al 5-fluoro-2-nitrotolueno. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 20%.

- 25 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,70 (s, 1H, NH); 7,99 (d, 1H, Ph); 7,47 (d, 1H, Ph); 7,20 (dd, 1H, Ph); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 1,42 (s, 6H, 2 x CH₃).

13.2) *1,1'-pentano-1,5-diilbis[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona]*

- 30 El protocolo experimental usado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el intermedio 13.1 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona. Se obtiene el compuesto esperado en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 10%.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,07 (d, 2H, Ph); 7,54 (d, 2H, Ph); 7,28 (dd, 2H, Ph); 3,97 (s, 6H, 2 x OCH₃); 3,38 (m, 4H, 2 x NCH₂); 1,74 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,53 (m, 12H, 4 x CH₃); 1,46 (m, 2H, CH₂).

Ejemplo 14: dimetil-{pentano-1,5-diilbis[(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)-(2-metil-4,1-fenileno)]}-biscarbamato

35 14.1) *1,1'-pentano-1,5-diilbis[3-(4-amino-3-metilfenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona]*

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 8 a partir del compuesto del ejemplo 10, reemplazando este al compuesto del ejemplo 2. Se obtiene el compuesto esperado en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 69%.

- 40 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 6,79 (m, 4H, Ph); 6,60 (d, 2H, Ph); 5,02 (s, 4H, 2 x NH₂); 3,26 (m, 4H, 2 x NCH₂); 2,03 (s, 6H, 2 x CH₃); 1,62 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,39 (s, 12H, 4 x CH₃); 1,31 (m, 2H, CH₂).

14.2) *Dimetil-{pentano-1,5-diilbis[(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)-(2-metil-4,1-fenileno)]}-biscarbamato*

- 45 Se mezcla con cloroformiato de metilo (0,8 ml, 10 mmoles) en atmósfera de argón, el intermedio 14.1 (268 mg, 0,5 mmoles) disuelto en piridina anhidra (10 ml). La agitación se mantiene durante 18 horas a 90°C. La mezcla de reacción se vierte a continuación en agua helada y se extrae por medio de AcOEt (2 x 50ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera (25 ml). La disolución orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: heptano/AcOEt: 4/6 hasta 0/1). Se obtiene el compuesto esperado en forma de una espuma blanca con un rendimiento de 40% (130 mg).

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,92 (s, 2H, NH); 7,43 (d, 2H, Ph); 7,17 (d, 2H, Ph); 7,12 (dd, 2H, Ph); 3,66 (s, 6H, 2 x OCH₃); 3,29 (m, 4H, 2 x NCH₂); 2,20 (s, 6H, 2 x CH₃); 1,66 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,42 (s, 12H, 4 x CH₃); 1,37 (m, 2H, CH₂).

Ejemplo 15: 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-3,1-diil)]bis-(2-metilbenzonitrilo)

5 15.1) 4-(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-metilbenzonitrilo

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del intermedio 5.1, reemplazando el 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo al 4-fluoro-2-(trifluorometil)-benzonitrilo. Después de recristalización en EtOH (75 ml) se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 5%.

10 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,70 (s, 1H, NH); 7,89 (d, 1H, Ph); 7,54 (s, 1H, Ph); 7,43 (d, 1H, Ph); 2,49 (s, 3H, CH₃); 1,40 (s, 6H, 2 x CH₃).

15.2) 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-3,1-diil)]bis-(2-metilbenzonitrilo)

El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el intermedio 15.1 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 66%. Punto de fusión: 148-149°C.

15 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 7,81 (d, 2H, Ph); 7,49 (d, 2H, Ph); 7,39 (dd, 2H, Ph); 3,30 (m, 4H, 2 x NCH₂); 2,43 (s, 6H, 2 x CH₃); 1,62 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,39 (s, 12H, 4 x CH₃); 1,31 (m, 2H, CH₂).

Ejemplo 16: 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-3,1-diil)]bis-(2-clorobenzonitrilo)

16.1) 2-cloro-4-(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-benzonitrilo

20 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del intermedio 5.1, reemplazando el 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo al 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 23%.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,76 (s, 1H, NH); 8,08 (d, 1H, Ph); 7,90 (d, 1H, Ph); 7,67 (dd, 1H, Ph); 1,40 (s, 6H, 2 x CH₃).

16.2) 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-3,1-diil)]bis-(2-clorobenzonitrilo)

25 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el intermedio 16.1 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 51%. Punto de fusión: 166-167°C.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,08 (d, 2H, Ph); 7,90 (d, 2H, Ph); 7,68 (dd, 2H, Ph); 3,30 (m, 4H, 2 x NCH₂); 1,64 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,45 (s, 12H, 4 x CH₃); 1,38 (m, 2H, CH₂).

30 **Ejemplo 17: 1,1'-propano-1,3-diilbis{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 compuesto del ejemplo 1, reemplazando el 1,3-diyodopropano al 1,4-dibromobutano. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 15% (50 mg). Punto de fusión: 164-165°C.

35 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,33 (d, 2H, Ph); 8,21 (d, 2H, Ph); 8,09 (dd, 2H, Ph); 3,45 (t, 4H, 2 x NCH₂); 2,01 (m, 2H, CH₂). 1,50 (s, 12H, 4 x CH₃).

Ejemplo 18: cloruro de 2-{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-dioximidazolidin-1-il}-N-(2-{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-2,4-dioximidazolidin-1-il}etil)-N-metiletanaminio

40 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1, reemplazando el hidrocloreto de mecloretamina al 1,4-dibromobutano. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento de 30%. Punto de fusión: 136-137°C.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 11,08 (s ancho, 1H, NH⁺); 8,31 (m, 4H, Ph); 8,10 (d, 2H, Ph); 3,87 (m, 4H, 2 x NCH₂); 3,51 (m, 2H, NCH₂). 3,38 (m, 2H, NCH₂). 2,99 (s ancho, 3H, CH₃); 1,55 (s, 12H, 4 x CH₃).

Ejemplo 19: 1,1'-(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona}

45 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1, reemplazando el cis-1,4-dicloro-2-buteno al 1,4-dibromobutano. Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento de 40%. Punto de fusión: 191-193°C.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,34 (d, 2H, Ph) ; 8,22 (d, 2H, Ph); 8,09 (dd, 2H, Ph); 5,61 (q, 2H, CH=CH); 4,2 (q, 4H, 2 x CH₂); 1,50 (s, 12H, 4 x CH₃).

Ejemplo 20: 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(5,7-dioxo-4,6-diaza-espiro-[2.4]-heptano-4,6-diil)]bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]

5 20.1) ácido 1-([4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)ciclopropanocarboxílico

Una disolución de 4-isocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (4,56 g, 21,5 mmoles) en acetona (12 ml) se añade gota a gota a ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (2,02 g, 20 mmoles) disuelto en una disolución acuosa de hidróxido de sodio (12 ml, 0,8 g, 20 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y después se vierte sobre una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1N, 40 ml). La disolución obtenida se lava con acetato de etilo (30 ml) y después se acidifica mediante la adición de una disolución acuosa de ácido sulfúrico (2M, 30 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica así obtenida se lava con agua y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con éter etílico para obtener un sólido blanco, después de filtración con un rendimiento de 50% (3,16 g).

15 20.2) 4-(5,7-dioxo-4,6-diazaespiro[2.4]hept-6-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Se añade, en atmósfera de argón, cloruro de oxalilo (1,12 ml, 13 mmoles) a una disolución del intermedio 20.1 (3,16 g, 10 mmoles) y DMF (0,5 ml) en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante una hora y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se recoge con agua (30 ml) y la disolución obtenida se extrae con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se recoge con éter etílico para obtener un sólido blanco, después de filtración con un rendimiento de 20% (0,6 g).

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,91 (s, 1H, NH); 8,27 (d, 1H, Ph); 8,18 (s, 1H, Ph); 8,04 (d, 1H, Ph); 1,3-1,45 (m, 4H, 2 x CH₂ espiro).

20.3) 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(5,7-dioxo-4,6-diaza-espiro-[2.4]-heptano-4,6-diil)]-bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]

25 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 2, reemplazando el intermedio 20.2 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-imidazolidin-2,4-diona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido blanco. Punto de fusión: 154-155°C.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,27 (d, 2H, Ph); 8,17 (d, 2H, Ph); 8,03 (dd, 2H, Ph); 3,14 (t, 4H, CH₂ x 2); 1,64 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,55 (m, 4H, 2 x CH₂ espiro); 1,36 (m, 6H, CH₂ central, 2x CH₂ espiro).

30 **Ejemplo 21: 4,4'-[(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]-bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]**

35 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del ejemplo 1, reemplazando el cis-1,4-dicloro-2-buteno al 1,4-dibromobutano y el intermedio 5.1 a la 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-imidazolidin-2,4-diona. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido beis claro. Punto de fusión: 188-190°C.

RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 8,32 (d, 2H, Ph) ; 8,19 (d, 2H, Ph); 8,05 (dd, 2H, Ph); 5,60 (q, 2H, CH=CH); 4,2 (q, 4H, 2 x CH₂); 1,49 (s, 12H, 4 x CH₃).

Ejemplo 22: 4,4'-{[(2R,3S)oxirano-2,3-diilbis[metanodiil-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]}-bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]

40 El compuesto del ejemplo 21 (90 mg, 0,139 mmoles) se mezcla, en atmósfera de argón, con ácido 3-metacloroperbenzoico (72,5 mg, 0,210 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente. El avance de la reacción se sigue por CCM (eluyente DCM/EtOH: 95/05). Después de 4 días, queda compuesto de partida. Se añade una nueva cantidad de ácido metacloroperbenzoico (0,124 g, 0,36 mmoles) a la masa de reacción y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 días suplementarios. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (columna BIOTAGE 25+M, gradiente de diclorometano/acetona: 0% a 8% en acetona). Se obtiene el compuesto esperado en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 50%. Punto de fusión: 108-110°C.

45 RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ 8,32 (d, 2H, Ph) ; 8,21 (d, 2H, Ph); 8,05 (dd, 2H, Ph); 4,05 (q, 2H, CH-CH); 3,28 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,53 (d, 12H, 4 x CH₃).

50

Ejemplo 23: 4,4'-{[(1R,2R)-ciclopropano-1,2-diilbis[metanodiil-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]]-bis[2-(trifluorometil)benzonitrilo]}

5 El protocolo experimental utilizado es el mismo que el descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 1, reemplazando el trans-1,2-bis(bromometil)-ciclopropano (preparado según *J. Med. Chem.* 2003, 46 (21), 4586-4600) al 1,4-dibromobutano. El compuesto esperado se obtiene en forma de un sólido de color crema. Punto de fusión: 178-180°C.

RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8,26 (d, 2H, Ph); 8,15 (d, 2H, Ph); 8,01 (dd, 2H, Ph); 3,2 -3,4 (m, 4H, 2 x NCH₂); 2,49 (s, 12H, 4 x CH₃); 1,24 (m, 2H, 2 x CH); 0,61 (t, 2H, 1 x CH₂).

Estudio farmacológico de los compuestos de la invención**10 Medidas de las actividades antiproliferativas****1. Actividad antiproliferativa sobre LNCaP en medio completo**

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

15 El tipo celular LNCaP (ATCC, 1740) es producto de un carcinoma de próstata que expresa el receptor de andrógenos, es hormono-dependiente.

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

- Sembrado de las placas:

20 La línea LNCaP se siembra con 20.000 células/pozo en 90 µl de medio completo en placas de 96 pozos revestidas con poli-D-lisina (Biocoat, Costar).

- Tratamiento de las células:

25 24 horas después de la siembra, las células se tratan con 10 µl/poro del compuesto diluido en el medio de cultivo. Las concentraciones utilizadas son las siguientes: 1/10/30/100/300/1.000/3.000/10.000/100.000 nM. Las células se incuban durante 144 horas a 37°C, 5% de CO₂.

- Lectura:

Después de 6 horas de incubación, se añaden 10 µl del reactivo "*cell proliferation WST-1*" (Roche, Ref 1644807) en cada pozo. Después de una incubación de 2 horas a 37°C, 5 %de CO₂, se mide la absorbancia a 450 nm por espectrometría (Envision, Perkin Elmer).

- Resultados:

Las experiencias se realizan por duplicado y los mejores compuestos se ensayan dos veces. Se calcula el valor de la concentración que inhibe el 50% de la proliferación celular (CI₅₀).

Todos los compuestos de los ejemplos 1 a 23 descritos anteriormente presentan valores de CI₅₀ inferiores o iguales a 5.000nM sobre las células LNCaP en cultivo.

35 Entre ellos, los compuestos de los ejemplos siguientes tienen valores de CI₅₀ inferiores o iguales a 1.500nM sobre las células LNCaP en cultivo. 1, 2, 4, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21 y 22.

Los compuestos de los ejemplos siguientes tienen valores de CI₅₀ inferiores o iguales a 500nM sobre las células LNCaP en cultivo: 1, 2, 7, 15, 19, 20, 21 y 22.

2. Actividad antiproliferativa sobre LNCaP en medio agotado en esteroides:

40 La actividad pro y/o anti-proliferativa de los compuestos de la presente invención se determina en LNCaP en medio agotado en esteroide.

La línea LNCaP (ATCC, 1740) es producto de un carcinoma de próstata que expresa el receptor de andrógenos, es hormono-dependiente.

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

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

- 5 • Sembrado de las placas:

La línea LNCaP se siembra con 20.000 células/pozos en 90 µl de medio RPMI con 10% de suero de ternera fetal agotado en esteroide en placas de 96 pozos revestidas con poli-D-lisina (Biocoat, Costar).

- Tratamiento de las células:

10 24 horas después de la siembra, las células se tratan con 10 µl/pozo del compuesto diluido en el medio de cultivo. Las concentraciones utilizadas son las siguientes: 1/10/30/100/300/1.000/3.000/10.000/100.000 nM. Las células se incuban durante 144 horas a 37°C, 5% de CO₂.

- Lectura:

15 Después de 6 horas de incubación, se añaden 10 µl del reactivo "*cell proliferation WST-1*" (Roche, Ref 1644807) en cada pozo. Después de una incubación de 2 a 4 horas a 37°C, 5% de CO₂, se mide la absorbancia a 450 nm por espectrometría (Envision, Perkin Elmer).

- Resultados:

Los experimentos se realizan por duplicado y los mejores compuestos se ensayan dos veces. Se calcula el valor de la concentración que inhibe el 50% de la proliferación celular (CI₅₀).

20 Como se ha descrito anteriormente (Veldscholte J, Berrevoets CA, Brinkmann AO, Grootegoed JA, Mulder E. *Biochemistry* 1992 Mar 3; 31 (8): 2393-9), la nilutamida presenta una actividad agonista a bajas concentraciones y después una actividad inhibidora a concentraciones elevadas.

De forma sorprendente, los compuestos 1 a 23 no presentan efecto agonista sobre las células LNCaP cultivadas en medio agotado en esteroide. Los compuestos 2 y 19 presentan además actividad inhibidora visible a bajas concentraciones.

25 El efecto de los compuestos 2 y 19 sobre la proliferación celular de las células LNCaP cultivadas en medio agotado en esteroide se presenta en la figura 1..

3. Medida de la expresión proteica del receptor de andrógenos.

30 Las células de la línea LNCaP se siembran a razón de 2,5 millones de células en placa de Petri de 10 cm en RPMI, 10% de suero de ternera fetal, 2 mM de glutamina, 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomycin y HEPES 0,01M, piruvato de sodio 1mM, 40% de D-glucosa. 4 días después, las células se tratan con el compuesto que se quiere ensayar. 72 horas después del tratamiento, las células se lisan en tampón de lisis (Tris pH 7,4 50mM, NaCl 150mM, EDTA 1mM, NaF 20mM, Na₂VO₃ 100mM, NP40 0,5%, Triton X-100 1%, EGTA 1mM, Pefabloc, cóctel inhibidor de proteasas 11836170001 Roche Diagnostics, cóctel inhibidor de fosfatasa Set II Calbiochem). A continuación las células se rascan y el lisado se transfiere a tubos QIAshredder (cat n°79656 Qiagen) para

35 centrifugación a 13.000 rpm durante 15 minutos a 4°C. El sobrenadante se transfiere a tubos QIAshredder para una segunda centrifugación a 13.000 rpm durante 5 minutos con el fin de eliminar completamente las hebras de ADN. A continuación se determina la concentración proteica (kit de ensayo de proteínas Bio-Rad DC) y se ajusta de forma que se cargue la misma cantidad de proteínas por pozo (10 y 20 µg por pozo según el experimento). El tampón de carga (*sample loading buffer* 3 X ref 7722 Cell signaling technology) con beta-mercaptoetanol a 1% y DTT 50mM

40 añadido se añade a las muestras que a continuación se calientan durante 10 minutos a 90°C. Las muestras se depositan en un volumen de 20 µl sobre gel NuPAGE 4-12% Bis-Tris gel (cat N° NP0322BOX, Invitrogen). La migración se produce en tampón MOPS (Invitrogen) y se realiza durante 1 hora a 180 V. Las proteínas se transfieren sobre una membrana de nitrocelulosa (Hybond ECL RPN78D, GE Healthcare) en condiciones semi-secas, en presencia de tampón de transferencia (NP0006-1, Invitrogen) durante 45 minutos a 15 V. A continuación se bloquea la membrana durante 1 hora en tampón de bloqueo (leche desnatada en polvo, cat 170-6404, Biorad) a 5% en

45 tampón salino Tris (TBS) 0,1% Tween 20. A continuación se incuba a 4°C durante toda la noche en presencia de anticuerpo primario dirigido contra el receptor de andrógenos (AR441, sc-7305, Santa Cruz) diluido a 1/2.000 en tampón de bloqueo así como en presencia de anticuerpo primario dirigido contra la GAPDH (Cat.MAB374, Millipore) diluido a 1/20.000 en tampón de bloqueo (control de carga de proteínas). A continuación la membrana se lava 3

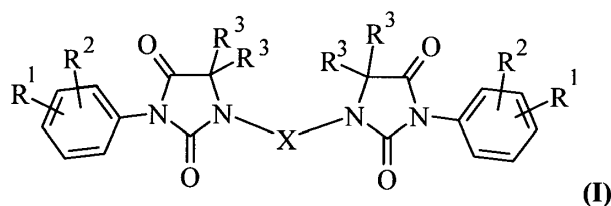
50 veces con tampón de lavado (TBS, 0,1% Tween 20). La membrana se incuba a continuación en presencia de anticuerpo secundario anti-inmunoglobulina de rata acoplada a HRP (*Goat anti-mouse* IgG-HRP, sc 2031, Santa Cruz) diluido a 1/5.000 en tampón de bloqueo. A continuación la membrana se lava 3 veces con tampón de lavado. Las proteínas se revelan por electroquimioluminiscencia (sistema de detección por transferencia de Western ECL+, Amersham) que se detecta bien mediante películas fotográficas (Biomax light, Sigma) o bien mediante un sistema de

55 adquisición de quimioluminiscencia (G:Box, Syngene).

Los efectos de los compuestos 2, 7, 10, 15, 16, 19, 21 y 22 se presentan en las figuras 2 a 9: estos compuestos disminuyen la expresión proteica del receptor de andrógenos. Por el contrario, como muestra la figura 10, la nilutamida no disminuye la expresión proteica de este receptor (figura 10).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



en la que:

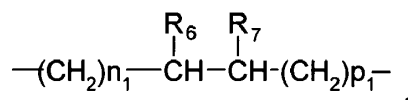
5 R^1 representa un radical ciano, nitro, amino, $-NHCOOR^4$ o $-NHCOR^4$;

R^2 representa un radical halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

R^3 representa un radical alquilo o un átomo de hidrógeno; o bien los dos radicales R^3 forman juntos con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo que comprende de 3 a 4 eslabones;

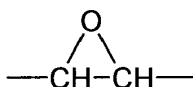
X representa:

- 10
- bien una cadena alquileo de 3 a 7 átomos de carbono, lineal o ramificada, pudiendo contener esta cadena uno o varios eslabones suplementarios idénticos o diferentes elegidos entre $-O-$, $-N(R^5)-$, $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$; o
 - bien un grupo:



en el que n_1 y p_1 son dos números enteros cuya suma n_1+p_1 es un número entero elegido entre 2, 3, 4 ó 5;

- 15 R^6 y R^7 forman juntos un enlace covalente, o R^6 y R^7 forman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos el ciclo:



un cicloalquilo que comprende de 3 a 6 eslabones;

R^4 representa un radical alquilo, arilo o heteroarilo;

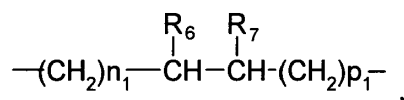
- 20 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un aralquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este último.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa una cadena alquileo de 3 a 7 átomos de carbono, lineal o ramificado, pudiendo esta cadena contener uno o varios eslabones suplementarios idénticos o diferentes elegidos entre $-O-$, $-N(R^5)-$, $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$ o una sal farmacéuticamente aceptable de este último.

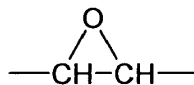
- 25 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que X representa una cadena alquileo que puede contener un solo eslabón elegido entre $-O-$, $-N(R^5)-$, $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$ o una sal farmacéuticamente aceptable de este último.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa un grupo:



en el que n_1 y p_1 son dos números enteros cuya suma n_1+p_1 es un número entero elegido entre 2, 3, 4 y 5;

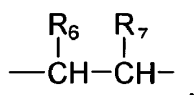
R⁶ y R⁷ forman juntos un enlace covalente, o R⁶ y R⁷ forman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos el ciclo:



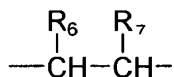
o un cicloalquilo que comprende de 3 a 4 eslabones; o una sal farmacéuticamente aceptable de este último.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que n1 y p1 son iguales.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa un grupo -(CH₂)_{n2}-X'-(CH₂)_{p2}, y X' representa un grupo -O-, -N(R⁵)- o -S-, -SO-, -SO₂-, -(CH₂)- o

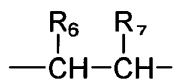


10 y n2 y p2 son números enteros cuya suma n2+p2 es bien un número entero elegido entre 3, 4, 5, 6 y 7 cuando X' representa un grupo -O-, -N(R⁵)- o -S-, -SO-, -SO₂-, o bien un número entero elegido entre 2, 3, 4 y 5 cuando X' representa un grupo:



o -(CH₂)-.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que X' representa un grupo:



15 8. Compuesto según la reivindicación 6, en el que X' representa un grupo -O-, -N(R⁵)- o -(CH₂)-.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que n2 y p2 son iguales.

20 10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R³ representa un radical alquilo o los dos radicales R³ forman juntos con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo que comprende de 3 a 4 eslabones.

11. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁴ representa un radical alquilo.

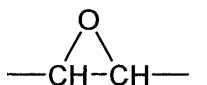
12. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R⁵ representa un radical alquilo.

13. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R¹ está en posición para-.

14. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R² está en posición meta-.

25 15. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R⁶ y R⁷ forman juntos un enlace covalente.

16. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R⁶ y R⁷ forman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos el ciclo:



30 17. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R⁶ y R⁷ forman juntos con los átomos de carbono a los que están unidos un cicloalquilo que comprende de 3 a 6 eslabones.

18. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el radical alquilo representa un grupo metilo.

19. Compuesto de fórmula general (I) elegido entre:

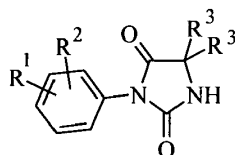
- 1,1'-butano-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
 - 1,1'-(oxidietano-2,1-diil)bis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona}
- 5 - 4,4'-[pentano-1,5-diilbis(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-3,1-diil)]bis-(2-metilbenzonitrilo)
- 1,1'-(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]-imidazolidin-2,4-diona}

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

20. Compuesto de fórmula general (I), que consiste en el compuesto 1,1'-pentano-1,5-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona} o el compuesto 1,1'-(2Z)-but-2-en-1,4-diilbis{5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]imidazolidin-2,4-diona} o una sal farmacéuticamente aceptable de estos últimos.

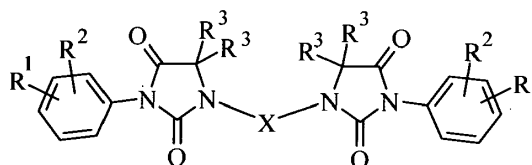
21. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende una etapa que consiste en:

(i) condensar dos equivalentes de arilhidantoinas de fórmula general (II):



(II)

15 en la que R² y R³ son tales como se han definido en la reivindicación 1 y R¹ es un grupo nitro o ciano, con un derivado de fórmula general Gp¹-X-Gp², siendo Gp¹ y Gp² grupos salientes, y siendo X tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base fuerte, para formar el compuesto de fórmula general (I):

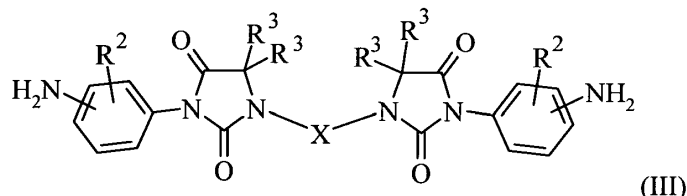


(I)

en la que R², R³ y X son tales como se han definido en la reivindicación 1 y R¹ es un grupo nitro o ciano;

20 opcionalmente, si R¹ es un grupo nitro, el procedimiento puede comprender además una etapa de:

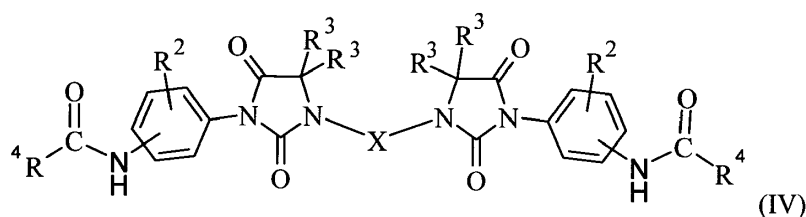
(ii) reducción del grupo nitro con el fin de obtener un compuesto de fórmula (III):



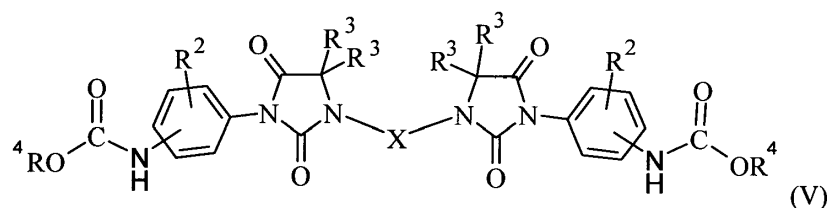
(III)

opcionalmente, el procedimiento puede comprender además una etapa elegida entre:

25 (iii) la reacción de un compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa (ii) con un cloruro de ácido de fórmula general R⁴-COCl en el que R⁴ es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (IV):

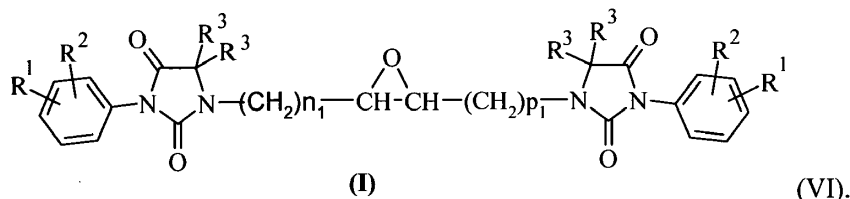


(iv) la reacción de un compuesto de fórmula (III) obtenido en la etapa (ii) con un cloroformiato de fórmula general $R^4-O-CO-Cl$ en el que R^4 es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (V):



5
opcionalmente, si R^6 y R^7 forman juntos un enlace covalente, el procedimiento puede comprender además una etapa de:

(v) oxidación del compuesto de fórmula (I) en la que R^6 y R^7 forman juntos un enlace covalente, del doble enlace así formado por R^6 y R^7 con el fin de obtener un compuesto de fórmula (VI):



- 10
22. Como medicamento, un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 20.
23. Composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 20, en asociación con un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 15
24. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 20, para la preparación de un medicamento destinado a tratar los cánceres.
25. Utilización según la reivindicación 24, en la que el medicamento está destinado a tratar un cáncer hormono-dependiente.
- 20
26. Utilización según la reivindicación 24, en la que el medicamento está destinado a tratar un cáncer que expresa los receptores de andrógenos..
27. Utilización según una de las reivindicaciones 24 a 26 en la que el medicamento está destinado a tratar un cáncer de mama o de próstata.

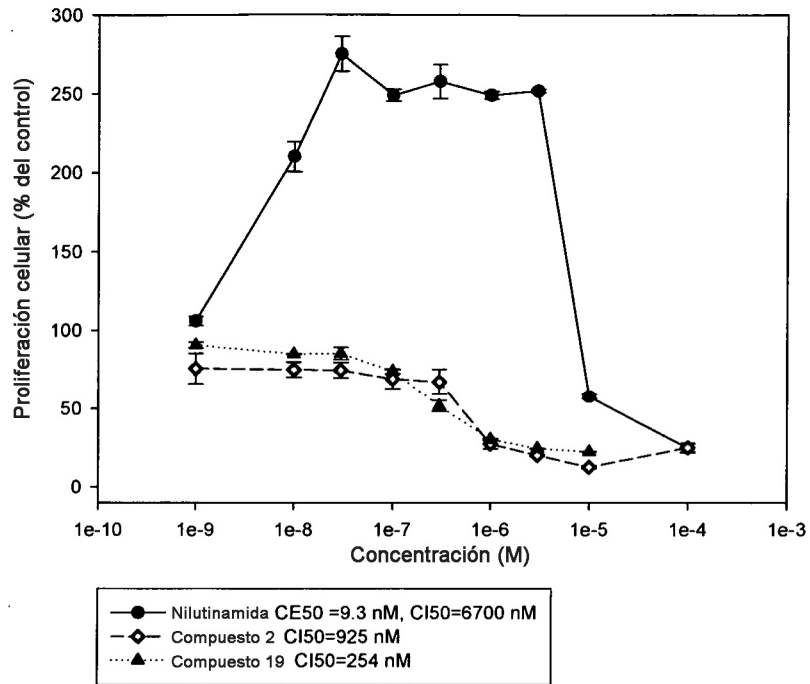


Fig.1

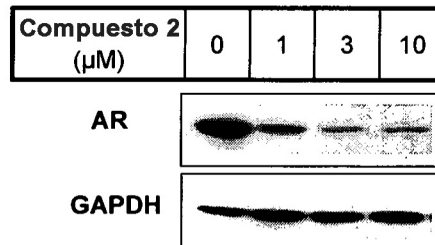


Fig.2

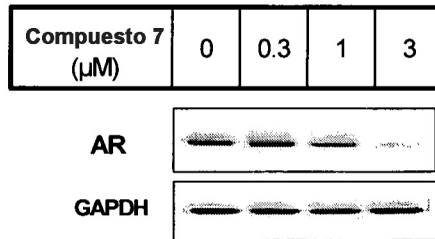


Fig.3

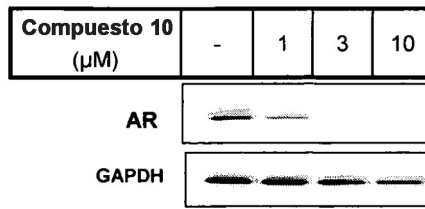


Fig.4

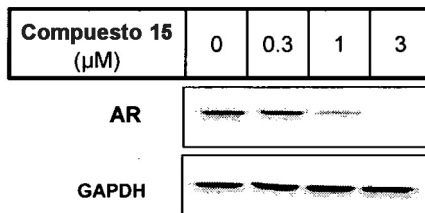


Fig.5

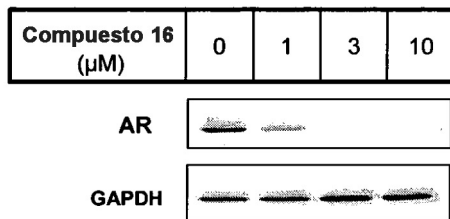


Fig.6

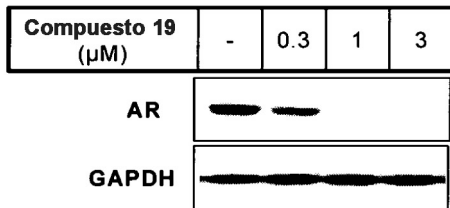


Fig.7

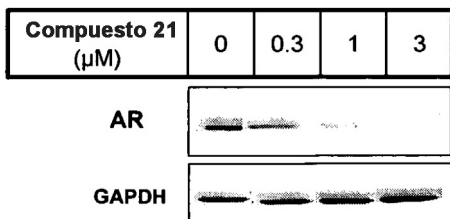


Fig.8

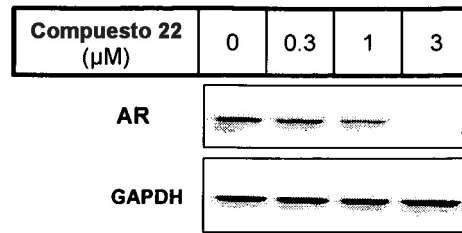


Fig.9

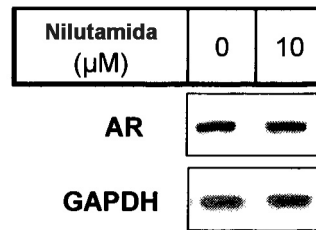


Fig.10