

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 507**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/86** (2006.01)

**C07D 491/107** (2006.01)

**A61K 31/4188** (2006.01)

**A61K 31/4166** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2015 PCT/RU2015/000395**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16007046**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2015 E 15818878 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3168214**

54 Título: **2-Tioxo-imidazolidin-4-onas sustituidas y análogos espiro de las mismas, ingrediente activo contra el cáncer, composición farmacéutica, preparación medicinal, método para tratar cáncer de próstata**

30 Prioridad:  
**08.07.2014 RU 2014127705**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.01.2020**

73 Titular/es:  
**R-PHARM OVERSEAS INC. (100.0%)  
2 E. 7th St.  
Wilmington, DE 19801, DE**

72 Inventor/es:  
**IVACHTCHENKO, ALEXANDRE VASILIEVICH**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 736 507 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

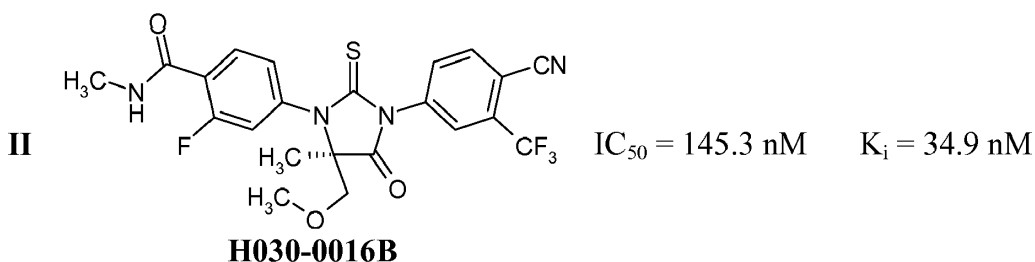
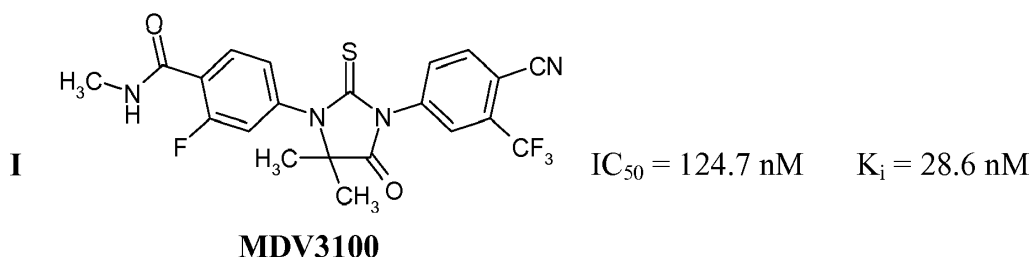
2-Tioxo-imidazolidin-4-onas sustituidas y análogos espiro de las mismas, ingrediente activo contra el cáncer, composición farmacéutica, preparación medicinal, método para tratar cáncer de próstata

## Campo técnico

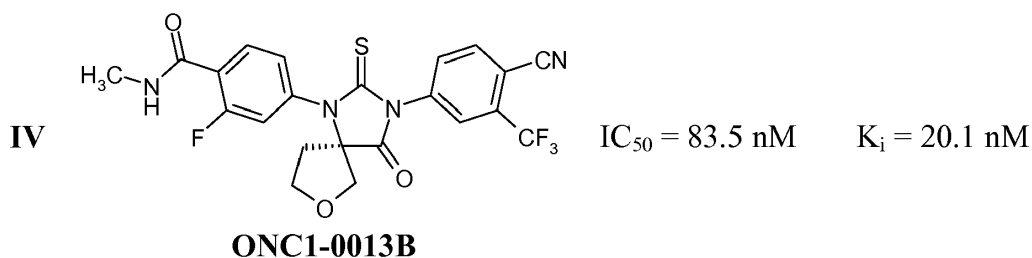
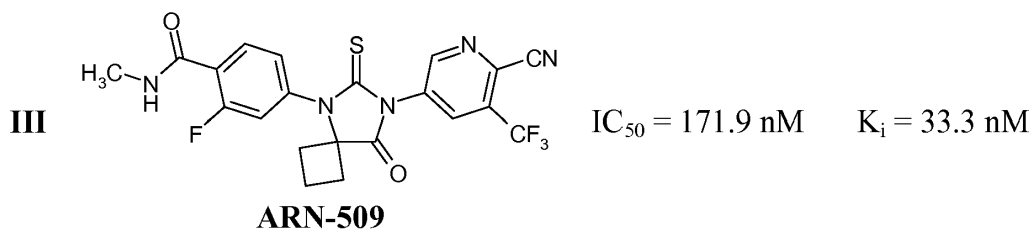
- 5 La invención se refiere a nuevos estereoisómeros (R) de 2-tioxoimidazolidin-4-onas sustituidas y a sus análogos espiro, ingrediente activo contra el cáncer, composición farmacéutica, preparación medicinal contra el cáncer. También se divulga un método para tratar el cáncer de próstata y el cáncer de mama.

## Técnica anterior

- 10 Hay antagonistas conocidos de los receptores de andrógenos que comprenden 2-tioxo-imidazolidin-4-onas I [(a) WO/2006/124118 A1; (b) Sanford, M. Enzalutamide: A Review of its Use in Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs* (2013), 73(15), 1723-1732, DOI: 10.1007/s40265-013-0129-9] y IIWO/2012/011840].



- 15 También existen antagonistas conocidos de los receptores de andrógenos que comprenden análogos espiro sustituidos de 2-tioxo-imidazolidin-4-onas III [Rathkopf DE1, Morris MJ, Fox JJ, Danila DC, Slovin SF, Hager JH, Rix PJ, Chow Maneval E, Chen I, Gönen M, Fleisher M, Larson SM, Sawyers CL, Scher HI. Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013 1 de octubre; 31(28): 3525-30. doi: 10.1200/JCO.2013.50.1684. Epub 2013, 3 de septiembre] y IV [(a) WO/2012/011840; (b) Ivachtchenko, A. V.; Mitkin, O. D.; Kudan, E. V.; Rjahovsky, A. A.; Vorobiev, A. A.; Trifelenkov, A. S.; Shevkun, N. A.; Proskurina, O. V.; Kravchenko, D. V.; Karapetian, R. N. Preclinical Development of ONC1-13B, Novel Antiandrogen for Prostate Cancer Treatment. *J. Cancer* 2014; 5(2): 133-142. doi: 10.7150/jca.7773.]
- 20



- 25 Los antagonistas de los receptores de andrógenos III y IV se encuentran actualmente en la etapa de ensayos clínicos, y el antagonista I, conocido como Enzalutamida y Xtandi, anteriormente conocido como MDV3100, fue aprobado por la FDA en agosto de 2012 para el tratamiento del cáncer de próstata [<http://en.wikipedia.org/wiki/Enzalutamide>].

También se sabe que los antagonistas de los receptores de andrógenos proporcionan nuevas perspectivas para el tratamiento del cáncer de mama [D. R. Cochrane, B. M. Jacobsen, D. M. Cittelly, E. N. Howe, A. Jean, N. S. Spoelstra, S. Bernales, A. A. Protter, A. D. Elias, J. K. Richer. Abstract LB-109: MDV3100, un inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos, inhibe el crecimiento de tumores en modelos preclínicos de cáncer de mama, independientemente del estado del receptor de estrógenos. Cancer Research: 15 de abril de 2012; Volumen 72, Número 8, Suplemento 1. doi: 10.1158/1538-7445.AM2012-LB-109. Proceedings: AACR 103 Annual Meeting Mar 31 - Apr 4 de abril de 2012; Chicago, IL 2012 American Association for Cancer Research. [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/72/8\\_MeetingAbstracts/LB-109?rss=1](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/72/8_MeetingAbstracts/LB-109?rss=1)].

En vista de los resultados positivos de ensayos clínicos de antagonistas del receptor de andrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata, una búsqueda para productos medicinales anticancerígenos, más efectivos con aumento de potencia y baja toxicidad queda una de las actividades principales para desarrollar nuevos agentes farmacológicos para el tratamiento del cáncer, que incluye el tratamiento del cáncer de próstata. Por lo tanto, es esencial desarrollar nuevos agentes anticáncer, composiciones farmacéuticas, y productos medicinales, así como métodos para la producción y uso de los mismos.

## 15 **Divulgación de la Invención**

Las definiciones de los términos usados en la descripción de la invención se proporcionan a continuación.

“Alquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado con 1-12 átomos de carbono en la cadena. “Ramificado” significa que la cadena de alquilo tiene uno o más sustituyentes “alquilo inferior”. Alquilo puede tener uno o más sustituyentes idénticos o diferentes (“sustituyentes alquilo”) que incluyen halógeno, alquenoiloxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aroilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alquinioloxi, aralcoxi, ariloxicarbonilo, alquiltio, heteroariltio, aralquiltio, arilsulfonilo, alquilsulfonilheteroarilquilo, etc.

“Alquilo”, o “alcoxi” significa un grupo alquil-O-, en el que el alquilo es como se define en esta sección. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi y n-butoxi.

“Ariolo” significa un sistema aromático monocíclico o policíclico que comprende de 6 a 14 átomos de carbono, principalmente de 6 a 10 átomos de carbono. Ariolo puede tener uno o más sustituyentes del sistema de anillo, que pueden ser idénticos o diferentes. Ejemplos de grupos ariolo: fenilo o naftilo, fenilo sustituido o naftilo sustituido. Ariolo puede ser anulado a un sistema cíclico no heteromático o heterociclo.

“Heterociclo” significa un sistema mono o policíclico saturado aromático o no aromático que comprende de 3 a 10 átomos de carbono, principalmente de 5 a 6 átomos de carbono, en donde uno o más átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo, como nitrógeno, oxígeno, azufre. El prefijo aza-, oxa- o tia- antes de un heterociclo significa la presencia en un sistema cíclico de un átomo de hidrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre, respectivamente. Un heterociclo puede tener uno o más sustituyentes del sistema cíclico, que pueden ser idénticos o diferentes. Los átomos heterocíclicos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar a N-óxido, S-óxido o a S-dióxido. Ejemplos de heterociclos: piperidina, pirrolidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidindiona, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, etc.

“Hidrato” significa un compuesto formado por la adición de agua (hidratación) a moléculas, átomos o iones.

“Sustituyente” significa un radical químico unido a una estructura principal (fragmento), por ejemplo, “sustituyente alquilo”, “sustituyente del grupo amina”, “sustituyente carbamilo”, “sustituyente de un sistema cíclico”, como se define en esta sección.

“Sustancia farmacéutica” significa un ingrediente fisiológicamente activo de origen sintético u otro (biotecnológico, herbario, animal, microbiano, etc.) que es farmacológicamente activo y es un agente activo de una composición farmacéutica destinada a la producción y formulación de medicamentos (fármacos).

“Producto medicinal (fármaco)” es una sustancia (o combinación de sustancias en forma de composición farmacéutica) en comprimidos, cápsulas, inyecciones, ungüentos y otras formas de dosificación terminadas destinadas a la restauración, cura o cambio de las funciones fisiológicas en humanos y animales, así como el tratamiento y prevención de enfermedades, diagnóstico, anestesia, intercepción, cosmetología, etc.

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

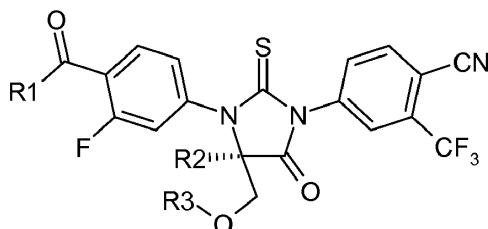
El “cóctel terapéutico” se administra simultáneamente combinación de dos o más medicamentos con diferentes mecanismos de acción farmacológica y se dirige a diferentes objetivos biológicos involucrados en la patogénesis de una enfermedad.

“Composición farmacéutica” significa una composición que comprende un compuesto de fórmula 1 y al menos uno de los componentes seleccionados de un grupo que consiste en rellenos, solventes, diluyentes, vehículos, agentes auxiliares de distribución y percepción farmacéuticamente aceptables y compatibles, tales como agentes de administración, tal como conservantes, estabilizantes, rellenos, desintegrantes, humectantes, emulsionantes, agentes

de suspensión, gelificantes, edulcorantes, sabores, agentes antibacterianos, fungicidas, lubricantes, agentes de liberación prolongada, cuya elección y proporción dependen de la naturaleza y la forma de administración y dosificación. Ejemplos de agentes de suspensión: alcohol isoestearílico etoxilado, polioxietileno, sorbitol y éster de sorbitol, celulosa microcristalina, óxido de hidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, así como mezclas de estas sustancias. La protección contra las acciones de los microorganismos se puede lograr mediante el uso de diversos agentes antibacterianos y antifuncionales, como, por ejemplo, parabenos, clorbutanol, ácido sórbico y compuestos similares. Una composición puede incluir agentes isotónicos también, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares a ellos. La acción sostenida de una composición se puede lograr a través de los agentes que retrasan la absorción de un agente activo, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Agua, etanol, polialcoholes y mezclas de los mismos, aceites vegetales (como el aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (como el oleato de etilo) son ejemplos de vehículos, disolventes, diluyentes y agentes de administración adecuados. Los ejemplos de rellenos son lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares a ellos. Los ejemplos de desintegrantes y desintegrantes son almidón, ácido algínico y sales de los mismos, silicatos. Los ejemplos de lubricantes son estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilenglicol que tiene un alto peso molecular. Una composición farmacéutica para administración oral, sublingual, transdérmica, intramuscular, intravenosa, subcutánea, tópica o rectal de un agente activo, solo o en combinación con otro agente activo, se puede administrar a animales y humanos en una forma de administración estándar como una mezcla con vehículos farmacéuticos convencionales. Las formas de administración estándar adecuadas incluyen aquellas para administración oral, como comprimidos, cápsulas de gelatina, píldoras, polvos, gránulos, goma de mascar y solución o suspensión oral, para administración sublingual y transbucal, aerosoles, implantes, suplementos de dosificación para tópicos, transdérmicos, subcutáneos, Administración intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y rectal. Las composiciones farmacéuticas se producen, por regla general, a través de procedimientos estándar, que proporcionan la mezcla de un compuesto activo con un líquido o un vehículo sólido finamente molido.

Los antagonistas conocidos de los receptores de andrógenos I-IV incluyen el fragmento 2-fluoro-N-metil-4-(4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il)-benzamida. Sorprendentemente, hemos descubierto que los nuevos antagonistas de los receptores de andrógenos que contienen el fragmento de 2-fluoro-4-(4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il)-benzamida o un fragmento de 2-fluoro-4-(4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il)-benzoico o el éster de alquilo o cicloalquilo del mismo en lugar de dicho fragmento demuestran una mayor actividad antagonista contra los receptores de andrógenos.

La materia objeto de esta invención es 2-tioxo-imidazolidina-4-onas sustituidas nuevas y sus análogos espiro expresados por la fórmula general 1,



1

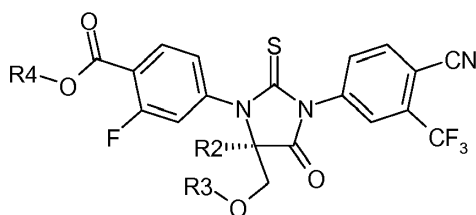
en la que

R1 es OH, NH<sub>2</sub>, o un grupo OR<sub>4</sub>;

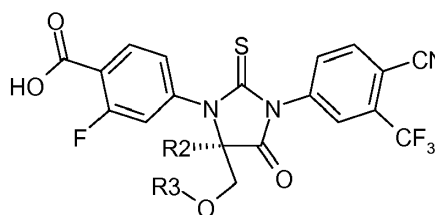
R2 y R3 juntos son un grupo CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>;

R4 es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciclopropilo.

Los compuestos preferidos son 2-tioxo-imidazolidina-4-onas sustituidas, o sus análogos espiro, expresados por la fórmula general 1.1 y 1.2,



1.1



1.2

en la que R2, R3 y R4 son como se definen anteriormente.

Los compuestos más preferidos son

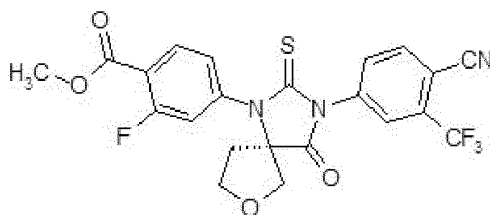
4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro[4.4]non-1-il]-2-fluoro-benzoato de metilo 1.1.2,

4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro[4.4]non-1-il]-2-fluoro-benzoato de isopropilo 1.1.3,

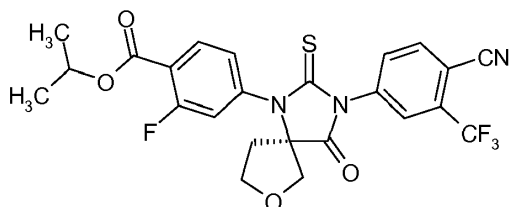
5 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro[4.4]non-1-il]-2-fluoro-benzoato de ciclopropilo 1.1.4,

ácido 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro[4.4]non-1-il]-2-fluoro-benzoico 1.2.2,

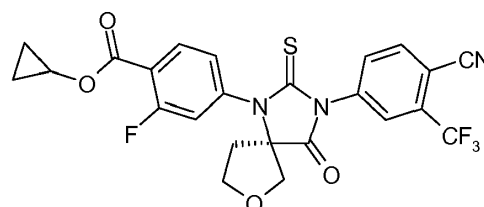
4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro[4.4]non-1-il]-2-fluoro-benzamida 1.3.2.



1.1.2

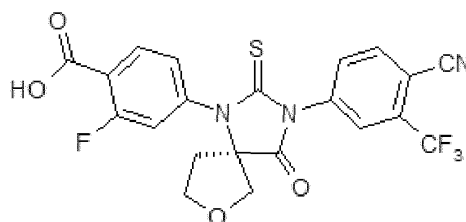


1.1.3

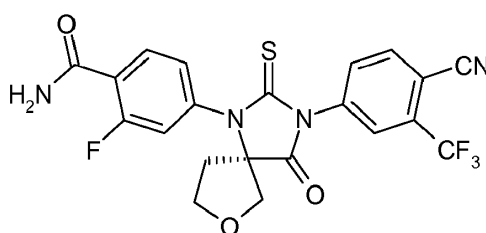


1.1.4

10



1.2.2



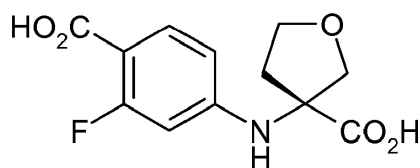
1.3.2

La materia de esta invención son compuestos seleccionados del grupo que comprende

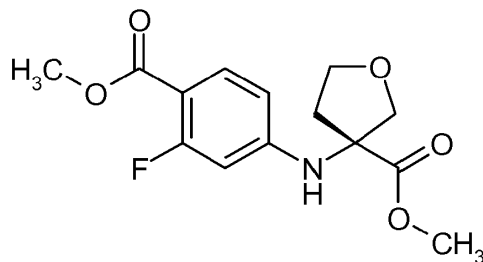
ácido (R)-3-(4-carboxi-3-fluoro-fenilamino)-tetrahidrofurano-3-carboxílico 2.2,

15 y (R)-3-(4-metoxicarbonil-3-fluoro-fenilamino)-tetrahidrofurano-3-carboxilato de metilo 2.4,

que son productos intermedios para la síntesis de compuestos expresados por la fórmula general 1.



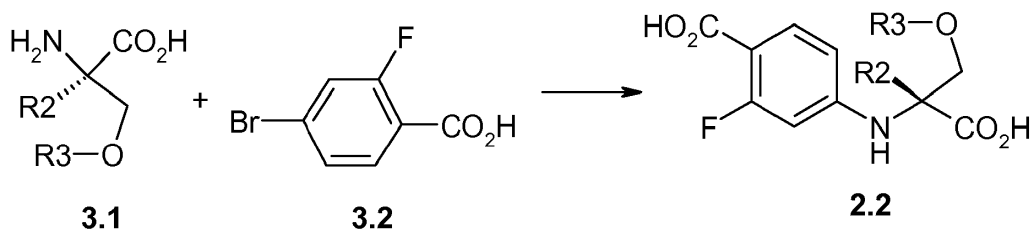
**2.2**



**2.4**

5 La materia de esta invención es un método para la producción de compuestos expresados por la fórmula general 2.2, que consiste en la reacción entre el estereoisómero (R) del aminoácido expresado por la fórmula general 3.1 y el ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico 3.2. en dimetilformamida en presencia de CuI y una base a temperaturas elevadas (Figura 1).

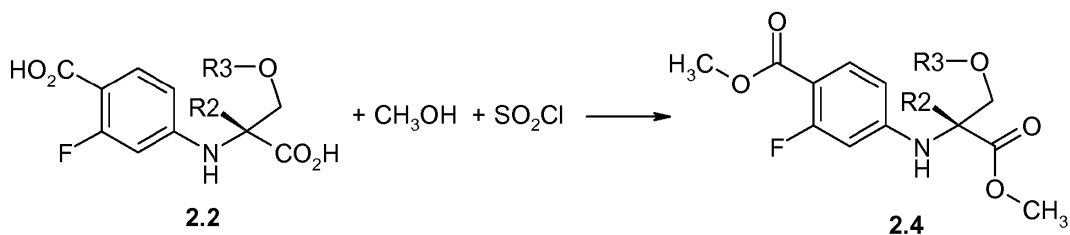
Figura 1



en la que R2 junto con R3 son un grupo CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>.

10 El objeto de esta invención es un método para la producción de compuestos expresados por la fórmula general 2.4, que consiste en la reacción entre los estereoisómeros (R) relevantes de diácidos 2.1 y 2.2 y alcohol en presencia de cloruro de tionilo (Figura 2).

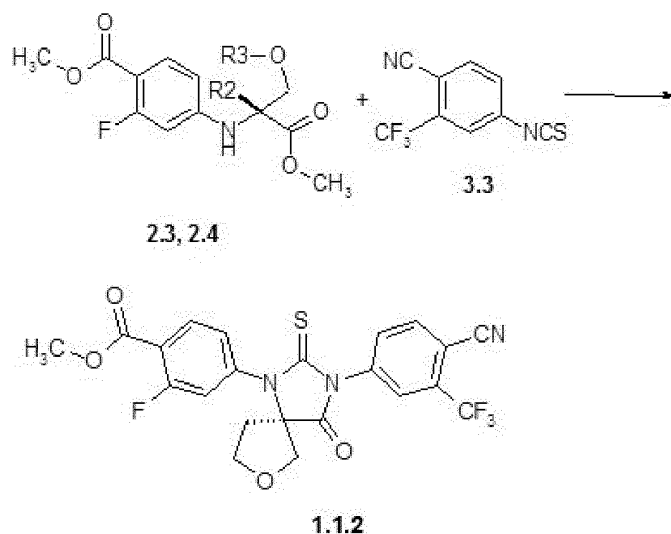
Figura 2



15 en la que R2 junto con R3 son un grupo CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>.

El objeto de esta invención es un método para la producción del compuesto expresado por la fórmula general 1.1.2, que consiste en la reacción entre los estereoisómeros (R) relevantes de los diésteres 2.4 y 4-ciano-3-trifluorometil-bencilisotiocianato 3.3 a temperaturas elevadas. (Figura 3).

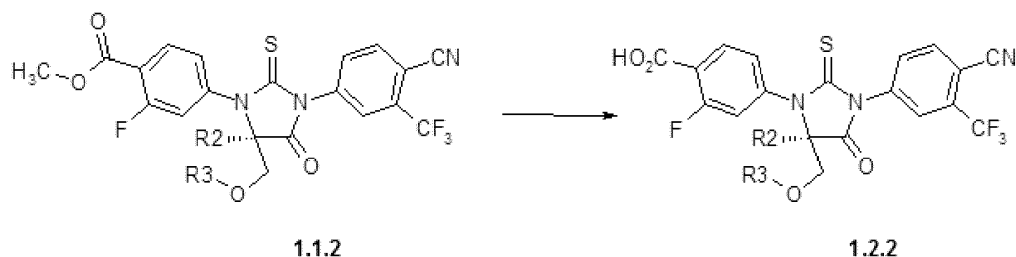
Figura 3



en la que R2 y R3 son como se definen anteriormente.

5 La materia de esta invención es un método para la producción de estereoisómeros (R) de los ácidos expresados por la fórmula 1.2.2 mediante hidrólisis alcalina de estereoisómeros (R) de ésteres expresados por la fórmula general 1.1.2 (Figura 4).

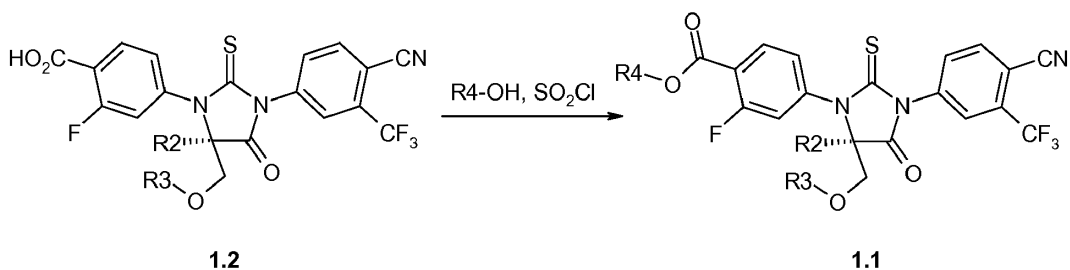
Figura 4



en la que R2 y R3 son como se definió anteriormente.

10 La materia objeto de esta invención es un método para la producción de estereoisómeros (R) de los ésteres expresados por la fórmula general 1.1, que consiste en la reacción entre los estereoisómeros (R) de los ácidos expresados por la fórmula 1.2 y alcohol R<sub>4</sub>OH y cloruro de tionilo (Figura 5).

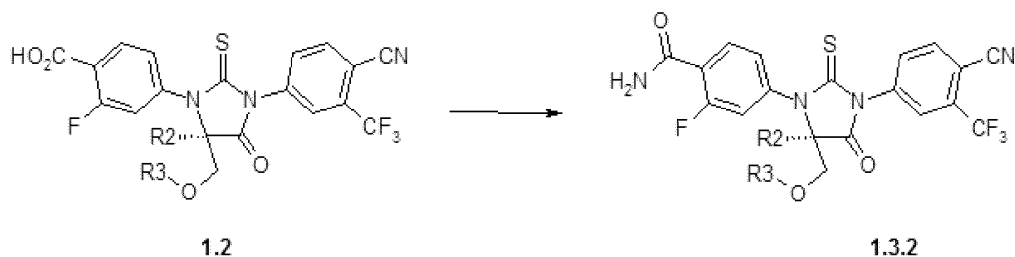
Figura 5



en la que R2, R3, y R4 son como se definió anteriormente.

15 La materia de esta invención es un método para la producción de estereoisómeros (R) de los ésteres expresados por la fórmula general 1.3.2, que consiste en la reacción entre los estereoisómeros (R) de los ácidos expresados por la fórmula general 1.2 y cloruro de amonio en la presencia de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol, y trietilamina en dimetilformamida (Figura 6).

Figura 6



en la que R2 y R3 son como se definió anteriormente.

- Los nuevos compuestos expresados por la fórmula general 1 son antagonistas de los receptores de andrógenos; además, resultaron ser más potentes que los conocidos antagonistas de los receptores de andrógenos (Tabla 1).  
 5 Como se muestra en la Tabla 1, los nuevos compuestos son más potentes que los análogos conocidos de los mismos, el más potente es el compuesto 1.1.2 con  $K_i = 5,6$  nM, que es 5,1 veces más potente que el MDV3100, 5,9 veces más potente que el ARN-509, y 3,6 veces más potente que ONC1-0013B. Cabe señalar que una mayor potencia de los fármacos permite el uso de dosis más bajas en el tratamiento del cáncer, que, en igualdad de condiciones, reduce la toxicidad y, por lo tanto, reduce los efectos secundarios.
- 10 La materia objeto de esta invención es un nuevo ingrediente activo anticancerígeno que comprende al menos un compuesto expresado por la fórmula general 1.
- La materia objeto de esta invención también es una composición farmacéutica que posee actividad anticancerosa y contiene al menos un compuesto expresado por la fórmula general 1 como un ingrediente activo.
- 15 Más preferida es una composición farmacéutica destinada al tratamiento del cáncer de próstata que contiene al menos un compuesto expresado por la fórmula general 1 como un ingrediente activo.
- Más preferida es también una composición farmacéutica destinada al tratamiento del cáncer de mama que contiene al menos un compuesto expresado por la fórmula general 1 como ingrediente activo.
- 20 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables. "Excipientes farmacéuticamente aceptables" significa diluyentes, agentes auxiliares y/o vehículos utilizados en el producto farmacéutico. Una composición farmacéutica junto con el compuesto expresado por la fórmula general 1 de esta invención puede incluir otros ingredientes activos, incluidos los que tienen actividad anticancerígena, siempre que, sin embargo, no causen efectos adversos.
- La composición farmacéutica de acuerdo con esta invención se puede mezclar con vehículos farmacéuticos convencionales si es necesario para uso clínico.
- 25 Los vehículos utilizados en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención son vehículos utilizados en la industria farmacéutica para la producción de formas generales, que incluyen los siguientes: aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, disolventes, diluyentes, estabilizantes, agentes de suspensión, agentes incoloros, sabores se utilizan en formas orales; los agentes antisépticos, solubilizantes, estabilizadores se utilizan en formas de inyección; bases, diluyentes, lubricantes, agentes antisépticos se utilizan en formas tópicas.
- 30 El objeto de esta invención es también un método para producir una composición farmacéutica.
- El objetivo mencionado se logra a través de la mezcla del ingrediente activo con una carga inerte y/o disolvente, cuya característica distintiva es el hecho de que al menos un compuesto expresado por la fórmula general 1 se usa como ingrediente activo.
- 35 La materia objeto de esta invención es también un medicamento en comprimidos, cápsulas o inyecciones que comprende un nuevo ingrediente activo o una nueva composición farmacéutica destinada a tratar el cáncer.
- Medicamentos más preferidos que comprenden nuevo ingrediente activo o nueva composición farmacéutica: los fármacos destinados a tratar el cáncer de próstata.
- El objeto de esta invención son los cócteles terapéuticos para el tratamiento de enfermedades de cáncer (incluido el cáncer de próstata), uno de cuyos componentes es el nuevo producto medicinal o la nueva composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto expresado por la fórmula general 1 como un ingrediente activo.
- 40 Un cóctel terapéutico para el tratamiento del cáncer de próstata puede incluir otros fármacos conocidos destinados a tratar enfermedades del cáncer junto con el producto medicinal de acuerdo con esta invención.
- También se divulga el método para el tratamiento de enfermedades de cáncer en humanos y animales (incluido el cáncer de próstata) que consiste en la administración del nuevo producto medicinal, la nueva composición farmacéutica o el nuevo cóctel terapéutico a un animal homeotérmico o un humano.
- 45



Los medicamentos pueden administrarse por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, abdominal o tópica). La dosificación clínica del ingrediente activo expresada por la fórmula general 1 en pacientes puede ajustarse dependiendo de la eficacia terapéutica y la biodisponibilidad de los ingredientes activos en el organismo, su tasa metabólica y tasa de eliminación, y dependiendo de la edad del paciente, el sexo y la etapa de la enfermedad, siempre esa dosis diaria para adultos suele ser de 10 ~ 500 mg, preferiblemente de 50 ~ 300 mg. En vista de esto, cuando se produce un medicamento a partir de una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención en unidades de dosificación, es necesario tener en cuenta la dosis efectiva mencionada anteriormente, siempre que cada unidad de dosificación del medicamento contenga 10 ~ 500 mg de el ingrediente activo expresado por la fórmula general 1, preferiblemente 50 ~ 500 mg. De acuerdo con las instrucciones de un médico o farmacéutico, estos medicamentos pueden tomarse varias veces durante períodos de tiempo particulares (preferiblemente de una a seis veces).

Los siguientes ejemplos describen la síntesis de compuestos expresados por la fórmula general 1 y sus ensayos. Los ejemplos proporcionados a continuación son puramente ejemplares de esta invención y no son restrictivos.

Ejemplo 1: Método general para producir ácido 4-((R)-1-carboxi-1-metil-2-metoxi-etilamino)-2-fluoro-benzoico 2.1 y ácido (R)-3-(4-carboxi-3-fluoro-fenilamino)-tetrahydrofurano-3-carboxílico 2.2. Una mezcla de estereoisómero (R) del aminoácido 3.1 (85 mmol), 15.5 g (71 mmol) ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico 3.2, 39.3 g (284 mmol)  $K_2CO_3$ , 2.02 g (10,6 mmol)  $CuI$  y se mezclan 2 g (14,3 mmoles) de 2-acetilciclohexanona en 150 ml de dimetilformamida y 35 ml de agua a 100°C durante dos días. La masa de reacción se vaporiza al vacío, el residuo se trata con agua y se acidifica con ácido clorhídrico a pH 2-3 y se vaporiza nuevamente al vacío. Se obtuvo ácido 4-((R)-1-carboxi-1-metil-2-metoxi-etilamino)-2-fluorobenzoico 2.1 (LC-MS (ESI) 272 (M+H)<sup>+</sup>) y ácido (R)-3-(4-carboxi-3-fluoro-fenilamino)-tetrahydrofuran-3-carboxílico 2.2 (LC-MS (ESI) 270 (M+H)<sup>+</sup>), que se usa en síntesis posteriores sin más purificación.

Ejemplo 2: Método general para la preparación de 4-((R)-1-metil-2-metoxi-1-metoxicarbonil-etilamino)-2-fluorobenzoato de metilo 2.3 y (R)-3-(4-metoxicarbonil-3-fluoro-fenilamino)-tetrahydrofuran-3-carboxilato de metilo 2.4. A la solución obtenida en el Ejemplo 1, 2.1 o 2.2 diácido en 150 ml de metanol, enfriada en un baño de hielo, se agregaron 13 ml (177 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo se le agregaron 200 ml de acetato de etilo y una solución de 8,95 g (107 mmol) de  $NaHCO_3$  en 100 ml de agua. Separar la capa orgánica se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyente -diclorometano. Para dar 4-((R)-1-metil-2-metoxi-1-metoxicarbonil-etilamino)-2-fluoro-benzoato de metilo con un rendimiento de 2.3 62% (LC-MS (ESI) 300 (M+H)<sup>+</sup>) o (R)-3-(4-metoxicarbonil-3-fluoro-fenilamino)-tetrahydrofuran-3-carboxilato de metilo con un rendimiento de 2.4 58%: LC-MS (ESI) 298 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,78 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, J1 = 8,8 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, J1 = 13,6 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 4,82 (brs, 1H), 4,18 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,00 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,29 (m, 1H).

Ejemplo 3: Método general para la preparación de 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro[4.4]non-1-il]-2-fluoro-benzoato de metilo 1.1.2. Una mezcla de 41 mmol de 4-((R)-1-metil-2-metoxi-1-metoxicarbonil-etilamino)-2-fluoro-benzoato de metilo 2.3 o (R)-3-(4-metoxicarbonil-3-fluoro-fenilamino)-tetrahydrofuran-3-carboxilato de metilo, 2.4, 18,7 g (82 mmol) de 4-ciano-3-trifluorometil-benzolizotiotianato 3.3, 2,9 ml de dimetilsulfóxido y 16 ml de acetato de etilo se agitó a 85°C 48 h, se agregaron 2 ml de metanol y se agitó durante otros 30 minutos a 85°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C, se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyente-diclorometano. La recristalización en metanol dio 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro [4.4] non-1-il]-2-fluoro-benzoato de metilo 1.1.2 rendimiento 34%: LC-MS (ESI) 494 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,42 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,47 (m, 1H).

Ejemplo 4: Método general para preparar ácido 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro [4.4] non-1-il]-2-fluoro-benzoico 1.2.2. A una solución de 1.1.2 (0,41 mmol) en 3 ml de metanol, se agregan 16,5 mg (0,41 mmol) de  $NaOH$  en 2 ml de agua y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas y luego se evaporó al vacío. Al residuo se añadieron 10 ml de agua y la solución resultante se acidificó con un pH 3 con ácido clorhídrico. El precipitado se separó por filtración, se lavó con el agua y se secó al vacío. 1.1.2 o ácido para rendir 92%, LC-MS (ESI) 490 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  13,53 (brs, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J1 = 11,2 Hz, J2 = 1,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J1 = 8,4 Hz, J2 = 1,2 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,53 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

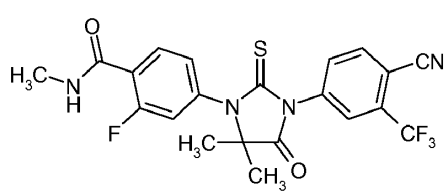
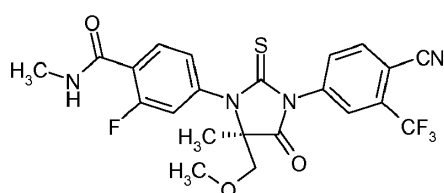
Ejemplo 5: Método general para preparar 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro [4.4] non-1-il]-2-fluoro-benzamida 1.3.2. Una mezcla de 0,37 mmol 1.2.2, 107 mg (0,55 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDAC), 75 mg (0,55 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 26 mg de (0,48 mmol) de cloruro de amonio y 52 ml (0,37 mmol) de trietilamina en 3 ml de DMF se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con carbonato de sodio acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por HPLC. El rendimiento de la amida 1.3.2 48%, LC-MS (ESI) 489 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (dd, J1 = 10,8 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dd,

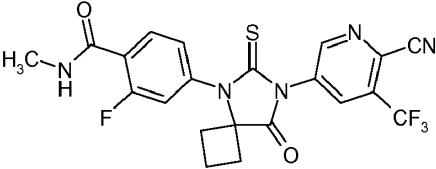
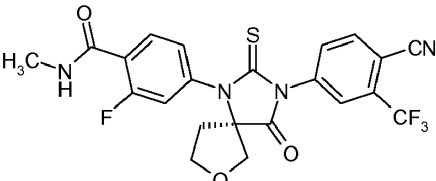
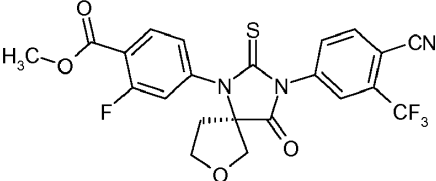
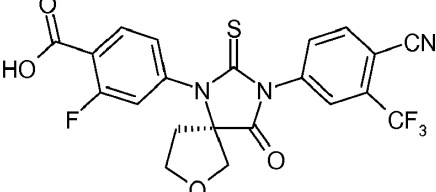
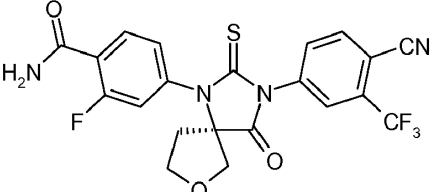
J1 = 8,0 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,58 (m, 2H).

Ejemplo 6: Método general para la preparación de benzoato de 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro [4.4]non-1-il]-2-fluoro- 1.1.2 de metilo, 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa 1,3-diaza-espiro [4.4] non-1-il]-2-fluoro-benzoato de isopropilo 1.1.3 o 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diaza-espiro [4.4]-2-fluoro-benzoato 1.1.4 non-1-ilo] de ciclopropilo. A una solución de 1.2.2, 150 ml del alcohol apropiado, enfriado en un baño de hielo, agregue 13 ml (177 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla resultante se sometió a un reflujo durante 15 horas, se enfrió y se evaporó a 20°C. Se agregaron 200 ml de acetato de etilo y una solución de 8,95 g (107 mmol) de NaHCO<sub>3</sub> en 100 ml de agua. La capa orgánica se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyente - diclorometano.1.1.2 (LC-MS (ESI): 494 (M+H)<sup>+</sup>), 1.1.3 (LC-MS (ESI) ) 522 (M+H)<sup>+</sup>) o 1.1.4 (LC-MS (ESI): 500 (M+H)<sup>+</sup>) para producir 55-62%.

Ejemplo 7: Determinación de la actividad antagonista de los nuevos compuestos de fórmula general 1 y sus análogos con respecto a los receptores de andrógenos. La capacidad de los nuevos compuestos de fórmula general 1 y sus análogos bloquean los receptores de andrógenos se determina por su eficacia para inhibir la expresión estimulada por dihidrotestosterona del antígeno prostático específico (PSA) en las células cancerosas de la próstata humana, LNCap, banco obtenida del American Tissue Culture (ATCC, USA). Estas células son sensibles a la 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT) y producen un marcador canceroso (PSA) en su presencia. Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 (Invitrogen, EE. UU.) que contenía un 10% de suero de ternera (Hyclone, EE. UU.), un 1% de mezcla de antibióticos/antifúngicos (Sigma, EE. UU.) y un 4,5% de glucosa. Antes de los experimentos, las células se lavaron y se suspendieron en el mismo medio, donde, sin embargo, el suero de ternera se reemplazó con el suero que se había tratado con carbón vegetal para eliminar rastros de hormonas. Las células se dispensaron en una placa de 96 pozos por 100  $\mu$ l (10 000 células) por pozo y se dejaron durante 4 días en una incubadora a 37°C (100% de humedad) en una atmósfera de 95% de aire/5% de CO<sub>2</sub>. Después de 4 días de incubación, las células se agregaron sucesivamente al compuesto de fórmula 1 o sus análogos en diferentes concentraciones y DHT 20 nM (concentración correspondiente al 80-90% de la estimulación máxima). Las células se dejaron reposar durante 5 días más en las mismas condiciones de incubación. Luego, se tomaron muestras de medio supracelular para analizar el contenido de PSA. El análisis se realizó de acuerdo con el protocolo recomendado por el fabricante del kit para determinar el PSA (Alpha Diagnostic International, EE. UU.). Después de humedecer los pozos en la parte inferior con anticuerpos contra el PSA, agregaron 25  $\mu$ l de muestras y luego 100  $\mu$ l de anticuerpos como anti-PSA, conjugados con peroxidasa de rábano picante. Después de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, los pozos se retiraron, los pozos se lavaron varias veces y se vertieron en los pozos, 100  $\mu$ l de un sustrato de peroxidasa cromogénica. Las placas se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente, a los pozos se agregaron 50  $\mu$ l de solución de parada y la intensidad del color que se desarrolló se midió por absorbancia a 450 nm. La intensidad de la absorción es proporcional a la concentración de PSA en la muestra. La determinación de las dependencias de concentración del bloqueo del receptor de andrógenos hizo posible determinar la IC<sub>50</sub> y la K<sub>i</sub>, que se presentan en la Tabla. 1.

Tabla 1.

		IC <sub>50</sub> , nM	K <sub>i</sub> , nM	
I		124,7	28,6	MDV3100
II		145,3	34,9	H030-0016B

		IC <sub>50</sub> , nM	K <sub>i</sub> , nM	
III		171,9	33,3	ARN-509
IV		83,5	20,1	ONC1-0013B
1.1.2		33,0	5,6	
1.2.2				
1.3.2		79,6	15,4	

5 Como se ve en la tabla. 1, los nuevos compuestos son más activos que los análogos conocidos, el más activo de ellos es el compuesto 1.1.2 con K<sub>i</sub> = 5,6 nM, que es 5,1 veces más MDV3100 activo, 5,9 veces más ARN-509 activo y 3,6 veces más activo ONC1-0013B. Tenga en cuenta que la mayor actividad de las preparaciones se puede utilizar en el tratamiento del cáncer, dosis más bajas, lo que resulta en una reducción de los efectos secundarios y la toxicidad.

Ejemplo 8. Preparación del fármaco en forma de comprimido. Se Mezclan 1600 mg de almidón, 1600 mg de lactosa molida, el talco y 400 mg de 1000 mg del compuesto 1.1.2. La composición farmacéutica resultante se presiona en la barra. La barra se trituro en gránulos y se tamizó a través de un tamiz para recoger gránulos de malla 14-16. Los gránulos obtenidos se comprimieron en comprimidos en forma adecuada, cada uno con un peso de 560 mg.

Ejemplo 9. Preparación de medicamento en forma de cápsulas. 1.1.2 Compuestos íntimamente mezclados con polvo de lactosa en una proporción de 2:1. La composición farmacéutica resultante se envasa en cápsulas de gelatina de 300 mg de tamaño adecuado.

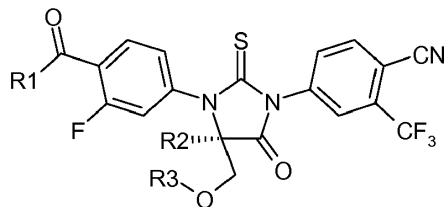
5 Ejemplo 10. Preparación de medicamento en forma de composiciones para inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Se agregaron 500 mg del compuesto 1.1.2 con 300 mg de clorobutanol, 2 ml de propilenglicol y 100 ml de agua inyectable. La solución resultante se filtró y se colocó en ampollas de 1 ml que se sellaron.

Aplicabilidad industrial

La invención puede usarse en medicina humana y veterinaria.

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos que son estereoisómeros (R) de 2-tioxi-imidazolidina-4-onas sustituidas expresados por la fórmula general 1,



1

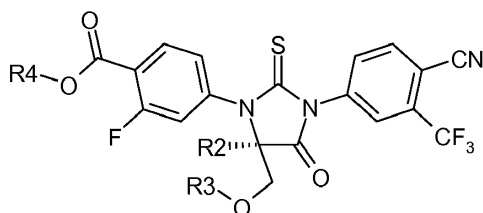
5 en la que:

R1 es OH, NH<sub>2</sub>, o un grupo OR<sub>4</sub>;

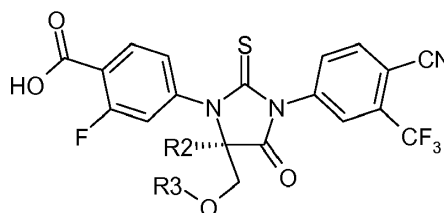
R2 y R3 juntos son un grupo CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>;

R4 es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciclopropilo.

10 2. Los compuestos de la reivindicación 1, que son estereoisómeros (R) de 2-tioxi-imidazolidina-4-onas sustituidas de fórmula general 1.1 o 1.2,



1.1



1.2

en las que R2, R3, y R4 son como se definió anteriormente.

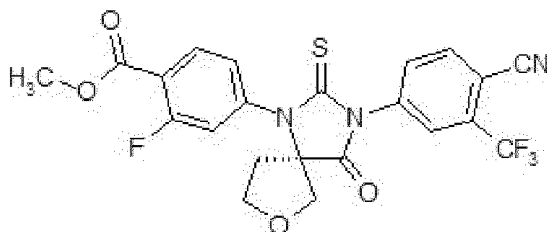
3. Los compuestos de la reivindicación 1, que son 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxi-7-oxa-1,3-diaza-espiro[4.4]non-1-il]-2-fluorobenzoato de metilo 1.1.2,

15 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxi-7-oxa-1,3-diaza-espiro[4.4]non-1-il]-2-fluoro-benzoato de isopropilo 1.1.3,

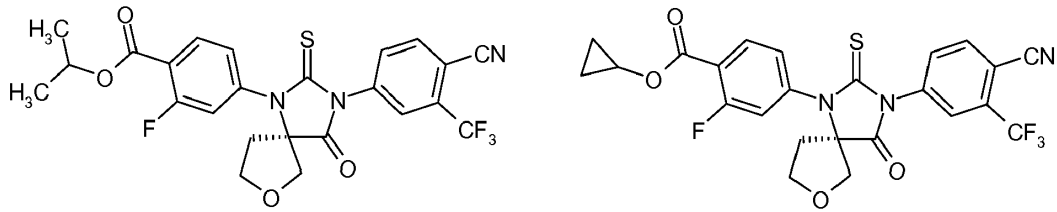
4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxi-7-oxa-1,3-diaza espiro[4.4]non-1-il]-2-fluoro-benzoato de ciclopropilo 1.1.4,

ácido 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxi-7-oxa-1,3-diaza-espiro[4.4]non-1-il]-2-fluoro-benzoico 1.2.2,

20 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-oxo-2-tioxi-7-oxa-1,3-diaza-espiro[4.4]non-1-il]-2-fluoro-benzamida 1.3.2

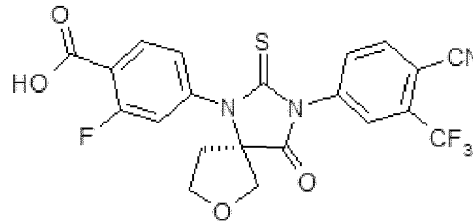


1.1.2

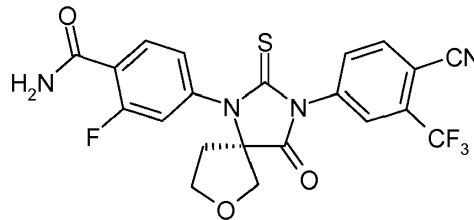


1.1.3

1.1.4



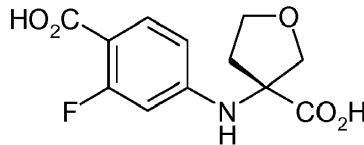
1.2.2



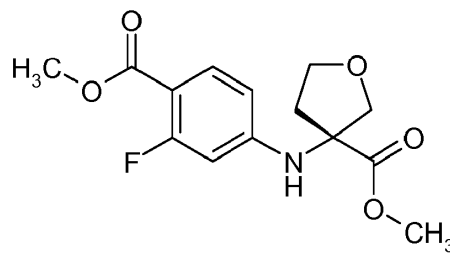
1.3.2

4. Ácido (R)-3-(4-carboxi-3-fluoro-fenilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxílico 2.2,

5 o (R)-3-(4-metoxicarbonil-3-fluoro-fenilamino)-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo 2.4



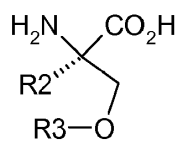
2.2



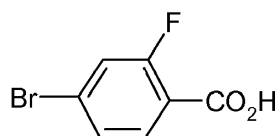
2.4

5. Un método para producir compuestos expresados por la fórmula general 2.2, como se define en la reivindicación 4, que consiste en la reacción entre los estereoisómeros (R) del aminoácido expresado por la fórmula general 3.1 y ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico 3.2 en dimetilformamida en presencia de CuI y una base,

10



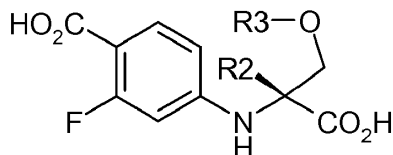
3.1



3.2

en la que R2 junto con R3 son un grupo CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>.

6. Un método para producir compuestos expresados por la fórmula general 2.4, como se define en la reivindicación 4, que consiste en la reacción entre los estereoisómeros (R) del diácido relevante 2.2 y el alcohol en presencia de cloruro de tionilo.

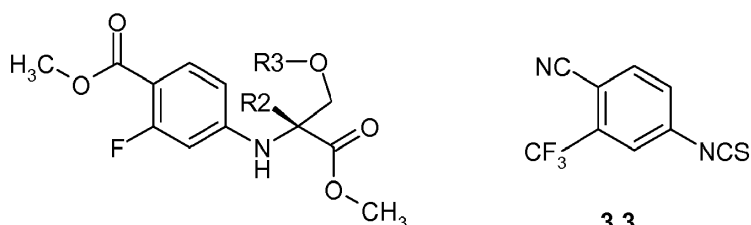


2.2

5

en la que R2 junto con R3 son un grupo CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>.

7. Un método para producir compuestos expresados por la fórmula general 1.1.2, como se define en la reivindicación 3, que consiste en la reacción entre estereoisómeros (R) del diéster relevante 2.4 y 4-ciano-3-trifluorometil-bencil isotiocianato 3.3 a temperaturas elevadas,



2.4

3.3

10

en la que R2 junto con R3 son como se definió anteriormente.

8. Un método para producir ácidos expresados por la fórmula 1.2.2, como se define en la reivindicación 3, a través de la hidrólisis alcalina de los estereoisómeros (R) de los ésteres expresados por la fórmula general 1.1.2, como se define en la reivindicación 3.

9. Un método para producir ésteres expresados por la fórmula general 1.1, como se define en la reivindicación 2, que consiste en la reacción entre los ácidos expresados por la fórmula 1.2, como se define en la reivindicación 2, y alcohol y cloruro de tionilo.

10. Un método para producir las amidas 1.3.2, como se define en la reivindicación 3, que consiste en la reacción entre los ácidos expresados por la fórmula general 1.2, como se define en la reivindicación 2, y el cloruro de amonio en presencia de N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol y trietilamina en dimetilformamida.

11. El compuesto expresado por la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene propiedades de un antagonista del receptor de andrógenos, como ingrediente activo para la producción de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad del cáncer.

12. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del cáncer que tiene propiedades de un antagonista del receptor de andrógenos y contiene una cantidad eficaz del compuesto expresado por la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1 y una carga inerte o disolvente.

13. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 12 en comprimidos, cápsulas, inyecciones.

14. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 12, en donde el cáncer es un cáncer de próstata.

15. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 12, en donde el cáncer es un cáncer de mama.

16. Un método para producir la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 a través de la mezcla del compuesto expresado por la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1 con una carga inerte y/o disolvente.