

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 891**

51 Int. Cl.:

C07D 239/10	(2006.01)	A61K 31/4188	(2006.01)
C07D 239/22	(2006.01)	A61K 31/527	(2006.01)
C07D 233/86	(2006.01)	A61K 9/20	(2006.01)
C07D 233/72	(2006.01)	A61K 9/48	(2006.01)
C07D 471/10	(2006.01)	A61K 9/08	(2006.01)
C07D 491/107	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 249/12	(2006.01)		
A61K 31/4196	(2006.01)		
A61K 31/513	(2006.01)		
A61K 31/4166	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011** **E 14001526 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016** **EP 2767531**

54 Título: **N,N'-diariltiureas y N,N'-diarilureas cíclicas como antagonistas del receptor de andrógenos, agente anticanceroso, método para producirlo y usarlo**

30 Prioridad:

22.07.2010 RU 2010130618

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

22.06.2017

73 Titular/es:

**R-PHARM OVERSEAS INC. (100.0%)
12526 High Bluff Drive, Suite 300
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**IVACHTCHENKO, ALEXANDRE VASILIEVICH y
MITKIN, OLEG DIMITRIEVICH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 618 891 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

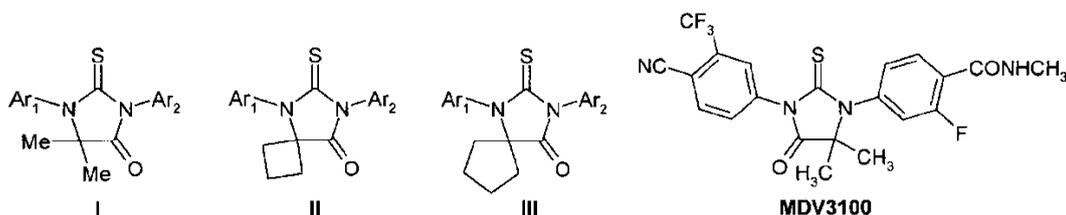
N,N'-diariltiureas y N,N'-diarilureas cíclicas como antagonistas del receptor de andrógenos, agente anticanceroso, método para producirlo y usarlo

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a nuevos antagonistas del receptor de andrógenos de tipo N,N'-diariltiureas y N,N'-diarilureas cíclicas, a agente anticanceroso, a composición farmacéutica, y a medicamento para el tratamiento de cáncer, incluyendo cáncer de próstata

Técnica anterior

- 10 Se conocen antagonistas del receptor de andrógenos que son 1,3-diaril-5,5-dimetil-2-tioimidazolidin-4-onas I, 5,7-diaril-6-tio-5,7-diazaespiro[3,4]octan-8-onas II y 1,3-diaril-2-tio-1,3-diazaespiro[4,4]nonan-4-onas III que muestran actividad anticancerosa [documentos WO2006124118, WO2007127010]. Entre estos compuestos, el que más se ha promovido es 4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida MDV3100 (antagonista del receptor de andrógenos con $IC_{50} = 36$ nM), que está ahora en la fase III de ensayos clínicos como un medicamento para el tratamiento de cáncer de próstata [Drug Data Rep., 2009, 31(6), 15 609].



- 20 La búsqueda de medicamentos anticancerosos muy eficaces que muestren actividad mejorada y toxicidad reducida es todavía una de las direcciones principales en el desarrollo de nuevos remedios farmacológicos para el tratamiento del cáncer, incluyendo cáncer de próstata. En este contexto, el desarrollo de nuevos agentes activos anticancerosos, composiciones farmacéuticas y medicamentos, y también métodos para su preparación y uso, es de importancia esencial.

Descripción de la invención

- 25 En el contexto de la invención, los términos se definen generalmente como sigue: "azaheterociclo" significa un sistema mono- o policíclico, aromático o no aromático, que comprende al menos un átomo de nitrógeno en el ciclo. Azaheterociclo puede tener uno o más sustituyentes del "sistema cíclico".

"Componente activo" (sustancia farmacéutica) significa un compuesto fisiológicamente activo de origen sintético o de otro origen (biotecnológico, vegetal, animal, microbiano, etc.), que muestra actividad farmacológica y que es un componente activo de la composición farmacéutica, que se emplea en la producción y preparación de medicamentos.

- 30 "Alquilo" significa un hidrocarburo alifático o de cadena lineal o ramificada con 1-12 átomos de carbono. Ramificada significa una cadena alquílica con uno o más sustituyentes "alquilo inferior". El grupo alquilo puede tener uno o más sustituyentes de la misma estructura o de estructura diferente ("sustituyente alquílico"), que incluye halógeno, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aroilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alquiloxi, aralcoxi, ariloxi, ariloxicarbonilo, alquiltio, heteroariltio, aralquiltio, arilsulfonilo, alquilsulfonilheteroaralquilo, etc.

- 35 "Antagonistas" significa ligandos que estando unidos a receptores definidos no provocan respuestas celulares activas. Los antagonistas evitan el enlace entre agonistas y receptores y, mediante eso, bloquean la transmisión de la señal del receptor específica.

- 40 "Ariilo" significa un sistema mono- o policíclico aromático con 6-14 átomos de carbono, predominantemente 6-10 átomos de carbono. El ariilo puede tener uno o más "sustituyentes del sistema cíclico" de la misma estructura o de estructura diferente. Fenilo, fenilo sustituido, naftilo, o naftilo sustituido son los representantes de los grupos ariilo. El ariilo se podría anular con un sistema cíclico no aromático o con un heterociclo.

- 45 "Heterociclilo" significa un sistema mono- o policíclico, aromático o saturado, con 3-10 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 6, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos por uno o más heteroátomos, tales como N, S u O. El prefijo "aza", "oxa" o "tia" antes de "heterociclilo" significa que los átomos de N, O o S se introducen en el ciclo, respectivamente. Heterociclilo puede tener uno o más "sustituyentes del sistema cíclico" de la misma estructura o de estructura diferente. Los átomos de N y de S del ciclo del heterociclilo se podrían oxidar a N-óxido, S-óxido o S-dióxido. Piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxano-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, y otros, son ejemplos de heterociclilo.

“Hidrato” significa composiciones estequiométricas o no estequiométricas de compuestos o sus sales con agua.

“Sustituyente” significa un radical químico unido a un armazón (fragmento), por ejemplo “sustituyente alquílico”, “sustituyente de grupo amino”, “sustituyente carbamoílico”, y “sustituyente del sistema cíclico”, cuyos significados se definen en esta sección.

- 5 “Medicamento” es un compuesto (o mezcla de compuestos en forma de composición farmacéutica) en forma de comprimidos, cápsulas, inyecciones, ungüentos u otras formas listas destinadas para restaurar, mejorar o modificar funciones fisiológicas en seres humanos y animales, y también para el tratamiento y profilaxis de enfermedades, diagnóstico, anestesia, anticoncepción, cosmetología y otros.

“Alquilo inferior” significa un alquilo lineal o ramificado con 1-4 átomos de carbono.

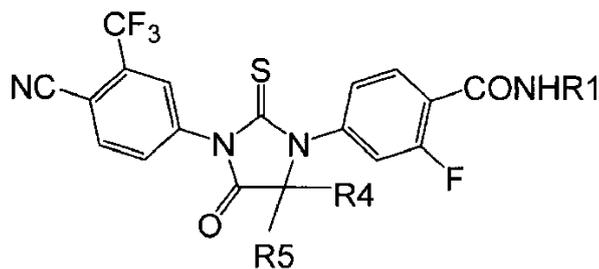
- 10 “Composición farmacéutica” significa una composición que comprende un compuesto de fórmula general 1 y al menos uno de los componentes seleccionados del grupo que consiste en cargas, disolventes, diluyentes, agentes auxiliares, de distribución y de sensibilización, agentes de suministro, tales como conservantes, estabilizantes, agentes disgregantes, humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, espesantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes aromatizantes, agentes antibacterianos, fungicidas, lubricantes y controladores del suministro
- 15 prolongado, farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente compatibles, cuya elección y proporciones adecuadas dependen de la naturaleza y forma de administración y dosificación. Los ejemplos de agentes de suspensión adecuados son alcohol isoestearílico etoxilado, polioxietileno, sorbitol y éter de sorbitol, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, e igualmente sus mezclas. La protección frente a la acción de microorganismos se puede proporcionar mediante diversos agentes antibacterianos
- 20 y antifúngicos, tales como, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, ácido sórbico, y compuestos similares. La composición también puede contener agentes isotónicos, tales como, por ejemplo, azúcar, cloruro de sodio, y compuestos similares. El efecto prolongado de la composición se puede lograr mediante agentes que ralentizan la absorción de ingrediente activo, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina. Los ejemplos de vehículos, disolventes, diluyentes y agentes de suministro adecuados incluyen agua, etanol, polialcoholes y sus mezclas,
- 25 aceites naturales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos (tal como oleato de etilo) para inyecciones. Los ejemplos de cargas son lactosa, azúcar de leche, citrato sódico, carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares. Los ejemplos de agentes disgregantes y distribuidores son almidón, ácido alginico y sus sales, y silicatos. Los ejemplos de lubricantes adecuados son estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco y polietilenglicol de peso molecular elevado. La composición farmacéutica para administración peroral, sublingual, transdérmica,
- 30 intramuscular, intravenosa, subcutánea, local o rectal del ingrediente activo, solo o en combinación con otro compuesto activo, se puede administrar a seres humanos y a animales en forma de administración estándar, o en mezcla con vehículos farmacéuticos tradicionales. Las formas de administración estándar adecuadas incluyen formas perorales tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, pastillas, polvos, gránulos, gomas de mascar y disoluciones o suspensiones perorales, formas de administración sublingual y transbucal; aerosoles; implantes;
- 35 formas locales, transdérmicas, subcutáneas, intramusculares, intravenosas, intranasales o intraoculares de introducción, y formas de administración rectal. Las composiciones farmacéuticas se preparan habitualmente por medio de procedimientos estándar mezclando un compuesto activo con vehículo líquido o sólido sobremolido.

- 40 “Sal farmacéuticamente aceptable” significa sales tanto orgánicas como inorgánicas relativamente no tóxicas de ácidos y bases descritos en esta invención. Las sales se podrían preparar in situ en procedimientos de síntesis, aislamiento o purificación de compuestos, o se podrían preparar de forma especial. En particular, las sales de bases se podrían preparar a partir de una base purificada del compuesto descrito y un ácido orgánico o mineral adecuado.

- Los ejemplos de sales preparadas de esta manera incluyen hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, bisulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, oxalatos, valeratos, oleatos, palmitatos, estearatos, lauratos, boratos, benzoatos,
- 45 lactatos, p-toluenosulfonatos, maleatos, fumaratos, succinatos, tartratos, metanosulfonatos, malonatos, salicilatos, propionatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, sulfamatos, y similares (en: Berge S.M., et al., “Pharmaceutical Salts” J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19, se da una descripción detallada de las propiedades de tales sales). Las sales de los ácidos descritos también se pueden preparar mediante reacción de ácidos purificados específicamente con una base adecuada; además, también se pueden sintetizar sales de metales y sales de aminas. Las sales de metales son sales de sodio, potasio, calcio, bario, magnesio, cinc, litio y aluminio, prefiriéndose
- 50 las sales de sodio y de potasio. Las bases inorgánicas adecuadas a partir de las que se pueden preparar sales metálicas son hidróxido, carbonato, bicarbonato e hidruro de sodio; hidróxido, carbonato y bicarbonato de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc. Las bases orgánicas adecuadas para la preparación de sales de ácidos descritas son aminas y aminoácidos de basicidad suficiente para producir una sal estable adecuada para uso para fines médicos (en particular, deben tener poca toxicidad). Tales aminas incluyen
- 55 amoniaco, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, bencilamina, dibencilamina, dicitclohexilamina, piperazina, etilpiperidina, tris(hidroximetil)aminometano, y similares. Además, las sales se pueden preparar usando algunos hidróxidos de tetraalquilamonio, tales como holina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, y similares. Los aminoácidos se pueden seleccionar entre aminoácidos principales – lisina, ornitina y arginina.

- Los autores han descrito nuevas N,N'-diariltiureas y N,N'-diarilureas cíclicas de la fórmula general 1.2, isómeros ópticos (R) y (S) y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas que son antagonistas del receptor de
- 60

andrógenos:

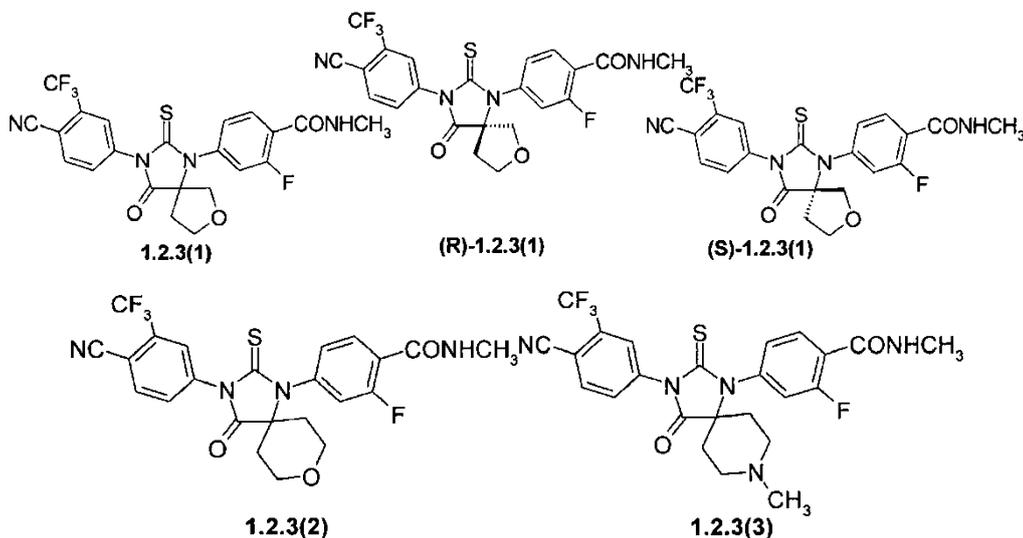


1.2

en la que:

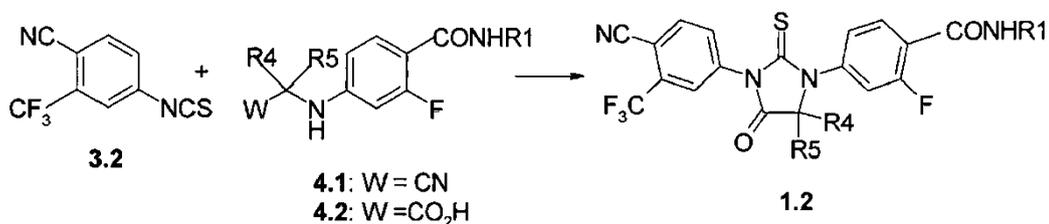
5 R5 y R4, junto con el átomo de C al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de oxígeno o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con metilo.

Los compuestos preferidos son compuestos de fórmulas 1.2.3(1), 1.2.3(2) y 1.2.3(3), sus isómeros ópticos (R) - (R)-1.2.3(1), e isómeros (S) - (S)-1.2.3(1), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



10 El objeto de la presente invención es también un método para preparar compuestos de la fórmula general 1.2 y sus isómeros ópticos (R) y (S).

Las 1,3-diarilhidantoinas de la fórmula general 1.2 se preparan mediante interacción de isotiocianato 3.2 con las 4-(cianometil)aminobenzamidas 4.1 o ácidos (4-carbamoilfenilamino)acéticos 4.2 correspondientes, según el esquema 1.



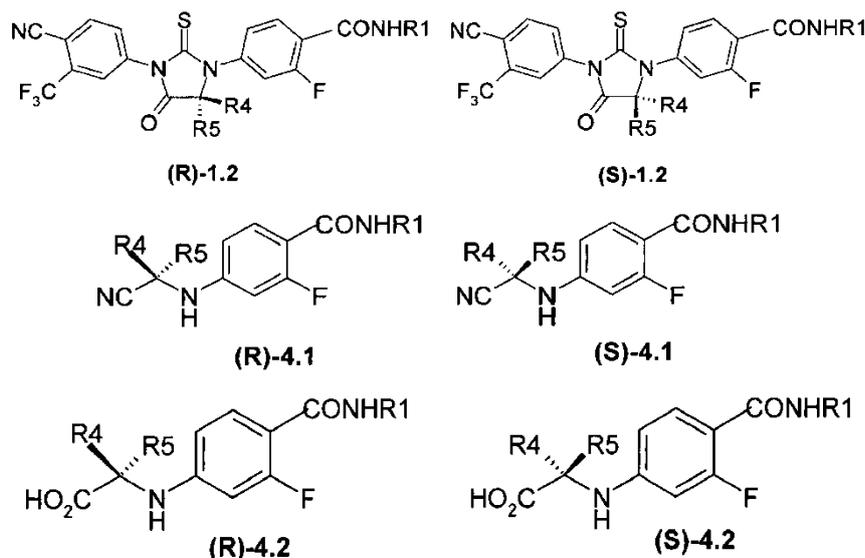
15

en el que:

R1, R4 y R5 tienen los significados anteriores.

Esquema 1.

20 Los isómeros (R)-1.2 y (S)-1.2 de las N,N'-diariltioureas cíclicas ópticamente activas se preparan a partir de los materiales de partida (R)-4.1, (R)-4.2, (S)-4.1 y (S)-4.2 ópticamente activos correspondientes, o mediante resolución de mezclas racémicas de N,N'-diariltioureas cíclicas 1.2 en enantiómeros.



en los que:

5 R1, R4 y R5 tienen los significados anteriores.

Los nuevos antagonistas del receptor de andrógenos también son adecuados para la investigación del mecanismo molecular de la inhibición y activación de receptores de andrógenos.

10 Las nuevas N,N'-diariltioureas y N,N'-diarilureas cíclicas de la fórmula general 1.2 son antagonistas del receptor de andrógenos, por cuanto su actividad supera la actividad de antagonistas conocidos del receptor de andrógenos, publicados en las solicitudes de patentes WO2006124118, WO2007127010, y en Drug Data Rep., 2009, 31(6), 609.

El objeto de la presente invención es un nuevo agente anticanceroso que representa al menos una de las N,N'-diariltioureas o N,N'-diarilureas cíclicas de la fórmula general 1.2.

15 El objeto de la presente invención es también una nueva composición farmacéutica que comprende como componente activo al menos una N,N'-diariltiourea o N,N'-diarilurea cíclica de la fórmula general 1.2, su isómero ópticamente activo o sal farmacéuticamente aceptable que muestra actividad anticancerosa en una cantidad eficaz.

La composición más preferible es la composición farmacéutica que muestra actividad frente al cáncer de próstata, que comprende como componente activo al menos una N,N'-diariltiourea o N,N'-diarilurea cíclica de la fórmula general 1, su isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables significan diluyentes, agentes auxiliares y/o vehículos que se emplean en el campo de la farmacéutica. Según la invención, la composición farmacéutica, además de la N,N'-diariltiourea o N,N'-diarilurea cíclica de la fórmula general 1.2, su isómero ópticamente activo o sal farmacéuticamente aceptable, puede incluir otros componentes activos, que muestran entre otros actividad anticancerosa, con la condición de que no den lugar a efectos secundarios indeseables.

25 Según la presente invención, si es necesario usar la composición farmacéutica en la práctica clínica se puede mezclar con diversos vehículos farmacéuticos tradicionales.

30 Según la presente invención, los vehículos usados en las composiciones farmacéuticas representan vehículos que se aplican en el campo de la farmacéutica para la preparación de formas usadas habitualmente, que incluyen: los agentes aglutinantes, agentes engrasantes, disgregantes, disolventes, diluyentes, estabilizantes, agentes de suspensión, agentes incoloros, sabores se usan para formas perorales; los agentes antisépticos, solubilizantes, estabilizantes se usan en las formas para inyecciones; los materiales base, diluyentes, agentes engrasantes, agentes antisépticos se usan en formas locales.

35 Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar mezclando el nuevo agente anticanceroso con un excipiente inerte y/o disolvente, cuya característica distintiva consiste en utilizar como agente anticanceroso al menos una N,N'-diariltiourea o N,N'-diarilurea cíclica de la fórmula general 1, su isómero ópticamente activo o sal farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la presente invención es también un medicamento en forma de comprimidos, vainas o inyecciones, que incluye el nuevo agente anticanceroso o una nueva composición farmacéutica destinada para el tratamiento contra el cáncer.

El medicamento preferido que incluye el nuevo agente anticanceroso o la nueva composición farmacéutica es un medicamento destinado al uso en el tratamiento de cáncer de próstata.

De este modo, los compuestos de la presente invención son adecuados para uso como un medicamento, para uso en el tratamiento del cáncer, preferiblemente cáncer de próstata.

5 Los cócteles terapéuticos para el tratamiento de enfermedades cancerosas, entre ellas cáncer de próstata, puede incluir como uno de los componentes el nuevo medicamento o la nueva composición farmacéutica, que comprende como componente activo al menos una N,N'-diariltiurea o N,N'-diarilurea cíclica de la fórmula general 1.2, su isómero ópticamente activo o sal farmacéuticamente aceptable.

10 Los cócteles terapéuticos para el tratamiento de cáncer de próstata, junto con el medicamento descrito en la invención, pueden incluir otras sustancias farmacéuticas conocidas destinadas al tratamiento de enfermedades cancerosas.

El tratamiento de enfermedades oncológicas, entre ellas el cáncer de próstata, en seres humanos y en animales de sangre caliente consiste en la introducción al ser humano o al animal de sangre caliente del nuevo medicamento, la nueva composición farmacéutica o el nuevo cóctel terapéutico.

15 Los medicamentos se podrían administrar peroral o parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, subcutáneamente, intraperitonealmente o localmente. La dosis clínica del compuesto activo de la fórmula general 1.2 se podría corregir dependiendo de: la eficiencia terapéutica y biodisponibilidad de los ingredientes activos en el organismo, la velocidad de su intercambio y eliminación del organismo, y también dependiendo de la edad, del sexo y de la gravedad de los síntomas del paciente; la dosis diaria para adultos está dentro del intervalo de alrededor de 20 10 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo, preferiblemente de alrededor de 50 a alrededor de 300 mg. Por lo tanto, según la presente invención, en el procedimiento de preparación de un medicamento de la composición farmacéutica como unidades de dosis es necesario mantener en mente la dosis eficaz anterior, de manera que cada unidad de dosis debería contener de alrededor de 10 a alrededor de 500 mg del compuesto de la fórmula general 25 1.2, preferiblemente 50 ~ 300 mg. Según la recomendación del médico o farmacéutico, la dosis anterior se puede tomar varias veces durante los intervalos de tiempo definidos (preferiblemente de una a seis veces).

Mejor realización de la invención

La invención se ilustra mediante los siguientes dibujos.

Fig. 1. Cambio de peso de ratones macho en la introducción peroral del compuesto 1.2.2(1) (no según la invención).

30 Fig. 2. Cambio de peso de ratones macho en la introducción peroral del compuesto MDV3100.

Los ejemplos dados a continuación describen la síntesis de N,N'-diariltiureas y N,N'-diarilureas y datos de su investigación biológica, que ilustran pero no limitan el alcance de la invención.

Ejemplo 1

35 Síntesis de N-metil-4-{2-tio-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-hidantoin-1-il}-2-fluorobenzamidas 1.2.3 (método general). La disolución de la N-metil-2-fluoro-4-[(1-cianometil)amino]benzamida 4.1 correspondiente (0,75 mmoles) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzocianuro 3.2 (342 mg, 1,5 mmoles) en DMF (3 ml) se agitó a 110°C durante 12 h en un horno de microondas. La mezcla de reacción se disolvió en MeOH (30 ml), se añadió HCl 1N (7,5 ml), y la mezcla resultante se hirvió durante 1,5 h. La disolución se evaporó a vacío, se trató con agua, el sólido se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. El producto se aisló mediante el método de HPLC. Dio:

40 N-metil-4-{4-oxo-2-tio-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,4]non-1-il}-2-fluorobenzamida 1.2.3(1), $K_i^{1.2.3(1)} = 33,9$ nM. LCMS (M+H)⁺ 493. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,30 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J₁ = 11,8 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1 H), 6,78 (q, J = 4,4 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,96 (m, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,09 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,74 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H);

45 N-metil-4-{4-oxo-2-tio-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-8-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-1-il}-2-fluorobenzamida 1.2.3(2). LCMS (M+H)⁺ 507. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,32 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,73 (br. m, 1 H), 4,18 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,09 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,07 (m, 4H);

50 N-metil-4-{8-metil-4-oxo-2-tio-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-1-il}-2-fluorobenzamida 1.2.3(3). $K_i^{1.2.3(3)} = 39,2$ nM, IC₅₀ = 170 nM. LCMS (M+H)⁺ 520. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,09 (br. s, 1H), 8,48 (q, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,84 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,50 (m, 4H), 2,80 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,72 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 2,16 (m, 2H).

Ejemplo 2

Determinación de la actividad antagonista de N,N'-diariltiureas y N,N'-diarilureas cíclicas de la fórmula general 1 y su análogo MDV3100 frente a receptores de andrógenos. La capacidad de las nuevas N,N'-diariltiureas y N,N'-diarilureas cíclicas de la fórmula general 1.2 y del agente MDV3100 para bloquear receptores de andrógenos se determinó mediante su eficacia inhibiendo la expresión, estimulada por dihidrotestosterona, del antígeno específico de la próstata (PSA) en células cancerosas de próstata humana LNCap derivadas de la American Tissue Culture Collection (ATCC, USA). Estas células son sensibles a 5- α -dihidrotestosterona (DHT), y en su presencia producen marcadores cancerosos (PSA). Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 (Invitrogen, USA) que contiene 10% de suero de ternera (Hyclone, USA), 1% de mezcla antibacteriana/antifúngica (Sigma, USA) y 4,5% de glucosa. Antes del experimento, las células se lavaron y se suspendieron en el mismo medio en el que, sin embargo, en lugar de suero de ternera, se usó el suero que se había tratado con carbón para eliminar trazas de hormonas. Las células se embebieron en pocillos de placas de 96 pocillos mediante 100 μ l por célula (10000 células), y se dejaron durante 4 días en la incubadora a 37°C (humedad del 100%) en atmósfera de 95% de aire/5% de CO₂. Tras la incubación, las N,N'-diariltiureas o N,N'-diarilureas cíclicas de la fórmula general 1.2 se añadieron a las células en diversas concentraciones, y después - 20 nM de DHT (concentración que corresponde a 80-90% de la estimulación máxima). Las células se dejaron durante 5 días para la incubación adicional en las mismas condiciones. Después de eso, las muestras de medio supracelular se tomaron para el análisis para determinar el contenido de PSA. El ensayo se llevó a cabo según el protocolo recomendado por el fabricante del kit para determinar PSA (Alpha Diagnostic International, USA). Después de humedecer los pocillos que contienen anticuerpos anti-PSA unidos en su fondo, a cada pocillo se añadieron sucesivamente 25 μ l de compuestos de ensayo y 100 μ l de anticuerpos anti-PSA conjugados previamente con peroxidasa de rábano picante.

Tras incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos, los contenidos de los pocillos se eliminaron, los pocillos se lavaron varias veces, y después se añadieron a cada pocillo 100 μ l de sustrato cromogénico de peroxidasa. Las placas se mantuvieron durante 15 min. a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron a cada pocillo 50 μ l de disolución de parada; en ese momento se forma un colorante, cuya intensidad de absorción se midió a 450 nm; el valor obtenido es proporcional a la concentración de PSA en la muestra. Basándose en la dependencia de la reducción de la síntesis de PSA, provocada por dihidrotestosterona (DHT), sobre la concentración de los compuestos de ensayo, se representaron gráficamente las curvas de respuesta frente a la dosis, a partir de las cuales se determinaron los valores de IC₅₀. Se usaron para el cálculo de los valores de las constantes de inhibición aparentes (K_i) para los compuestos de la fórmula general I según la ecuación de Cheng-Prusoff. [Cheng, Y., Prusoff, W. H. "Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction". Biochem Pharmacol. (1973) 22, 3099-3108]:

$$K_i = IC_{50}/(1+L/K_D),$$

en la que L - concentración de agonista (DHT), K_D - constante de activación del receptor, numéricamente igual al valor de EC₅₀, que se determina en cada experimento según la dependencia de la estimulación de la síntesis de PSA con la concentración de DHT.

Los datos obtenidos dados en los ejemplos correspondientes testifican que los nuevos antagonistas del receptor de andrógenos, en algunos casos, son más activos que MDV3100, ensayado en las mismas condiciones como un compuesto para comparación, para el cual K_i^{MDV3100} = 79,5 nM.

Ejemplo 3

Determinación de la dosis tolerada máxima de los nuevos antagonistas 1.2.2(1) (no según la invención), y 1.2.3(3) y su análogo MDV3100. La dosis tolerada máxima (MTD) de los nuevos antagonistas 1.2.2(1) (no según la invención) y 1.2.3(3), y de su análogo MDV3100, se determinaron en experimentos en ratones macho de la línea CD1 en la administración peroral 1 vez por día durante 5 días en dosis de 10, 30 y 100 mg/kg. El compuesto se disolvió en agua estéril con adición de Twin-80. El agua estéril con Twin-80 se introdujo en animales control (grupo de placebo). Se obtuvo el peso corporal y también la tasa de mortalidad de los animales. La comparación estadística de los grupos se llevó a cabo según el ensayo no paramétrico ANOVA con el uso del programa Statistica.

En la introducción de los compuestos 1.2.2(1) (no según la invención) o 1.2.3(3) a la dosis de hasta 100 mg/kg, no se observó muerte de los ratones. En el 3^{er}-4^o día, el peso corporal de los ratones en el grupo que recibió el compuesto de ensayo en la dosis de 100 mg/kg fue menor en comparación con el peso corporal de los animales del control; sin embargo, no se observó significancia estadística (fig. 1). Los datos muestran que el compuesto 1.2.2(1) (no según la invención) y 1.2.3(3) tienen MTD > 100 mg/kg.

Tras la introducción de MDV3100 en dosis de 10 y 30 mg/kg, no se observó muerte de los ratones. En el grupo de ratones a los que se introdujo el compuesto de ensayo en la dosis de 100 mg/kg, el peso corporal comenzó a disminuir en el 3^{er} día. En el 5^o día, el peso corporal de este grupo de animales difirió estadísticamente del peso corporal de los animales del grupo de placebo (p = 0,002, fig. 2). Un animal murió. Los datos muestran que el compuesto MDV3100 tuvo una MTD ~ 30 mg/kg.

Ejemplo 4 (no según la invención)

Preparación de medicamento en forma de comprimidos. Se mezclaron juntos almidón (1600 mg), lactosa en granos (1600 mg), talco (400 mg) y *N*-metil-4-[5-metil-5-(metoximetil)-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida (R)-1.2.2(1) (1000 mg), y se prensaron en un bloque. El bloque preparado se trituró hasta gránulos y acibilló a través de tamices, reuniendo gránulos de tamaño de malla 14-16. Los gránulos obtenidos se peletizaron en comprimidos de forma adecuada de 560 mg de peso cada uno.

Ejemplo 5 (no según la invención)

Preparación de medicamento en forma de cápsulas. *N*-Metil-4-[5-metil-5-(metoximetil)-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida (R)-1.2.2(1) se mezcló cuidadosamente con polvo de lactosa en una relación 2:1. La composición farmacéutica preparada se empaquetó en 300 mg en cápsulas gelatinosas de tamaño adecuado.

Ejemplo 6 (no según la invención)

Preparación de medicamento en forma de composiciones para inyecciones intramusculares, intraperitoneales o hipodérmicas. Se disolvió *N*-metil-4-[5-metil-5-(metoximetil)-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida (R)-1.2.2(1) (500 mg) en la mezcla de clorobutanol (300 mg), propilenglicol (2 ml), y agua para inyecciones (100 ml). La disolución preparada se filtró y se colocó en ampollas de 1 ml, que se cerraron herméticamente y se esterilizaron en un autoclave.

Aplicabilidad industrial

La presente invención se podría usar en medicina, veterinaria, bioquímica.

Ejemplo 1

Síntesis de *N*-metil-4-{4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il}-2-fluorobenzamida 1.2(1). Se añadieron glicina (80 mg, 1,07 mmoles) y K_2CO_3 (207 mg, 1,5 mmoles) a una disolución de 4-yodo-*N*-metil-2-fluorobenzamida (279 mg, 1 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 18 min. en un horno de microondas, se enfrió, se diluyó con AcOEt (10 ml) y con agua (10 ml), se neutralizó con HCl hasta pH 2-3, la capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con AcOEt (5 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a vacío. El producto se aisló mediante cromatografía en columna sobre SiO_2 . Dio *N*-(4-metilcarbamoil-2-fluorofenil)glicina 4.2(1) ($R_1 = CH_3$, $R_4 = R_5 = H$). Una disolución de *N*-(4-metilcarbamoil-2-fluorofenil)glicina 4.2(1) (113 mg, 0,5 mmoles) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo 3.2 (174 mg, 1,0 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se aisló *N*-metil-4-{4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-imidazolidin-1-il}-2-fluorobenzamida 1.2(1) mediante el método de HPLC, LCMS ($M+H$)⁺ 437.

Ejemplo 2

Método general para la síntesis de *N*-metil-4-{5-metil-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il}-2-fluorobenzamida 1.2(2), *N*-metil-4-{(S)-5-metil-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il}-2-fluorobenzamida (S)-1.2(2) y *N*-metil-4-{(R)-5-metil-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il}-2-fluorobenzamida (R)-1.2(2).

Se añadieron (D,L)-, (D)- o (L)-alanina (347 mg, 7,8 mmoles) y Cs_2CO_3 (2,54 g, 7,8 mmoles) a la disolución de *N*-metil-2,4-difluorobenzamida (667 mg, 3,9 mmoles) en DMSO (3 ml). La mezcla de reacción se agitó en un vial cerrado a 90°C durante 18 h. La mezcla enfriada se diluyó con isopropanol, se neutralizó con HCl (1,36 ml, 15,6 mmoles), se filtró, se evaporó a vacío y, mediante el método de HPLC, se aislaron *N*-(4-metilcarbamoil-3-fluorofenil)alanina 4.2(2) ($R_1 = CH_3$, $R_4 = H$, $R_5 = CH_3$), (S)-*N*-(4-metilcarbamoil-3-fluorofenil)alanina (S)-4.2(2) o (R)-*N*-(4-metilcarbamoil-3-fluorofenil)alanina (R)-4.2(2). LCMS ($M+H$)⁺ 241. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 12,66 (br. s, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,45 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,67 (br. d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,42 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1 H), 6,29 (dd, $J_1 = 14,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 2,73 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). Una disolución de amina 4.2(2), (S)-4.2(2) o (R)-4.2(2) (110 mg, 0,46 mmoles) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)-benzonitrilo 3.2 (144 mg, 0,55 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a 90°C durante 12 h en un horno de microondas, después se añadió una porción adicional de 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)-benzonitrilo 3.2 (50 mg, 0,19 mmoles) y la agitación se continuó durante otras 12 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y, mediante el método de HPLC, se aislaron *N*-metil-4-{5-metil-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il}-2-fluorobenzamida 1.2(2), o *N*-metil-4-{(S)-5-metil-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il}-2-fluorobenzamida (S)-1.2(2) o *N*-metil-4-{(R)-5-metil-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il}-2-fluorobenzamida (R)-1.2(2), respectivamente. Las constantes de inhibición aparentes de receptores de andrógenos (K_i) para estos compuestos son: $K_i^{1.2(2)} = 140,2$ nM, $K_i^{(S)-1.2(2)} = 106,7$ nM y $K_i^{(R)-1.2(2)} = 73,6$ nM, respectivamente. LCMS ($M+H$)⁺ 451. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,28 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1 H), 7,36 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1 H), 6,72 (br. m, 1 H), 4,83 (q, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,08 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 3

Síntesis de *N*-metil-4-{2-tio-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-hidantoin-1-il]-2-fluorobenzamidas 1.2.2 y 1.2.3 (método general). La disolución de la *N*-metil-2-fluoro-4-[(1-cianometil)amino]benzamida 4.1 correspondiente (0,75 mmoles) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo 3.2 (342 mg, 1,5 mmoles) en DMF (3 ml) se agitó a 110°C durante 12 h en un horno de microondas. La mezcla de reacción se disolvió en MeOH (30 ml), se añadió HCl 1N (7,5 ml), y la mezcla resultante se hirvió durante 1,5 h. La disolución se evaporó a vacío, se trató con agua, el sólido se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. El producto se aisló mediante el método de HPLC. Dio: *N*-metil-4-[5-metil-5-(metoximetil)-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida 1.2.2(1), $K_i^{1.2.2(1)} = 115,9$ nM, que se separó en enantiómeros por medio de cromatografía de líquidos de alta presión sobre Chiralpak HD-H 25x1 cm (Chiral Technologies Inc., USA). La mezcla de 80% de *n*-hexano, 20% de 2-propanol y 0,02% de trietilamina se usó como eluyente. El caudal fue 4 ml/min. Dio isómeros ópticamente puros (R)-1.2.2(1) y (S)-1.2.2(1), $K_i^{(R)-1.2.2(1)} = 53,3$ nM, $K_i^{(S)-1.2.2(1)} = 721,5$ nM. LCMS (M+H)⁺ 495. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,28 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J*₁ = 11,6 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1 H), 6,72 (q, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 3,71 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3H), 3,35 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 3,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H); *N*-metil-4-{5-[(benciloxi)metil]-5-metil-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida 1.2.2(2). LCMS (M+H)⁺ 571. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,70 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1 H), 7,39 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,25 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,18 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H), 6,71 (q, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,59 (m, 2H), 3,79 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 3,45 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 3,08 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H);

{4-metil-3-(4-metilcarbamoil-3-fluorofenil)-5-oxo-2-tioxo-1-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-4-il}acetato de etilo 1.2.2(4) (R1 = CH₃, R4 = CH₃, R5 = CH₂COOC₂H₅). LCMS (M+H)⁺ 536. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,26 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,90 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,18 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,10 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H), 6,78 (q, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 3,13 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H), 3,09 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,64 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H), 1,67 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); *N*-metil-4-{4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,4]non-1-il]-2-fluorobenzamida 1.2.3(1), $K_i^{1.2.3(1)} = 33,9$ nM. LCMS (M+H)⁺ 493. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,30 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,85 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J*₁ = 11,8 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H), 6,78 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,75 (m, 1 H), 3,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,74 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H); *N*-metil-4-{4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-8-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]dec-1-il]-2-fluorobenzamida 1,2,3(2). LCMS (M+H)⁺ 507. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,73 (br. m, 1 H), 4,18 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,07 (m, 4H); *N*-metil-4-{8-metil-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-1-il]-2-fluorobenzamida 1.2.3(3). $K_i^{1.2.3(3)} = 39,2$ nM, IC₅₀ = 170 nM. LCMS (M+H)⁺ 520. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 10,09 (br. s, 1H), 8,48 (q, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,50 (m, 4H), 2,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,72 (d, *J* = 14,0 Hz, 1 H), 2,16 (m, 2H).

Ejemplo 4

Síntesis de *N*-metil-4-[5-(hidroximetil)-5-metil-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida 1.2.2(3). Se añadió gota a gota BBr₃ (53 mkl, 0,55 mmoles) a una disolución de *N*-metil-4-[5-metil-5-(metoximetil)-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida (55 mg, 0,11 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) en atmósfera de argón a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 h y después durante otras 3 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó, el exceso de BBr₃ se neutralizó mediante adición de disolución de Na₂CO₃ al 5% (10 ml), el producto se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó a vacío y, mediante el método de HPLC, se aisló *N*-metil-4-[5-(hidroximetil)-5-metil-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida 1.2.2(3), $K_i^{1.2.2(3)} = 46,3$ nM, RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,43 (br. m, 1 H), 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,93 (t, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 3,81 (dd, *J*₁ = 11,6 Hz, *J*₂ = 4,4 Hz, 1 H), 3,45 (dd, *J*₁ = 11,6 Hz, *J*₂ = 5,0 Hz, 1 H), 2,79 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H).

Ejemplo 5

Síntesis de ácido {4-metil-3-(4-metilcarbamoil-3-fluorofenil)-5-oxo-2-tioxo-1-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-4-il}acético 1.2.2(5) (R1 = CH₃, R4 = CH₃, R5 = CH₂COOH). Se añadió una disolución de NaOH (7 mg, 0,172 mmoles) en agua (0,5 ml) a la disolución de éster (46 mg, 0,086 mmoles) 1.2.2(4) en alcohol (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h (control de LCMS). El disolvente se evaporó, se añadieron isopropanol (2 ml) y HCl (15 mkl, 0,172 mmoles), se filtró y se evaporó de nuevo a vacío. Se aisló ácido {4-metil-3-(4-metilcarbamoil-3-fluorofenil)-5-oxo-2-tioxo-1-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]imidazolidin-4-il}acético 1.2.2(5) mediante el método de HPLC. LCMS (M+H)⁺ 469. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,31 (br. s, 1 H), 8,44 (m, 2H), 8,10 (s, 1 H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,16 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H), 2,79 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 2,70 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H), 1,59 (s, 3H).

Ejemplo 6

Síntesis de 4-[3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1(2*H*)-il]-*N*-metil-2-fluorobenzamida 1.3.1. Se añadieron K₂CO₃ (109 mg, 0,79 mmoles) y 1,3-dibromopropano (32 ml, 0,32 mmoles) a una disolución de 4-[4-ciano-3-(trifluorometil)-fenilcarbamoilamino]-*N*-metil-2-fluorobenzamida (100 mg, 0,26 mmoles) 2 en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 90°C. En 18 h, se añadieron otra porción de K₂CO₃ (109 mg) y 1,3-dibromopropano (32 ml), y la agitación se continuó a la misma temperatura. La adición se repitió 2 veces más. Después de que la reacción se terminó, la mezcla se evaporó a vacío, el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, el disolvente se evaporó. El producto se aisló mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (eluyente - AcOEt). LCMS (M+H)⁺ 421. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,17 (br. m, 1 H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,83 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,62 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J*₁ = 12,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1 H), 3,90 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,21 (m, 2H).

Ejemplo 7

Síntesis de *N*-metil-4-[[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-2,4-dioxo-tetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]benzamida 1.3.2(1), (X = O, R₁=CH₃). Se añadieron acrilato de etilo (8 g, 80 mmoles) y DBU (0,81 g, 5,4 mmoles) a una disolución de 4-amino-*N*-metil-2-fluorobenzamida (9 g, 53,6 mmoles) en DMSO (90 ml), y la agitación se continuó durante 24 h a 70°C (control de LCMS). La mezcla de reacción se sometió a liofilización, el residuo se recristalizó en alcohol acuoso. Dio *N*-[4-(metilcarbamoil)-3-fluorofenil]-β-alaninato de etilo 5. LCMS (M+H)⁺ 269. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,57 (br. s, 1 H), 7,48 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,47 (br. s, 1 H), 6,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,33 (d, *J* = 14,8 Hz, 1 H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,32 (br. m, 2H), 2,73 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). La disolución de 4-isocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (425 mg, 1,87 mmoles) 3.1 y *N*-[4-(metilcarbamoil)-3-fluorofenil]-β-alaninato de etilo (500 mg, 1,87 mmoles) 5 (R₁ = CH₃) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, y el producto se aisló mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (eluyente - n-hexano:AcOEt:Et₃N = 1:1:0,03). Dio *N*-[4-(metilcarbamoil)-3-fluorofenil]-*N*-[[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-carbamoil]-β-alaninato de etilo 6(1) (R₁ = CH₃, X = O). LCMS (M+H)⁺ 481. Se añadió HCl (2,5 ml) a la disolución de *N*-[4-(metilcarbamoil)-3-fluorofenil]-*N*-[[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-carbamoil]-β-alaninato de etilo (500 mg, 1,04 mmoles) 6(1) en AcOH (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó a vacío y, por medio de cromatografía en columna sobre SiO₂ (eluyente - n-hexano:AcOEt = 1:1), se aisló *N*-metil-4-[[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-2,4-dioxo-tetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]benzamida 1.3.2, (X = O, R₁ = CH₃); K_i^{1.3.2(1)} = 85,6 nM, LCMS (M+H)⁺ 435. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,23 (br. m, 1H), 8,11 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,67 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H).

Ejemplo 8

Síntesis de *N*-metil-4-[[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-4-oxo-2-tioxo-tetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]benzamida 1.3.2(2), (X = S, R₁ = CH₃). Una disolución de 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (320 mg, 1,51 mmoles) 3.2 y *N*-[4-(metilcarbamoil)-3-fluorofenil]-β-alaninato de etilo (404 mg, 1,51 mmoles) 5 (R₁ = CH₃) en DMF (8 ml) se calentó a 60°C en horno de microondas durante 8 h. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y, por medio de cromatografía en columna sobre SiO₂ (eluyente - n-hexano:AcOEt = 1:2), se aisló *N*-[4-(metilcarbamoil)-3-fluorofenil]-*N*-[[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]tiocarbamoil]-β-alaninato de etilo 6(2) (R₁ = CH₃, X=S). LCMS (M+H)⁺ 497. Se añadió una disolución de NaOH (32 mg, 0,8 mmoles) en agua (0,25 ml) a una disolución de éster (200 mg, 0,4 mmoles) 6(2) en alcohol (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 h (control de LCMS), se enfrió y se neutralizó con HCl (69 ml, 0,8 mmoles), se evaporó a vacío, el residuo se extrajo con isopropanol caliente y se evaporó a vacío de nuevo. Dio *N*-[4-(metilcarbamoil)-3-fluorofenil]-*N*-[[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]tiocarbamoil]-β-alanina 6(3) (R₁ = CH₃, X = S). LCMS (M+H)⁺ 469. Se añadieron TBTU (86 mg, 0,36 mmoles) y diisopropiletilamina (110 mg, 0,84 mmoles) a la disolución del ácido preparado (114 mg, 0,24 mmoles) 6(3) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 15 h. Cuando la reacción se terminó (control de LCMS), la disolución se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó a vacío y, mediante el método de HPLC, se aisló *N*-metil-4-[[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-4-oxo-2-tioxo-tetrahidropirimidin-1(2*H*)-il]-2-fluorobenzamida 1.3.2(2) (R₁ = CH₃, X = S); K_i^{1.3.2(2)} = 95,2 nM. LCMS (M+H)⁺ 451. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 8,35 (q, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,83 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,71 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J*₁ = 11,0 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1 H), 7,33 (dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1 H), 4,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,78 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H).

Ejemplo 9

Síntesis de *N*-metil-2-fluoro-4-[4-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-1-il]benzamida 1.4 (R₁=CH₃). Se añadió gota a gota una disolución 2,5M de NaNO₂ (2,38 ml) a una disolución de 4-amino-*N*-metil-2-fluorobenzamida (1 g, 5,95 mmoles) en B HCl 5N (3,1 ml), de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no excedió 5°C. La mezcla se agitó durante 30 min. adicionales a la misma temperatura, después de lo cual la disolución preparada se añadió gota a gota a una suspensión de SnCl₂·2H₂O (4,03 g, 17,9 mmoles) en HCl (4,2 ml) a 0°C, y la agitación se continuó durante 2 h a la misma temperatura. El sólido precipitado se separó por filtración, se disolvió en agua (40 ml) y se añadió NaOH hasta una reacción fuertemente básica. La mezcla se extrajo con éter

(3*100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío. Dio 4-hidrazino-*N*-metil-2-fluorobenzamida 7 (R1 = CH₃). LCMS (M+H)⁺ 184. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7,96 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,64 (br. m, 1 H), 6,60 (t, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J*₁ = 7,2 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1 H), 5,60 (br. s, 1 H), 3,66 (br. s, 2H), 3,00 (dd, *J*₁ = 4,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1 H). La disolución de 4-isocianato-2-(trifluorometil)benzocnitrilo (59 mg, 0,27 mmoles) 3.1 en dioxano (2 ml) se añadió a una disolución de 4-hidrazino-*N*-metil-2-fluorobenzamida (54 mg, 0,29 mmoles) 7 en dioxano (3 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Después, el dioxano se destiló a vacío, el residuo se desmenuzó con éter, se separó por filtración y se secó a vacío. Dio 2-[(4-metilcarbamoil)-3-fluorofenil]-*N*-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-hidrazincarboxamida 8(1) (R1 = CH₃). LCMS (M+H)⁺ 405. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 9,65 (br. s, 1 H), 8,72 (br. s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,25 (br. s, 1 H), 8,03 (br. m, 1 H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,58 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J* = 14,0 Hz, 1 H), 2,77 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H). Se añadieron trietilamina (56 ml, 0,4 mmoles) y difosgeno (27 ml, 0,22 mmoles), uno después de otro, a 2-[(4-metilcarbamoil)-3-fluorofenil]-*N*-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-hidrazincarboxamida (80 mg, 0,2 mmoles) 8(1) en dicloroetano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó en un vial cerrado a 80°C durante 15 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (eluyente - CH₂Cl₂:MeOH, gradiente desde 100:1 hasta 20:1). Dio *N*-metil-2-fluoro-4-[4-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-1-il]benzamida 1.4 (R1 = CH₃). K_i^{1,4} = 55,2 nM, LCMS (M+H)⁺ 422. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 11,53 (s, 1 H), 8,22 (br. m, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,99 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,81 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,69 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J*₁ = 12,0 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1 H), 2,79 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H).

Ejemplo 10

Determinación de la actividad antagonista de N,N'-diariltiureas y N,N'-diarilureas cíclicas de la fórmula general 1 y su análogo MDV3100 frente a receptores de andrógenos. La capacidad de las nuevas N,N'-diariltiureas y N,N'-diarilureas cíclicas de la fórmula general 1 y del agente MDV3100 para bloquear receptores de andrógenos se determinó mediante su eficacia inhibiendo la expresión, estimulada por dihidrotestosterona, del antígeno específico de la próstata (PSA) en células cancerosas de próstata humana LNCap derivadas de la American Tissue Culture Collection (ATCC, USA). Estas células son sensibles a 5- α -dihidrotestosterona (DHT), y en su presencia producen marcadores cancerosos (PSA). Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 (Invitrogen, USA) que contiene 10% de suero de ternera (Hyclone, USA), 1% de mezcla antibacteriana/antifúngica (Sigma, USA) y 4,5% de glucosa. Antes del experimento, las células se lavaron y se suspendieron en el mismo medio en el que, sin embargo, en lugar de suero de ternera, se usó el suero que se había tratado con carbón para eliminar trazas de hormonas. Las células se embebieron en pocillos de placas de 96 pocillos mediante 100 μ l por célula (10000 células), y se dejaron durante 4 días en la incubadora a 37°C (humedad del 100%) en atmósfera de 95% de aire/5% de CO₂. Tras la incubación, las N,N'-diariltiureas o N,N'-diarilureas cíclicas de la fórmula general 1 se añadieron a las células en diversas concentraciones, y después - 20 nM de DHT (concentración que corresponde a 80-90% de la estimulación máxima). Las células se dejaron durante 5 días para la incubación adicional en las mismas condiciones. Después de eso, las muestras de medio supracelular se tomaron para el análisis para determinar el contenido de PSA. El ensayo se llevó a cabo según el protocolo recomendado por el fabricante del kit para determinar PSA (Alpha Diagnostic International, USA). Después de humedecer los pocillos que contienen anticuerpos anti-PSA unidos en su fondo, a cada pocillo se añadieron sucesivamente 25 μ l de compuestos de ensayo y 100 μ l de anticuerpos anti-PSA conjugados previamente con peroxidasa de rábano picante.

Tras incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos, los contenidos de los pocillos se eliminaron, los pocillos se lavaron varias veces, y después se añadieron a cada pocillo 100 μ l de sustrato cromogénico de peroxidasa. Las placas se mantuvieron durante 15 min. a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron a cada pocillo 50 μ l de disolución de parada; en ese momento se forma un colorante, cuya intensidad de absorción se midió a 450 nm; el valor obtenido es proporcional a la concentración de PSA en la muestra. Basándose en la dependencia de la reducción de la síntesis de PSA, provocada por dihidrotestosterona (DHT), sobre la concentración de los compuestos de ensayo, se representaron gráficamente las curvas de respuesta frente a la dosis, a partir de las cuales se determinaron los valores de IC₅₀. Se usaron para el cálculo de los valores de las constantes de inhibición aparentes (K_i) para los compuestos de la fórmula general I según la ecuación de Cheng-Prusoff. [Cheng, Y., Prusoff, W. H. "Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction". Biochem Pharmacol. (1973) 22, 3099-3108]:

$$K_i = IC_{50}/(1+L/K_D),$$

en la que L - concentración de agonista (DHT), K_D - constante de activación del receptor, numéricamente igual al valor de EC₅₀, que se determina en cada experimento según la dependencia de la estimulación de la síntesis de PSA con la concentración de DHT.

Los datos obtenidos dados en los ejemplos correspondientes testifican que los nuevos antagonistas del receptor de andrógenos, en algunos casos, son más activos que MDV3100, ensayado en las mismas condiciones como un compuesto para comparación, para el cual K_i^{MDV3100} = 79,5 nM.

Ejemplo 11

Determinación de la dosis tolerada máxima de los nuevos antagonistas 1.2.2(1) y 1.2.3(3), y su análogo MDV3100. La dosis tolerada máxima (MTD) de los nuevos antagonistas 1.2.2(1) y 1.2.3(3), y de su análogo MDV3100, se determinaron en experimentos en ratones macho de la línea CD1 en la administración peroral 1 vez por día durante 5 días en dosis de 10, 30 y 100 mg/kg. El compuesto se disolvió en agua estéril con adición de Twin-80. El agua estéril con Twin-80 se introdujo en animales control (grupo de placebo). Se obtuvo el peso corporal y también la tasa de mortalidad de los animales. La comparación estadística de los grupos se llevó a cabo según el ensayo no paramétrico ANOVA con el uso del programa Statistica.

En la introducción de los compuestos a la dosis de hasta 100 mg/kg, no se observó muerte de los ratones. En el 3^{er}-4^o día, el peso corporal de los ratones en el grupo que recibió el compuesto de ensayo en la dosis de 100 mg/kg fue menor en comparación con el peso corporal de los animales del control; sin embargo, no se observó significancia estadística (fig. 1). Los datos muestran que el compuesto tiene MTD > 100 mg/kg.

Tras la introducción de MDV3100 en dosis de 10 y 30 mg/kg, no se observó muerte de los ratones. En el grupo de ratones a los que se introdujo el compuesto de ensayo en la dosis de 100 mg/kg, el peso corporal comenzó a disminuir en el 3^{er} día. En el 5^o día, el peso corporal de este grupo de animales difirió estadísticamente del peso corporal de los animales del grupo de placebo ($p = 0,002$, fig. 2). Un animal murió. Los datos muestran que el compuesto MDV3100 tiene una MTD ~ 30 mg/kg.

Ejemplo 12

Preparación de medicamento en forma de comprimidos. Se mezclaron juntos almidón (1600 mg), lactosa en granos (1600 mg), talco (400 mg) y *N*-metil-4-[5-metil-5-(metoximetil)-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida (R)-1.2.2(1) (1000 mg), y se prensaron en un bloque. El bloque preparado se trituró hasta gránulos y acibilló a través de tamices, reuniendo gránulos de tamaño de malla 14-16. Los gránulos obtenidos se peletizaron en comprimidos de forma adecuada de 560 mg de peso cada uno.

Ejemplo 13

Preparación de medicamento en forma de cápsulas. *N*-Metil-4-[5-metil-5-(metoximetil)-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida (R)-1.2.2(1) se mezcló cuidadosamente con polvo de lactosa en una relación 2:1. La composición farmacéutica preparada se empaquetó en 300 mg en cápsulas gelatinosas de tamaño adecuado.

Ejemplo 16

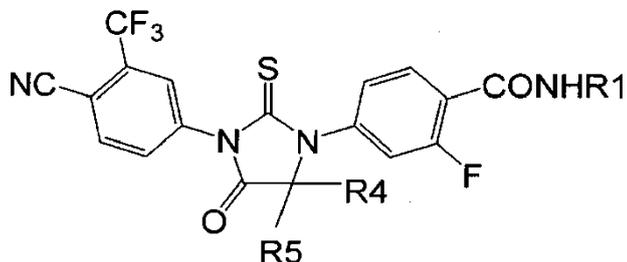
Preparación de medicamento en forma de composiciones para inyecciones intramusculares, intraperitoneales o hipodérmicas. Se disolvió *N*-metil-4-[5-metil-5-(metoximetil)-4-oxo-2-tioxo-3-[3-(trifluorometil)-4-cianofenil]-imidazolidin-1-il]-2-fluorobenzamida (R)-1.2.2(1) (500 mg) en la mezcla de clorobutanol (300 mg), propilenglicol (2 ml), y agua para inyecciones (100 ml). La disolución preparada se filtró y se colocó en ampollas de 1 ml, que se cerraron herméticamente y se esterilizaron en un autoclave.

Aplicabilidad industrial

La presente invención se podría usar en medicina, veterinaria, bioquímica.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que son *N,N'*-diariltioureas y *N,N'*-diarilureas cíclicas de fórmula general 1.2, sus isómeros ópticos (R) y (S), y sus sales farmacéuticamente aceptables,



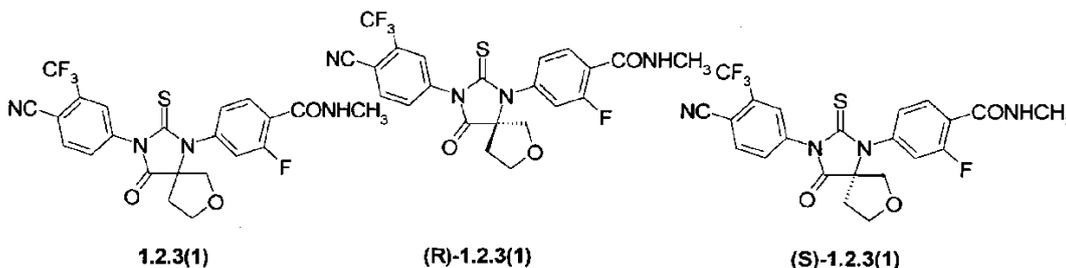
1.2

5 en las que:

R1 representa alquilo de C₁-C₃;

R5 y R4, junto con el átomo de C al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de oxígeno o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con metilo.

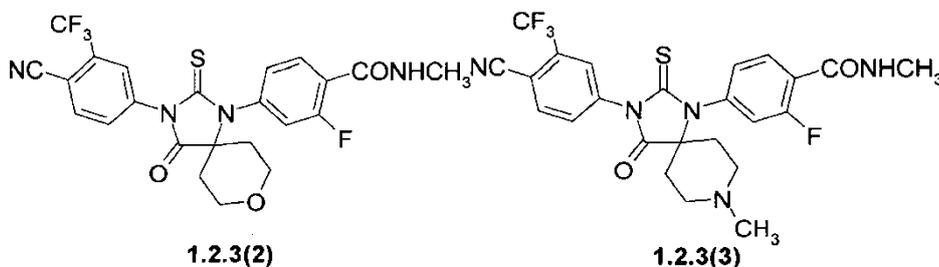
10 2. Los compuestos de la reivindicación 1 que son compuestos de fórmulas 1.2.3(1), 1.2.3(2) y 1.2.3(3), e isómeros ópticos (R) - (R)-1.2.3(1), e isómeros ópticos (S) - (S)-1.2.3(1),



1.2.3(1)

(R)-1.2.3(1)

(S)-1.2.3(1)



1.2.3(2)

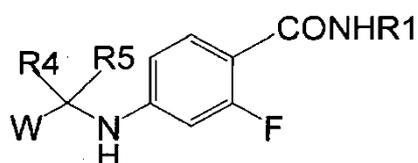
1.2.3(3)

3. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para uso como un medicamento.

4. Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento del cáncer.

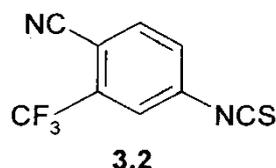
15 5. Los compuestos para uso de la reivindicación 4, en los que el cáncer es cáncer de próstata.

6. Método para la preparación de compuestos de la fórmula general 1.2 y sus isómeros ópticos (R) y (S) según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 mediante interacción de las 4-(cianometil)amino-benzamidas 4.1 o ácidos (4-carbamoilfenilamino)-acéticos 4.2 correspondientes, o sus isómeros ópticos (R) y (S), con isotiocianato 3.2.



4.1: W = CN

4.2: W = CO₂H



3.2

en los que:

R1 representa alquilo de C₁-C₃;

R5 y R4, junto con el átomo de C al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de oxígeno o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con metilo.

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende como componente activo un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, para uso como un antagonista del receptor de andrógenos.
- 10 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, o la composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende adicionalmente una carga inerte y/o disolvente.
- 10 10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7, o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 8 a 9, que comprende adicionalmente un agente para tratar enfermedades cancerosas, siendo dicho agente diferente de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 15 11. Un medicamento en forma de comprimidos, cápsulas o inyecciones para el tratamiento de enfermedades cancerosas, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.
12. El medicamento según la reivindicación 11, para uso en el tratamiento de cáncer de próstata.

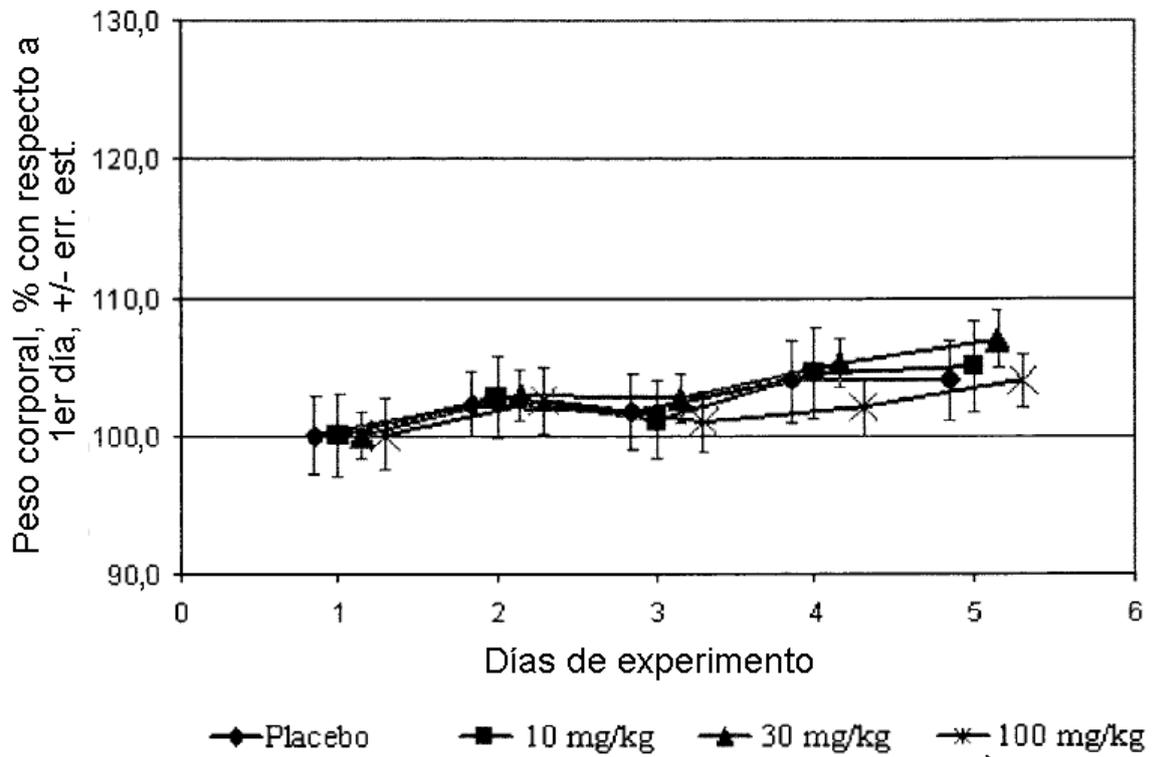
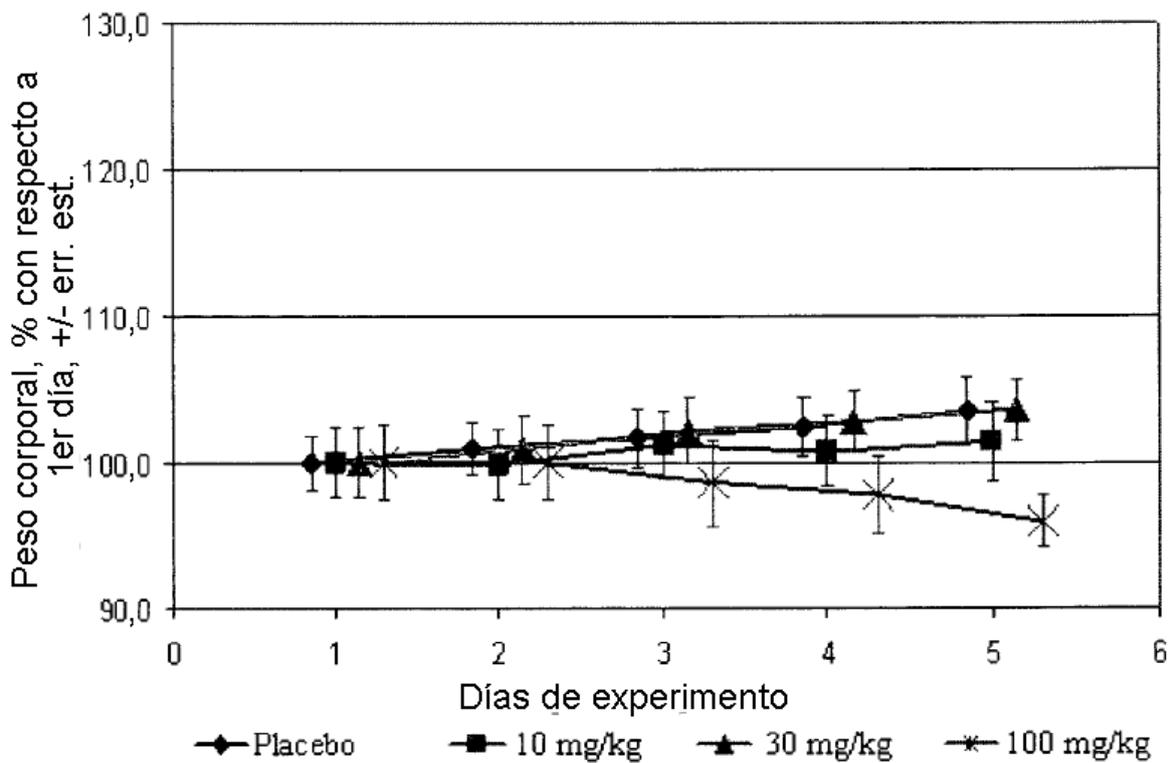


Fig. 1.



*-p>0,05 en comparación con el grupo de placebo (ANOVA)

Fig. 2.