

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 353**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2013 PCT/CN2013/091092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15100613**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2013 E 13900760 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 3089975**

54 Título: **Nuevos derivados de imidazolidino-2,4-diona**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AUVIN, SERGE;
LANCO, CHRISTOPHE;
CHAO, QI y
GU, KAICHUN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 686 353 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

Nuevos derivados de imidazolidino-2,4-diona

Campo de la invención

5 Un objeto de la presente solicitud consiste en derivados novedosos de imidazolidino-2,4-diona. Estos productos tienen una actividad antiproliferativa. Son particularmente útiles para tratar los estados patológicos y las enfermedades relacionadas con una proliferación celular anormal tales como el cáncer. La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos productos y a su uso para la preparación de un medicamento.

Estado de la técnica

10 Hoy en día, el cáncer todavía constituye una de las principales causas de muerte a pesar de que existen numerosas moléculas en el mercado.

Por lo tanto, es necesario identificar moléculas novedosas más potentes que permitan una mejor respuesta antitumoral, específicamente mediante una buena actividad inhibitoria sobre la proliferación de colonias de células tumorales.

15 Tales moléculas son, por lo tanto, particularmente útiles para el tratamiento de los estados patológicos relacionados con una proliferación celular anormal. Por lo tanto, se pueden utilizar para el tratamiento de tumores o cánceres, por ejemplo, los de esófago, estómago, intestino, recto, cavidad oral, faringe, laringe, pulmón, colon, mama, cuello uterino, endometrio del cuerpo uterino, ovarios, próstata, testículos, vejiga, riñones, hígado, páncreas, huesos, tejidos conectivos, piel tales como melanomas, ojos, cerebro y sistema nervioso central, así como el cáncer de la glándula tiroides, leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mielomas múltiples y otros cánceres.

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

25 El uso de los antiandrógenos en el cáncer de próstata se basa en su propiedad de entrar en competencia con los agonistas naturales de los receptores de andrógenos. Sin embargo, la eficacia de estos antiandrógenos parece ser limitada a lo largo del tiempo, eludiendo los pacientes el tratamiento rápidamente. Se han desarrollado varias hipótesis con respecto a este fallo que muestran una actividad agonística en lugar de una actividad antagónica de estas moléculas (Veldscholte J, Berrevoets CA, Brinkmann AO, Grootegoed JA, Mulder E. Biochemistry 3 de marzo de 1992; 31(8):2393-9). Por ejemplo, la nilutamida es capaz de estimular el crecimiento de células de cáncer de próstata humano en cultivo. Además de estas indicaciones experimentales, los datos clínicos también respaldan este papel perjudicial de los antiandrógenos (Akimoto S.; Antiandrogen withdrawal syndrome Nippon Rinsho. agosto 1998; 56(8): 2135-9. Paul R, Breul J. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance Drug Saf. noviembre 2000; 23(5):381-90). La resistencia a las terapias antiandrogénicas también se puede producir a través de la expresión anormalmente alta de los receptores de andrógenos, que luego se vuelve altamente sensible a los niveles bajos de andrógenos. Otra forma en la que las células de cáncer de próstata se vuelven resistentes es a través de la aparición de mutaciones en los receptores de andrógenos que se vuelven sensibles a otros tipos de esteroides distintos de los andrógenos, o deleciones de parte de los receptores de andrógenos, que después se activan constitutivamente.

30 En el documento WO2010/119194 el autor de la solicitud ha identificado compuestos que muestran una actividad antiproliferativa para el tumor prostático que no muestra actividad agonística a concentraciones en las que la nilutamida se comporta como un agonista. Esta diferencia en el comportamiento de estos compuestos con respecto a la proliferación en comparación con la de la nilutamida está respaldada por su capacidad para inducir la desaparición de los receptores de andrógenos en su forma de proteína. La nilutamida no tiene efecto en este nivel de receptores. Las propiedades de estas moléculas permiten un mejor manejo del cáncer de próstata, evitando el fracaso de los actuales antiandrógenos.

45 Sin embargo, estas moléculas tienen una escasa solubilidad en agua, lo que las hace difíciles de formular como un medicamento eficaz. De hecho, en estudios farmacocinéticos en animales, la exposición al plasma no aumentó con la dosis debido a la solubilidad limitada en las formulaciones.

50 Por lo tanto, existe la necesidad de identificar compuestos que muestren una buena actividad antiproliferativa para el tumor prostático, sin elusión del tratamiento y que también se puedan formular fácilmente, al tener una mejor solubilidad en agua.

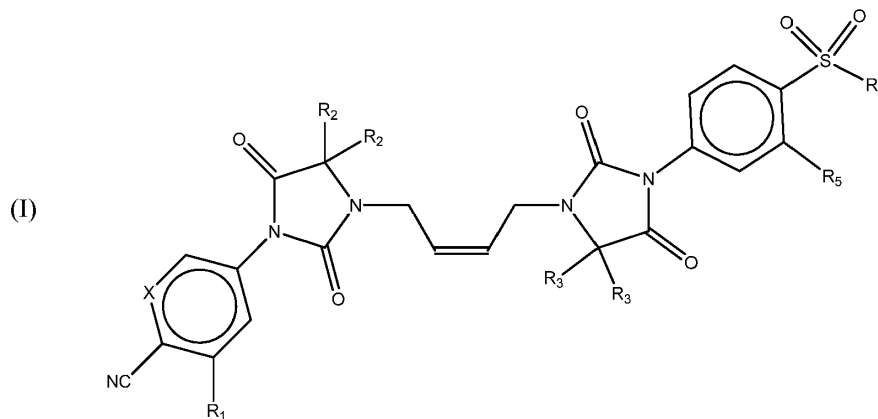
El autor de la solicitud ha identificado nuevos compuestos que muestran una actividad antiproliferativa para el tumor prostático sin elusión del tratamiento que sorprendentemente muestra una buena solubilidad en agua.

Las propiedades de estas nuevas moléculas deben permitir formular fácilmente los compuestos en formulaciones farmacéuticamente aceptables a la vez que se mantiene el mismo perfil biológico.

Además, los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para tratar patologías relacionadas con la presencia de receptores de andrógenos tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, prostamegalia, acné, alopecia androgénica, hirsutismo, etc.

Compendio de la invención

5 Un objeto de la invención consiste, por lo tanto, en los compuestos de fórmula general (I)



en donde:

R¹ es un grupo -CF₃ o un átomo de halógeno;

R² es un grupo alquilo C₁-C₆ o los dos R² forman juntos un grupo cicloalquilo C₃-C₆;

10 X es CH o N;

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o los dos R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₃-C₆;

R⁴ es un grupo alquilo C₁-C₆;

R⁵ es un grupo -CF₃ o un átomo de halógeno;

o una sal del mismo

15 Preferiblemente, R² representa un grupo alquilo C₁-C₆. Más preferiblemente, R² es un grupo metilo.

Alternativamente, los dos R² forman juntos un grupo cicloalquilo C₃-C₆.

Preferiblemente, R³ es un grupo alquilo C₁-C₆. Más preferiblemente, R³ es un grupo metilo

Alternativamente, los dos R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₃-C₆.

20 Preferiblemente, R⁴ es un grupo alquilo C₁-C₃. Más preferiblemente, R⁴ es un grupo metilo. Alternativamente, R⁴ es un grupo etilo.

Preferiblemente, R⁵ es un grupo -CF₃.

Preferiblemente, R¹ es un grupo -CF₃.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula I se selecciona entre

25 (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-5-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il) but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo; o

(Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo,

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula I es (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objeto de la invención es un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente, como medicamento.

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, combinado con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 Otro objeto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, para la preparación de un medicamento destinado a tratar cánceres.

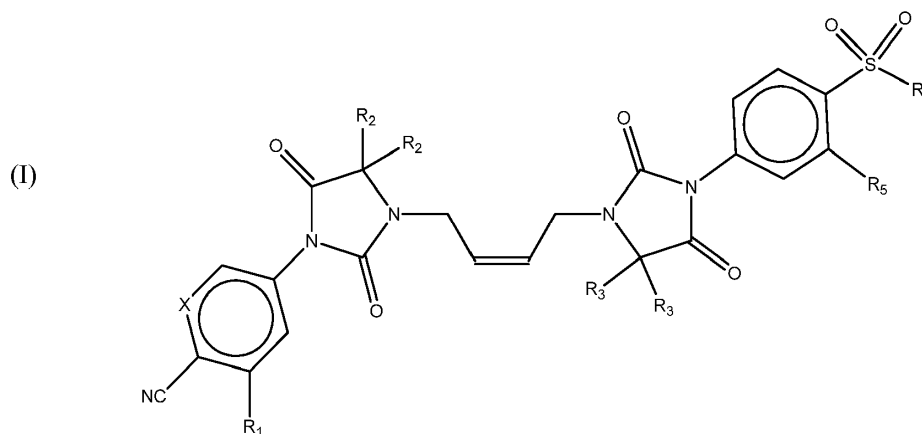
Preferiblemente, el medicamento está destinado a tratar un cáncer dependiente de hormonas.

Más preferiblemente, el medicamento está destinado a tratar un cáncer que expresa receptores de andrógenos.

10 Más preferiblemente, el medicamento está destinado a tratar un cáncer de mama o próstata, preferiblemente un cáncer de próstata.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

Por lo tanto, un objeto de la invención son los compuestos de fórmula general (I)



en donde:

15 R^1 es un grupo $-CF_3$ o un átomo de halógeno;

R^2 es un grupo alquilo C_1-C_6 o los dos R^2 forman juntos un grupo cicloalquilo C_3-C_6 ;

X es CH o N;

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o los dos R^3 forman juntos un grupo cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^4 es un grupo alquilo C_1-C_6 ;

20 R^5 es un grupo $-CF_3$ o un átomo de halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por sal farmacéuticamente aceptable, se quiere significar en particular sales de adición de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato o ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato y estearato. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención, cuando se pueden utilizar, las sales formadas a partir de bases tales como hidróxido de sodio o potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

En las definiciones indicadas anteriormente, la expresión halógeno representa el radical fluoro, cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro, fluoro o bromo. Más preferiblemente halógeno representa el radical cloro.

30 A menos que se especifique lo contrario, el término alquilo dentro del significado de la presente invención representa un radical alquilo lineal o ramificado que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono, tales como los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo o amilo, isopentilo, neopentilo, hexilo o isohexilo. El radical alquilo es un radical alquilo C_1-C_6 , es decir, que representa un radical alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente, o preferiblemente un radical alquilo C_1-C_4 que representa un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, propilo,

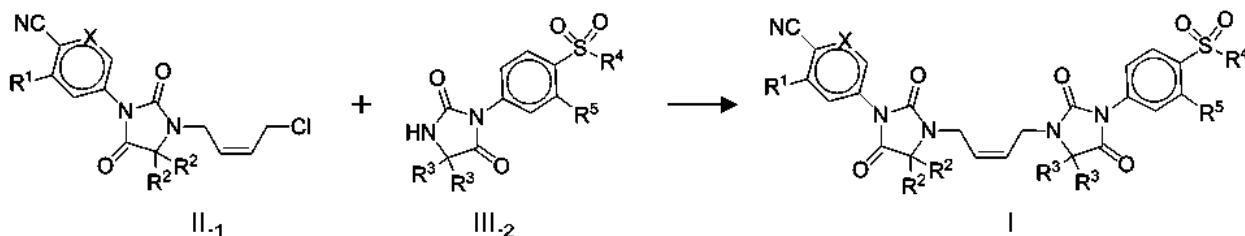
isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Muy preferentemente, el radical alquilo es el radical metilo.

Por cicloalquilo, a menos que se especifique lo contrario, se quiere significar un radical de carbono cíclico saturado que comprende de 3 a 6 miembros tales como ciclopropilo o ciclobutilo.

Descripción detallada de los procedimientos de preparación

5 A) Preparación de compuestos de fórmula general I:

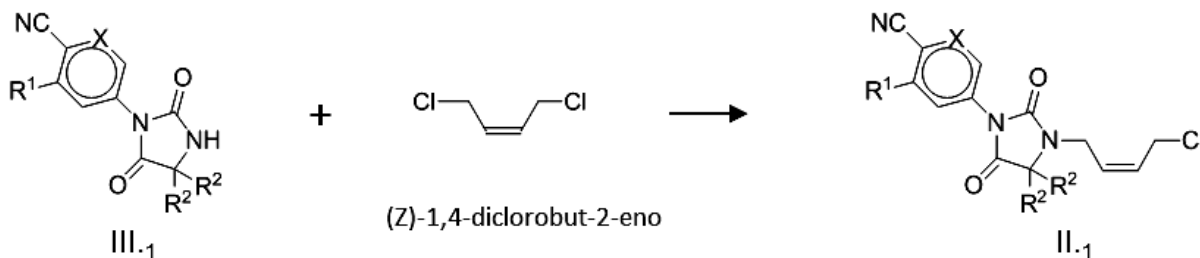
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se muestra en el esquema A, a continuación. Los compuestos de fórmula I en los que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X se definen como antes, se pueden preparar por N-alquilación de un compuesto de fórmula general III.₂ en el que R³, R⁴ y R⁵ se definen como antes para un compuesto de fórmula general II.₁ en el que R¹, R² y X se definen como antes. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 0 y 80°C, preferiblemente entre 15 y 35°C. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base mineral u orgánica. Una base mineral conveniente puede ser, por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o KH. Una base orgánica conveniente puede ser, por ejemplo, una amina terciaria tal como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.



Esquema A

B) Preparación de los compuestos intermedios de fórmula general II.₁:

Los compuestos de fórmula general II.₁ se pueden preparar como se muestra en el esquema B, a continuación. Los compuestos de fórmula general II.₁ en la que R¹, R² y X se definen como antes se pueden preparar por N-alquilación de un compuesto de fórmula general III.₁ en el que R¹, R² y X se definen como antes con un exceso de (Z)-1,4-diclorobut-2-eno. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 0 y 80°C, preferiblemente entre 15 y 35°C. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base mineral u orgánica. Una base mineral conveniente puede ser, por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o KH. Una base orgánica conveniente puede ser, por ejemplo, una amina terciaria como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.



Esquema B

30 C) Preparación de los compuestos intermedios de fórmula general III.₁:

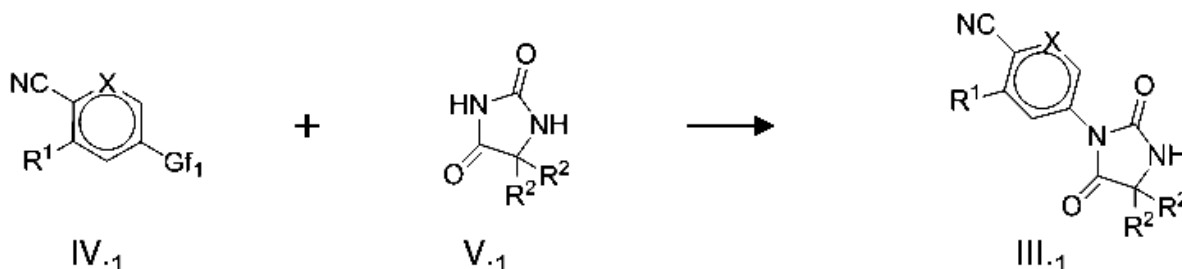
C.1) Preparación de compuestos de fórmula general III.₁ en donde X es CH

Los Compuestos de fórmula III.₁ se pueden preparar como se describe en el esquema C.1 a continuación de acuerdo con los apartados i) o ii).

35 i) Los compuestos de fórmula general III.₁ en los que R¹ y R² se definen como antes y X es CH, se pueden preparar por reacción de una hidantoína de fórmula general V.₁ en la que R² se define como antes y un compuesto de fórmula general IV.₁ en el que R¹ se define como antes, X es CH y Gf₁ es un átomo de yodo o

bromo. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 80 y 150°C en un disolvente aprótico polar, por ejemplo dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un derivado de cobre, por ejemplo óxido de cobre; o

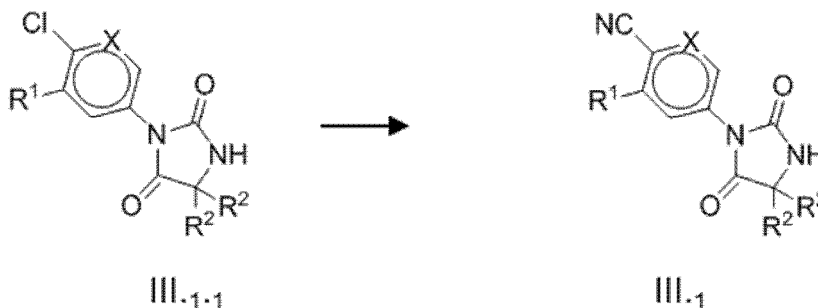
5 ii) Los compuestos de la fórmula general III.1 en los que R¹ y R² se definen como antes y X es CH, se pueden preparar por reacción de una hidantoína de fórmula general V.1 en la que R² se define como antes y un compuesto de fórmula general IV.1 en el que R¹ se define como antes, X es CH y Gf₁ es un átomo de flúor. La reacción se puede realizar en un disolvente aprótico como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base mineral u orgánica. Una base mineral conveniente es, por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o KH. Una base orgánica conveniente puede ser, por ejemplo, una amina terciaria como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.



Esquema C.1

C.2) Preparación de compuestos de fórmula general III.1 en donde X es N

15 Los compuestos descritos en la fórmula general III.1 se pueden preparar como se muestra en el esquema C.2, a continuación. Los compuestos de fórmula general III.1 en los que R¹, R² se definen como antes y X es N se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula general III.1.1 en el que R¹, R² se definen como antes y X es N con una sal de cianuro tal como, por ejemplo, Zn(CN)₂. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 80 y 150°C en un disolvente aprótico polar como, por ejemplo, dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un derivado de complejo de paladio como, por ejemplo, Pd₂(dba)₃.

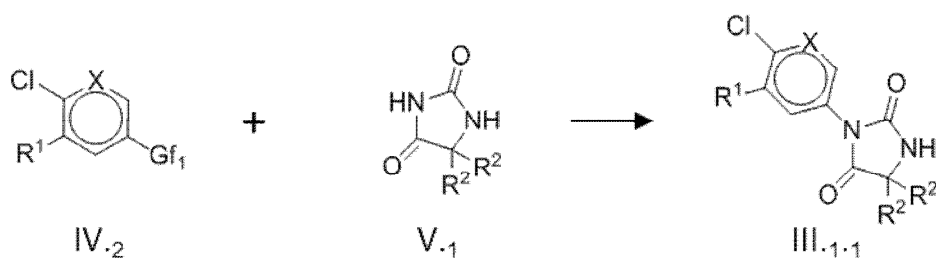


20

Esquema C.2

C.2.a) Preparación de compuestos de fórmula general III.1.1:

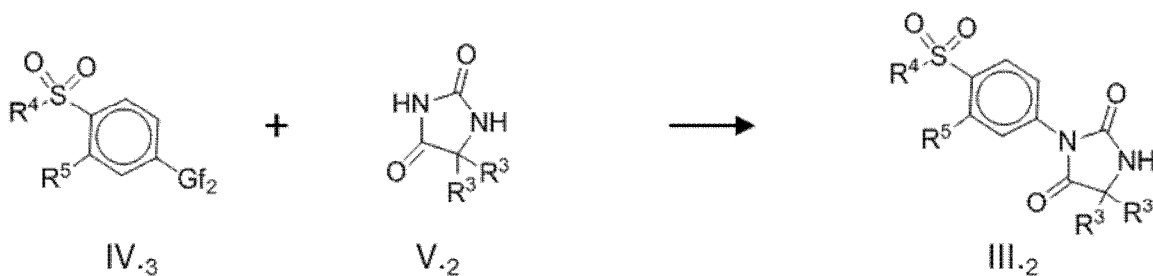
25 Los compuestos de fórmula general III.1.1 se pueden preparar como se muestra en el esquema C.2.a., a continuación. Los compuestos de fórmula general III.1.1 en los que R¹ es CF₃, X es N y R² se define como antes, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula general IV.2 en el que R¹ es CF₃, X es NH y Gf₁ es un átomo de yodo o bromo y una hidantoína de fórmula general V.1 en la que R² se define como antes. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 80 y 150°C en un disolvente aprótico polar, por ejemplo dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un derivado de cobre, por ejemplo, óxido de cobre.

**Esquema C.2.a**

C.3) Preparación de compuestos de fórmula general III.₂:

Los compuestos de fórmula general III.₂ se pueden preparar como se muestra en el esquema C.3, a continuación.

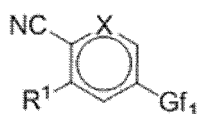
- 5 Los compuestos de fórmula general III.₂ en los que R³, R⁴ y R⁵ se definen como antes, se pueden preparar por reacción de una hidantoína de fórmula general V.₂ en la que R³ se define como antes y un compuesto de fórmula general IV.₃ en el que R⁴ y R⁵ se definen como antes y Gf₂ es un átomo de yodo o bromo. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 80 y 150°C en un disolvente aprótico polar tal como, por ejemplo, dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un derivado de cobre tal como, por ejemplo, óxido de cobre.
- 10

**Esquema C.3**

D) Preparación de compuestos de fórmula general IV.₁, IV.₂ y IV.₃:

D.1) Preparación de compuestos de fórmula general IV.₁:

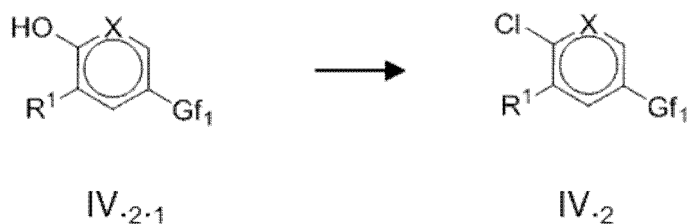
- 15 Los compuestos de la fórmula general IV.₁ en los que X es CH están disponibles comercialmente, tales como, por ejemplo, 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo.



D.2) Preparación de compuestos de fórmula general IV.₂:

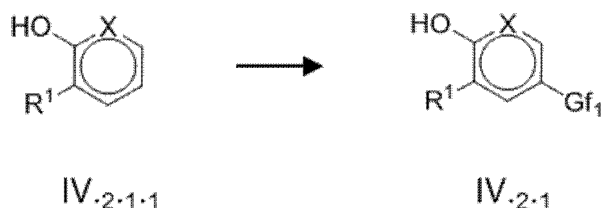
Los compuestos de fórmula general IV.₂ se pueden preparar como se muestra en el esquema D.2, a continuación.

- 20 Los compuestos de fórmula general IV.₂ en los que R¹ es CF₃, X es N y Gf₁ es un átomo de yodo se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula general IV._{2.1} en el que R¹ es CF₃, X es N y Gf₁ es un átomo de yodo con un agente de cloración como por ejemplo POCl₃. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 100 y 150°C.

**Esquema D.2**

D.2.1) Preparación de compuestos de fórmula general IV.2.1:

5 Los compuestos de fórmula general IV.2.1 se pueden preparar como se describe en el esquema D.2.1, a continuación. Los compuestos de fórmula general IV.2.1 en los que R¹ es CF₃, X es N y Gf₁ es un átomo de yodo se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula general IV.2.1.1 en el que R¹ es CF₃ y X es N con un agente de yodación tal como, por ejemplo, N-yodosuccinimida. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar, por ejemplo, dimetilformamida o acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 50 y 100°C.

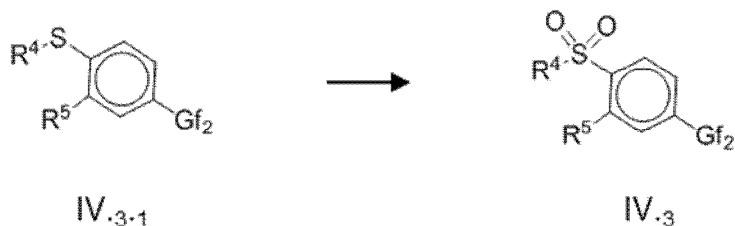


10

Esquema D.2.1

D.3) Preparación de compuestos de fórmula general IV.3:

15 Los compuestos descritos en la fórmula general IV.3 se pueden preparar como se muestra en el esquema D.3, a continuación. Los compuestos de la fórmula general IV.3 en los que R⁴ y R⁵ se definen como antes y Gf₂ es un átomo de yodo se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula general IV.3.1 en el que R⁴ y R⁵ se definen como antes y Gf₂ es un átomo de yodo con un agente oxidante tal como, por ejemplo, oxona. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 50 y 100°C en un disolvente prótico tal como, por ejemplo, metanol o agua.

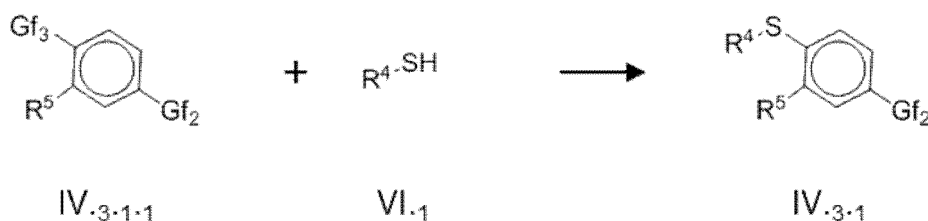


20

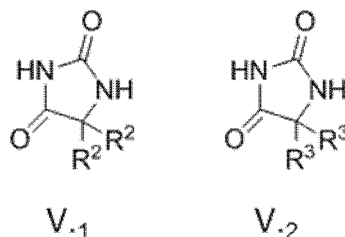
Esquema D.3

D.3.1) Preparación de compuestos de fórmula general IV.3.1:

25 Los compuestos de fórmula general IV.3.1 se pueden preparar como se describe en el esquema D.3.1, a continuación. Compuestos de fórmula general IV.3.1 en los que R⁴ y R⁵ se definen como antes y Gf₂ es un átomo de yodo se pueden preparar por tratamiento de un compuesto de fórmula general IV.3.1.1 en el que R⁵ se define como antes, Gf₂ es un átomo de yodo y Gf₃ es un grupo eliminable tal como, por ejemplo, un átomo de flúor, con un compuesto de fórmula general VI.1 en el que R⁴ se define como antes. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente prótico polar tal como, por ejemplo, dimetilformamida o acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre 20 y 100°C.

**Esquema D.3.1**

E) Preparación de compuestos de fórmula general V.1 o V.2



- 5 Las hidantoínas no disponibles comercialmente de la fórmula general V.1 o V.2 en las que R² y R³ se definen como antes se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en J. Med. Chem. 1984, 27 (12), 1663-8.

Un objeto de la presente solicitud es también el uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades proliferativas, preferentemente cánceres, muy preferentemente cánceres dependientes de hormonas o cánceres que expresan receptores de andrógenos, o cánceres de próstata y mama y, muy preferentemente, cáncer de próstata.

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

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

Todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente texto tienen el significado conocido por un experto en la técnica.

Parte experimental

- 25 Siguiendo las definiciones de las variables R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con los diferentes métodos descritos anteriormente.

Los análisis de RMN de los Ejemplos 1 a 3 se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker-Avance II de 400 MHz.

Los ejemplos se presentan con el fin de ilustrar los procedimientos anteriores y en ningún caso deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

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

Ejemplo 1: (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Etapas A. 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

- 35 A una mezcla de 4-yodo-2-(trifluorometil) benzonitrilo (51 g, 171,7 mmoles) y Cu₂O (24,5 g, 172 mmoles) en DMF (500 mL) se le añadió 5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (33 g, 255 mmoles). La mezcla se calentó a 150°C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El

producto filtrado se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 50 mL. El residuo se vertió en agua con hielo (800 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de amoníaco acuoso al 28% (60 mL) y la suspensión de color azul resultante se agitó durante 0,5 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con THF (50 mL) para proporcionar 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco pálido (50 g, 98%). LCMS (ESI) m/z : 298 [M + H]⁺.

Etapa B. (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una mezcla de 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (50 g, 168,4 mmoles) y Cs₂CO₃ (110 g, 336,7 mmoles) en acetonitrilo (500 mL) a 25°C se le añadió gota a gota una solución de (Z)-1,4-diclorobut-2-eno (104 g, 842 mmoles) en acetonitrilo (200 mL) y se calentó a 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con CH₃CN (50 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando EtOAc/éter de petróleo (1:10) como disolvente de elución para proporcionar (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (39 g, 60%). LCMS (ESI) m/z : 386 [M + H]⁺.

Etapa C. (4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(metil)sulfano

Una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (5,81 g, 23,9 mmoles) y metano-tiolato de sodio (solución acuosa al 25%, 9,7 mL, 31,1 mmoles) en DMF (20 mL) se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (120 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(metil)- sulfano en forma de un aceite de color amarillo (6,09 g, 94%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D. 4-bromo-1-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)benceno

Una mezcla de (4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(metil)sulfano (5 g, 18,4 mmoles) y oxona (33,7 g, 55,2 mmoles) en MeOH/agua (50 mL/50 mL) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo:EtOAc (3:2) como disolvente de elución para proporcionar 4-bromo-1-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)-benceno en forma de un sólido de color blanco (4,35 g, 78%), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : 303,0 [M + H]⁺.

Etapa E. 5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidino-2,4-diona

Una mezcla de 4-bromo-1-(metilsulfonyl)-2-(trifluorometil)benceno (3,03 g, 10 mmoles), 5,5-dimetilimidazolidino-2,4-diona (1,41 g, 11 mmoles) y Cu₂O (1,76 g, 12,3 mmoles) en DMF (8 mL) se calentó a 145°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El producto filtrado se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidino-2,4-diona en forma de un sólido de color blanco pálido (2,92 g, 83%), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : 351,1 [M + H]⁺.

Etapa F. (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó a reflujo una suspensión de 5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidino-2,4-diona (7,3 g, 20,8 mmoles), (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (8 g, 20,8 mmoles), K₂CO₃ (2,9 g, 20,8 g) y acetonitrilo (80 mL) durante 10 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró, el producto precipitado se lavó con acetonitrilo (10 mL) y los productos filtrados combinados se concentraron a vacío. Al residuo, se le añadieron agua (150 mL) y acetato de etilo (150 mL). Después de la decantación, la capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con diclorometano/acetato de etilo 95/5 para proporcionar (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco pálido (10,6 g, 73%).

RMN-H¹ (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 9,0 y 1,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,5 y 1,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,63-5,69 (m, 2H), 4,24 (t, J = 4,0 Hz, 4 H), 3,20 (s, 3 H), 1,59 (s, 6 H), 1,58 (s, 6 H); LCMS (ESI) m/z : 700,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 2: (Z)-5-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo

Etapa A. 5-yodo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol

Una mezcla de 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (3,0 g, 18,5 mmoles) y N-yodosuccinimida (4,2 g, 18,5 mmoles) en acetonitrilo (25 mL) y DMF (25 mL) se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (70 mL x 2).

- 5 Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (120 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-yodo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol en forma de un sólido de color amarillo (4,0 g, 74%). RMN- H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 13,37 (s ancho, 1H), 7,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); LCMS (ESI) m/z : 290 [M + H] $^+$.

Etapa B. 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina

- 10 Una suspensión de 5-yodo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (3,0 g, 10,4 mmoles) en $POCl_3$ (8 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo (50 g). La capa acuosa resultante se neutralizó con Na_2CO_3 y se extrajo con acetato de etilo (70 mL x 2). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo:EtOAc (100:1~ 4:1) como disolvente de elución para proporcionar 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 63%). RMN- H^1 (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).
- 15

Etapa C. 3-(6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

- 20 A una mezcla de 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina (1,4 g, 4,5 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadieron 5,5-dimetilimidazolidino-2,4-diona (637 mg, 5,0 mmoles) y Cu_2O (1,6 g, 11,4 mmoles) y se calentaron a 150°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El producto filtrado se vertió en agua (70 mL), se añadió una solución acuosa de amoníaco al 28% (6 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (70 mL x 2). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo:EtOAc (10:1 ~ 1:1) como disolvente de elución para proporcionar 3-(6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetilimidazolidino-2,4-diona en forma de un sólido de color blanco (955 mg, 68%). LCMS (ESI) m/z : 308 [M + H] $^+$.
- 25

Etapa D. 5-(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo

- 30 A una solución de 3-(6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetilimidazolidino-2,4-diona (950 mg, 3,1 mmoles) en DMF (15 mL) se le añadió $Zn(CN)_2$ (434 mg, 3,7 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (283 mg, 0,31 mmoles) y dppf (343 mg, 0,62 mmoles). La mezcla, en atmósfera de N_2 , se calentó a 140°C durante la noche. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se filtró y el producto filtrado se extrajo con acetato de etilo (70 mL x 2). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo:EtOAc (4:1 ~ 1:1) como disolvente de elución para proporcionar 5-(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo en forma de un sólido de color pardo (910 mg, 99%). LCMS (ESI) m/z : 299 [M + H] $^+$.
- 35

Etapa E. (Z)-5-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo

- 40 A una mezcla de 5-(4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,1 g, 3,65 mmoles) y Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,3 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) a 25°C se le añadió gota a gota una solución de (Z)-1,4-diclorobut-2-eno (2,28 g, 18,3 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) y se calentó a 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetonitrilo. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo:EtOAc (10:1 ~ 4:1) como disolvente de elución para proporcionar (Z)-5-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo en forma de un sólido de color amarillo claro (780 mg, 56%). LCMS (ESI) m/z : 387 [M + H] $^+$.

- 45 Etapa F. (Z)-5-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioximidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo

- 50 Una mezcla de (Z)-5-(3-(4-clorobut-2-enil)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (190 mg, 0,51 mmoles), K_2CO_3 (177 mg, 1,28 moles) y 5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidino-2,4-diona (150 mg, 0,43 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar (Z)-5-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioximidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 20%) .

- 55 RMN- H^1 (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 9,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,61-5,62 (m, 2H), 4,21-4,23 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,51 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 701,2 [M + H] $^+$.

Ejemplo 3: (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Etapa A. 3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidino-2,4-diona

5 Una mezcla de 4-bromo-1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benzeno (1 g, 3,31 mmoles), imidazolidino-2,4-diona (0,50 g, 4,97 mmoles) y Cu₂O (0,48 g, 3,36 mmoles) en DMF (10 mL) se calentó a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió una solución acuosa de amoníaco al 28% (5 mL) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró. El producto bruto se lavó con agua y THF para proporcionar 3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-imidazolidino-2,4-diona en forma de un sólido de color blanco (350 mg, 33%). LCMS (ESI) *m/z*: 323,1 [M + H]⁺.

10 Etapa B. (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

15 Una mezcla de (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)-benzonitrilo (420 mg, 1,09 mmoles), 3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidino-2,4-diona (350 mg, 1,09 mmoles), y K₂CO₃ (560 mg, 4,06 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa para proporcionar (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidino-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 9%).

20 RMN-H¹ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,38-8,32 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 6,72-5,66 (m, 2H), 4,22 - 4,16 (m, 6H), 3,35 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). LCMS (ESI) *m/z*: 672,1 [M + H]⁺.

Estudio farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención

Mediciones de actividades antiproliferativas:

1. Actividad antiproliferativa sobre LNCaP en medio completo

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

El tipo de célula LNCaP (ATCC, 1740) tiene su origen en un carcinoma de próstata. Esta línea expresa el receptor de andrógenos y es dependiente de hormonas.

30 El mantenimiento de la línea LNCaP se lleva a cabo en medio de cultivo completo: RPMI, suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, penicilina 100 U/mL, estreptomycin 0,1 mg/mL y HEPES 0,01 M, piruvato sódico 1 mM, D-glucosa al 40%.

• Siembra de las placas: La línea LNCaP se siembra a 20.000 células/pocillo en 90 µl de medio completo en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Biocoat, Costar).

35 • Tratamiento de las células: 24 horas después de la siembra, las células se tratan con 10 µl/pocillo de compuesto diluido en el medio de cultivo. Las concentraciones utilizadas son las siguientes: 1nM/10/30/100/300/1000/3000/10.000 nM. Las células se incuban durante 144 horas a 37°C, con CO₂ al 5%.

• Lectura: Después de la incubación durante 6 días, se determinó la proliferación celular mediante el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell-Titer-Glow (CTG).

40 • Resultados: los experimentos se llevan a cabo por duplicado y los mejores compuestos se someten a prueba dos veces. Se calcula el valor de concentración que inhibe la proliferación celular en 50% (CI₅₀).

Ejemplo Núm.	LNCaP CI ₅₀ (nM)
1	313
2	1592
3	1117
Ej. 21 del documento WO2010/119194	207

2. Actividad antiproliferativa sobre DU145 en medio completo

DU145 es una línea celular de cáncer de próstata que no expresa receptores de andrógenos. Se utiliza para evaluar la selectividad de los compuestos para las células que expresan receptores de andrógenos. No se espera actividad de los compuestos.

5 • Las células de la línea DU145 (ATCC HTB-81) se siembran a 800 células/pocillo en 90 µl de medio completo en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Biocoat, Costar).

• Tratamiento de las células: 24 horas después de la siembra, las células se tratan con 10 µl/pocillo de compuesto diluido en el medio de cultivo. Las concentraciones utilizadas son las siguientes: 1nM/10/30/100/300/1000/3000/10.000 nM. Las células se incuban durante 144 horas a 37°C, con CO₂ al 5%.

10 • Lectura: Después de la incubación durante 6 días, se determinó la proliferación celular mediante el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell-Titer-Glow (CTG)

• Resultados: Los experimentos se llevan a cabo por duplicado y los mejores compuestos se someten a prueban dos veces. Se calcula el valor de concentración que inhibe la proliferación celular en 50% (CI₅₀).

Ejemplo Núm.	DU145 CI50 (nM)
1	>10.000
2	>10.000
3	>10.000
Ej. 21 del documento WO2010/119194	>10.000

15 3. Actividad antiproliferativa sobre VCaP en medio completo

• Las células de la línea VCaP (ATCC CRL-2876) se siembran a 20.000 células/pocillo en 90 µl de medio completo en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Biocoat, Costar).

20 • Tratamiento de las células: 24 horas después de la siembra, las células se tratan con 10 µl/pocillo de compuesto diluido en el medio de cultivo. Las concentraciones utilizadas son las siguientes: 1 nM/10/30/100/300/1000/3000/10.000 nM. Las células se incuban durante 144 horas a 37°C, con CO₂ al 5%.

• Lectura: Después de la incubación durante 9 días, la proliferación celular se determinó mediante el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell-Titer-Glow (CTG)

• Resultados: Los experimentos se llevan a cabo por duplicado y los mejores compuestos se someten prueban dos veces. Se calcula el valor de concentración que inhibe la proliferación celular en 50% (CI₅₀).

Ejemplo Núm.	VCaP CI50 (nM)
1	551
2	1.050
Ej. 21 del documento WO2010/119194	543

25

Medida de la expresión de proteínas de receptores de andrógenos

Las células de la línea LNCaP se siembran a una tasa de 2,5 millones de células por placa de Petri de 10 cm y se mantienen en 8 mL de RPMI-1640 durante 4 días. Después de 4 días de incubación, se retiraron 4 mL de medio de la placa de Petri y se añadieron cuidadosamente 5 mL de medio de nueva aportación. Se diluyó 1 mL de compuestos 10 veces en medio completo a concentraciones de 3x10⁻⁶ M a 10⁻⁸ M. Las células se trataron con los compuestos durante 3 días más. Se extrajo la proteína de la célula completa por medio de un kit Nuclear Extract y se cuantificó mediante el Ensayo de Proteína Bradford. A continuación se determinó el efecto de los compuestos sobre los niveles de AR en las células LNCaP por medio de un ELISA para AR. Las CI₅₀ de los Ejemplos se enumeran a continuación:

30

ES 2 686 353 T3

Ejemplo Núm.	CI50 de la Destrucción de AR en LNCaP (nM)
1	123
2	946
Ej. 21 del documento WO2010/119194	147

Evaluación de la solubilidad

5 Los compuestos de prueba se prepararon en forma de soluciones de partida a 100 mM en DMSO. Las soluciones de partida se diluyeron, por duplicado, en tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) a una concentración diana 100 μ M con una concentración final de DMSO de 0,1%. Las soluciones se sacudieron a 1.000 rpm durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de centrifugación durante 10 minutos a 1200 rpm para precipitar partículas no disueltas. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos nuevos y las muestras se prepararon adicionalmente de la siguiente manera:

- Sin diluir: 5 μ L de sobrenadante con respecto a 95 μ L de ACN que contenía patrón interno (IS)
- 10 • Diluido 1:10: 10 μ L del sobrenadante en 90 μ L tampón K, mezclar, a continuación transferir 5 μ L de las muestras diluidas 1:10 a 95 μ L de ACN que contenga IS
- Diluido 1:100: 10 μ L del sobrenadante en 990 μ L de tampón K, mezclar, a continuación transferir 5 μ L de las muestras diluidas 1:100 a 95 μ L de ACN que contenga IS

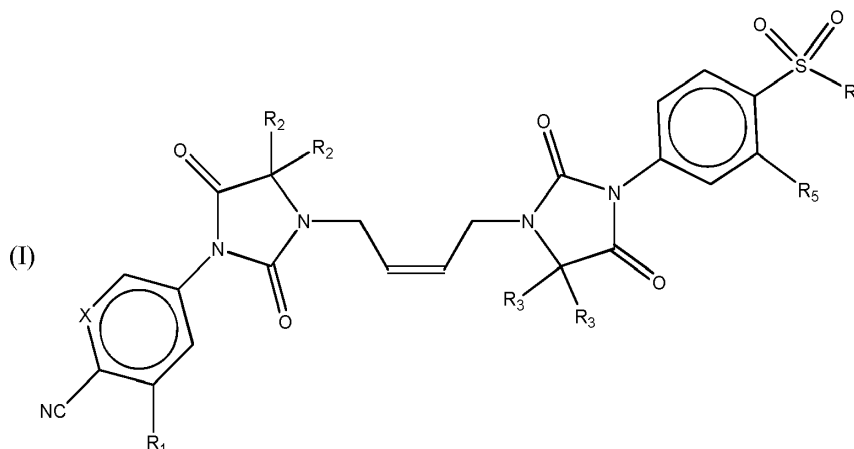
Las muestras (sin diluir, diluidas 1:10 y diluidas 1:100) junto con los patrones se analizaron mediante LC-MS/MS.

15 A continuación se enumeran las solubilidades de los Ejemplos:

Ejemplo Núm.	Solubilidad (μ M)
1	2,66
2	0,14
3	0,53
Ej. 21 del documento WO2010/119194	<0,02

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en donde:

- 5 R¹ es un grupo -CF₃ o un átomo de halógeno;
 R² es un grupo alquilo C₁-C₆ o los dos R² forman juntos un grupo cicloalquilo C₃-C₆;
 X es CH o N;
 R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o los dos R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₃-C₆;
 R⁴ es un grupo alquilo C₁-C₆;
- 10 R⁵ es un grupo -CF₃ o un átomo de halógeno;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente un grupo metilo.
- 15 3. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-2, en donde R³ es un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente un grupo metilo.
4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁴ es un grupo alquilo C₁-C₃.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R⁴ es un grupo metilo o un grupo etilo.
6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ es un grupo -CF₃.
7. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹ es un grupo -CF₃.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, que es:
- (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (Z)-5-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo; o
- 25 (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, que es (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento.

11. Composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 9, combinado con un portador farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso para el tratamiento de cánceres.
- 5 13. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el cáncer es un cáncer dependiente de hormonas.
14. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el cáncer es un cáncer que expresa receptores de andrógenos.
- 10 15. Un compuesto de fórmula (I) para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 14, en el que el cáncer es un cáncer de mama o próstata.