

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
21 octobre 2010 (21.10.2010)

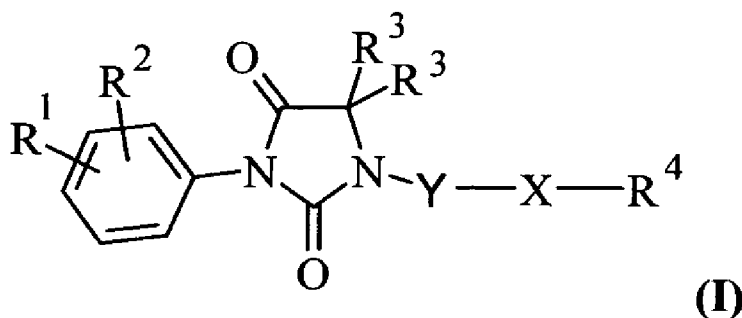
PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2010/119193 A1

- (51) Classification internationale des brevets :  
C07D 233/72 (2006.01) A61K 31/4166 (2006.01)  
C07D 233/76 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2010/000315
- (22) Date de dépôt international :  
16 avril 2010 (16.04.2010)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
0901865 17 avril 2009 (17.04.2009) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : IPSEN PHARMA S.A.S. [FR/FR]; 65, Quai Georges Gorse, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
PREVOST, Grégoire [FR/FR]; 19, rue Voltaire, F-92160 Antony (FR). AUVIN, Serge [FR/FR]; 6, Mail du Manoir, F-91120 Palaiseau (FR). LANCO, Christophe [FR/FR]; 44, rue Lebrun, F-91410 Dourdan (FR). LIBERATORE, Anne-Marie [FR/FR]; 4, rue de la Croix Picard, F-78610 Auffargis (FR). LAVERGNE, Olivier [FR/FR]; 9, allée de la Butte de Rheims, F-91120 Palaiseau (FR).
- (74) Mandataire : RETZLER, Charlotte; IPSEN PHARMA S.A.S., Direction de la Propriété Intellectuelle, 65, Quai Georges Gorse, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h)

(54) Title : IMIDAZOLIDINE-2,4-DIONE DERIVATIVES, AND USE THEREOF AS A CANCER DRUG

(54) Titre : DERIVES D'IMIDAZOLIDINE-2, 4-DIONE ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENT CONTRE LE CANCER



(57) Abstract : The present application relates to novel imidazolidine-2,4-dione derivatives of the general formula (I), where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, and Y are variables. Said materials have an antiproliferative activity. They are particularly useful for treating pathological conditions and diseases, such as cancer, that are linked to abnormal cell proliferation. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing said materials and to the use thereof for preparing a drug.

(57) Abrégé : La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazolidine-2,4-dione de formule générale (I) dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, et Y sont des variables. Ces produits ont une activité anti-proliférative. Ils sont particulièrement intéressants pour traiter les états pathologiques et les maladies liés à une prolifération cellulaire anormale tels que les cancers. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.



WO 2010/119193 A1

## DERIVES D ' IMIDAZOLIDINE-2 , 4-DIONE ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENT CONTRE LE CANCER

### DOMAINE DE L'INVENTION

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazolidine-2,4-dione. Ces produits ont une activité anti-proliférative. Ils sont particulièrement intéressants pour  
5 traiter les états pathologiques et les maladies liés à une prolifération cellulaire anormale tels que les cancers. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

### ETAT DE LA TECHNIQUE

10 De nos jours, le cancer constitue encore une des causes majeures de décès et ce malgré de nombreuses molécules sur le marché des médicaments.

Il est donc nécessaire d'identifier de nouvelles molécules plus puissantes permettant une meilleure réponse antitumorale et ce par une bonne activité inhibitrice de la prolifération de colonies cellulaires tumorales.

15 De telles molécules sont donc particulièrement intéressantes pour traiter les états pathologiques liés à une prolifération cellulaire anormale. Elles peuvent ainsi être utilisées pour le traitement de tumeurs ou de cancers, par exemple ceux de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du poumon, du colon, du sein, du cervix uteri, du corpus endométrium, des ovaires, de la  
20 prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau tels que les mélanomes, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin, les mélanomes multiples et autres cancers.

Il est d'intérêt particulier de trouver des thérapies aux cancers hormonodépendants, aux  
25 tumeurs exprimant des récepteurs aux androgènes, aux cancers du sein et de la prostate.

L'utilisation des anti-androgènes dans le cancer de la prostate est basée sur leur propriété à entrer en compétition avec les agonistes naturels du récepteur des androgènes. Cependant l'efficacité de ces anti-androgènes semble limitée dans le temps, les patients finissant par échapper aux traitements. Plusieurs hypothèses à cet échappement ont été développées montrant une activité agoniste en lieu et place d'une activité antagoniste de ces molécules (Veldscholte J, Berrevoets CA, Brinkmann AO, Grootegoed JA, Mulder E. *Biochemistry* 1992 Mar 3;31(8):2393-9). Par exemple, le nilutamide est capable de stimuler la croissance de cellules humaines de cancer de prostate en culture. En complément de ces indications expérimentales, des données cliniques supportent aussi ce rôle délétère des anti-androgènes (Akimoto S. ; *Antiandrogen withdrawal syndrome Nippon Rinsho*. 1998 Aug;56(8):2135-9. Paul R, Breul J. *Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance Drug Saf*. 2000 Nov;23(5):381-90).

De plus, l'obtention de composés anti androgènes purs ne semblent pas aisé, ainsi les travaux de K. Tachibana et collaborateurs dans *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 174-185 ainsi que ceux de Cantin et collaborateurs dans *The Journal of Biological Chemistry*, 282, 42, (2007) 30910-30919, montrent que des composés de structures chimiques très voisines, possédant un pharmacophore ligand des récepteurs aux androgènes peuvent conduire à des activités biologiques agonistes comme antagonistes.

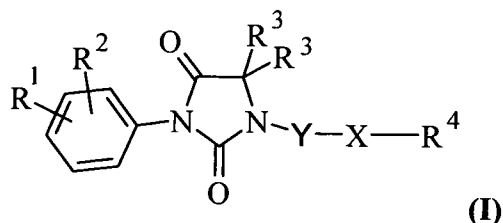
Ici la demanderesse a identifié des composés montrant une activité anti-proliférative de la tumeur prostatique qui de manière surprenante ne montrent pas d'activité agoniste à des concentrations où le nilutamide se comporte comme un agoniste. Cette différence de comportement sur la prolifération des nouveaux composés par rapport au nilutamide est supportée par leur capacité à induire la disparition des récepteurs androgènes sous leur forme protéique. Le nilutamide n'a lui aucun effet sur ce taux de récepteur.

Les propriétés de ces nouvelles molécules doivent permettre une meilleure prise en charge du cancer de la prostate évitant l'échappement aux anti-androgènes actuels.

De plus, les composés de la présente invention peuvent également être utilisés pour traiter les pathologies liées à la présence de récepteurs aux androgènes comme par exemple l'hyperplasie bénigne de la prostate, la prostamégalie, l'acné, l'alopecie androgénique, l'hirsutisme etc...

## RESUME DE L'INVENTION

L'invention a donc pour objet des composés de formule générale (I)



- 5 sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle,

$R^1$  et  $R^2$  représentent indépendamment un atome d'halogène, ou bien un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-NR^8-CO-R^5$ ,  $-NR^8-SO_2-R^5$ ,  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ,  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$  ou  $-CO-NH_2$  ;

- 10  $n$  représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4, 5 et 6 ;

$R^5$  représente un radical alkyle, aryle, ou hétéroaryle ;

$R^6$  et  $R^7$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkyloxy-carbonyl ;

$R^8$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- 15  $R^3$  représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène ; ou bien les deux radicaux  $R^3$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils se rattachent un radical cycloalkyle comportant de 3 à 6 chaînons ;

$R^4$  représente un radical haloalkyle de 2 à 10 atomes de carbone ;

- 20  $Y$  représente une chaîne alkylène de 2 à 14 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, cette chaîne pouvant être saturée ou insaturée, et pouvant contenir un ou plusieurs chaînons  $-O-$  supplémentaires ;

$X$  représente  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-S=N(R^9)-$  ou  $-S(O)=N(R^9)-$ ,

$R^9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical haloalkyl-carbonyle

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De préférence, Y représente une chaîne alkylène de 2 à 14 atomes de carbone linéaire saturée.

De préférence, R<sup>1</sup> représente un atome d'halogène, ou bien un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, -NR<sup>8</sup>-CO-R<sup>5</sup>, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>,  
5 -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, ou -CO-NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> représente un atome d'halogène, un radical alkyle ou haloalkyle.

De préférence, R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène.

De préférence, R<sup>8</sup> représente un atome d'hydrogène.

10 De préférence, R<sup>5</sup> représente un radical alkyle.

De préférence, R<sup>3</sup> représente un radical alkyle.

De préférence, R<sup>4</sup> représente un radical haloalkyle comportant de 4 à 6 atomes de carbone et 3 à 9 atomes de fluor ; et Y représente une chaîne alkylène de 5 à 10 atomes de carbone.

15 De préférence, n représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3 et 4. De préférence, n vaut 0 ou 1. De préférence, n vaut 0. De préférence, n vaut 1. Selon une alternative, n vaut 2. Selon une alternative, n vaut 3.

De préférence, R<sup>1</sup> est en position para.

De préférence, R<sup>2</sup> est en position meta.

20 De préférence, R<sup>1</sup> représente un radical cyano, nitro, amino, -NR<sup>8</sup>-CO-R<sup>5</sup>, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, ou -CO-NH<sub>2</sub> ;

R<sup>2</sup> représente un radical alkyle ou haloalkyle ;

R<sup>5</sup> représente un radical alkyle ;

R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou  
25 alkyloxycarbonyle ;

$R^3$  représente un radical alkyle ou bien les deux radicaux  $R^3$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils se rattachent un radical cycloalkyle comportant de 3 à 6 chaînons ;

- 5  $R^4$  représente un radical haloalkyle comportant de 4 à 6 atomes de carbone et 3 à 9 atomes de fluor ;

$n$  vaut 0 ou 1 ; et

$R^9$  représente un atome d'hydrogène ou  $-\text{COCF}_3$ .

- De préférence,  $R^1$  représente un radical cyano, nitro, amino,  $-\text{NH-CO-R}^5$ ,  $-\text{CO-NH}_2$ , -  
10  $\text{NH-CO-NHR}^6$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{-NHR}^6$  ;

$R^2$  représente un radical alkyle ou haloalkyle ;

$R^5$  représente un radical alkyle ;

$R^6$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkyloxy-carbonyl ;

$R^3$  représente un radical alkyle ;

- 15  $R^4$  représente un radical haloalkyle comportant de 4 à 6 atomes de carbone et 3 à 9 atomes de fluor ;

Et  $n$  représente un entier compris entre 5 et 11.

- De préférence,  $R^1$  représente un radical cyano, nitro,  $-\text{NR}^8\text{-CO-R}^5$ ,  $-\text{NR}^8\text{-SO}_2\text{-R}^5$ ,  
- $\text{NR}^8\text{-CO-(CH}_2)_n\text{NR}^6$   $R^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{-SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NR}^6$   $R^7$ , ou  $-\text{CO-NH}_2$  ;  $n$  vaut 0 ou 1 ;  $R^5$   
20 représente un radical alkyle,  $R^6$  et  $R^7$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et  $R^2$  représente un radical alkyle ou haloalkyle.

De préférence,  $R^1$  représente un radical cyano, nitro,  $-\text{NH-CO-R}^5$ ,  $-\text{CO-NH}_2$ ,  $-\text{NH-CO-NHR}^6$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{-NHR}^6$  ;  $R^5$  représente un radical alkyle,  $R^6$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et  $R^2$  représente un radical alkyle ou haloalkyle.

- 25 De préférence,  $R^1$  représente un radical nitro ou  $-\text{NR}^8\text{-CO-R}^5$  dans lequel  $R^5$  représente un radical alkyle.

De préférence, R<sup>1</sup> représente un radical nitro ou -NH-CO-R<sup>5</sup> dans lequel R<sup>5</sup> représente un radical alkyle.

De préférence, le radical alkyle représente un groupement méthyle et/ou le radical haloalkyle représente un groupement trifluorométhyle, ou un radical de formule brute C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>F<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>7</sub> ou C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>9</sub>.

De préférence, Y représente une chaîne alkylène de 9 à 10 atomes de carbones.

De manière préférentielle, la présente invention a pour objet un composé de formule générale (I) choisi parmi :

- 10        - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 15        - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]pentyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}imidazolidine-2,4-dione
- 20        - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]octyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]octyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]decyl}imidazolidine-2,4-dione
- 25        - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]décyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]undecyl}imidazolidine-2,4-dione

- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]undécyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5 - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 10 - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 3-[4-amino-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide
- 15 - N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide
- 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)benzotrile
- 20 - 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)benzotrile
- 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)benzamide
- 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)benzamide
- 25 - 5,5-diméthyl-3-(3-méthyl-4-nitrophenyl)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-(3-méthyl-4-nitrophenyl)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 30 - 3-(4-amino-3-méthylphenyl)-5,5-diméthyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione



- 3-(4-amino-3-methylphenyl)-5,5-dimethyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 1-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-methylphenyl]-3-(1-methylpropyl)urea
- 5 - 1-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-methylphenyl]-3-(1-methylpropyl)urea
- tert-butyl {[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-methylphenyl]sulfamoyl} carbamate
- 10 - N-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-methylphenyl]sulfamide
- N-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-methylphenyl]sulfamide
- 15 - N-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-methylphenyl]sulfamide
- 3-[4-amino-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione.
- 7-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-5-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione
- 20 - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidine-2,4-dione
- 25 - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidine-2,4-dione
- N-[4-{4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidin-1-yl}-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide

- 9 -

- N-[4-{4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidin-1-yl}-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide
- 5 - N-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-N-methylacetamide
- N-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-
- 10 (trifluoromethyl)phenyl]methanesulfonamide
- N-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-N2,N2-dimethylglycinamide
- N-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-
- 15 N2,N2-dimethylglycinamide
- Chlorhydrate de N-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-N2,N2-dimethylglycinamide
- 20 - N-[(1Z)-(9-{5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}nonyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-□4-sulfanylidene]-2,2,2-trifluoroacetamide
- N-[(9-{5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}nonyl)(oxido)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-□4-
- 25 sulfanylidene]-2,2,2-trifluoroacetamide
- 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-{9-[S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonimidoyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione.

De préférence, le composé de formule (I) est choisi parmi :

- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione

30

- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5 - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]pentyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}imidazolidine-2,4-dione
- 10 - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]octyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]octyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]decyl}imidazolidine-2,4-dione
- 15 - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]décyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]undecyl}imidazolidine-2,4-dione
- 20 - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]undécyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 25 - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione

- 3-[4-amino-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5 - N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide
- N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide
- 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)benzonitrile
- 10 - 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)benzonitrile
- 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)benzamide
- 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)benzamide
- 15 - 5,5-diméthyl-3-(3-méthyl-4-nitrophenyl)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 5,5-diméthyl-3-(3-méthyl-4-nitrophenyl)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 20 - 3-(4-amino-3-méthylphényl)-5,5-diméthyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 3-(4-amino-3-méthylphényl)-5,5-diméthyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 1-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-méthylphényl]-3-(1-méthylpropyl)urea
- 25 - 1-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-méthylphényl]-3-(1-méthylpropyl)urea
- tert-butyl {[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-méthylphényl]sulfamoyl} carbamate
- 30

- N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-méthylphényl]sulfamide
  - N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-méthylphényl]sulfamide
  - N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-méthylphényl]sulfamide
  - 3-[4-amino-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione.
- 10 De manière encore plus préférentielle, la présente invention a pour objet un composé de formule générale (I) choisi parmi :
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
  - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]décyl}imidazolidine-2,4-dione
  - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
  - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- 20 - N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide
- N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]-N2,N2-diméthylglycinamide
- 25 - Chlorhydrate de N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]-N2,N2-diméthylglycinamide.

De préférence, le composé est choisi parmi

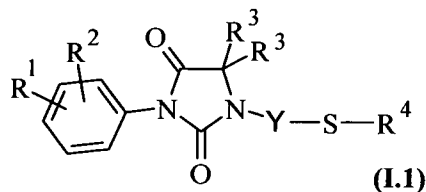
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione ;

- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]décyl}imidazolidine-2,4-dione ;
  - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione ;
  - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione ;
  - N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide.
- 10 De préférence, le composé est le N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide.

De préférence, le composé est le N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]-N<sub>2</sub>,N<sub>2</sub>-diméthylglycinamide.

De préférence, le composé est le chlorhydrate de N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]-N<sub>2</sub>,N<sub>2</sub>-diméthylglycinamide.

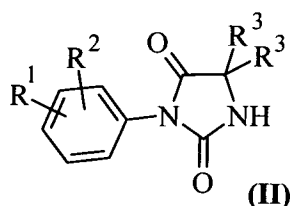
- 20 L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule **(I)** tel que défini précédemment, caractérisé en ce qu'il comprend l'obtention de composés de formule générale **(I.1)** (composé de formule générale **(I)** dans laquelle X représente l'atome de soufre),



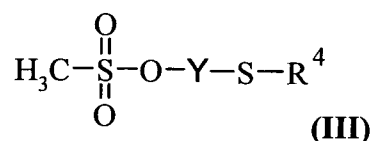
25 dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et Y sont tels que définis précédemment,

- soit par condensation des dérivés d'hydantoïne de formule générale **(II)**

- 14 -

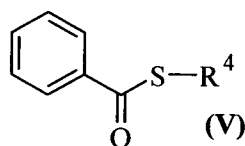


dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , et  $R^3$  sont tels que définis précédemment, en présence d'une base forte à une température comprise entre 25 et 60° C, dans un solvant polaire anhydre, sur  
5 les dérivés mésylates de formule générale **(III)**,



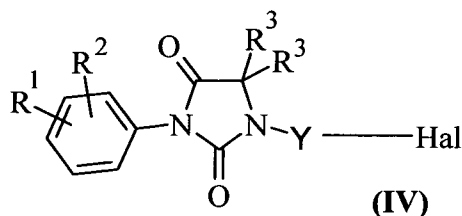
dans laquelle  $R^4$  et Y sont tels que définis précédemment,

- soit par le traitement de dérivés thiobenzoyles de formule générale **(V)**,



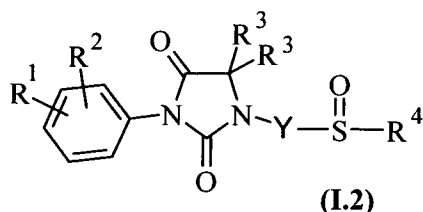
10 dans laquelle  $R^4$  est tel que défini précédemment, par un alcoolate dans un solvant protique polaire suivi de

- l'addition du dérivé halogéné de formule générale **(IV)**,



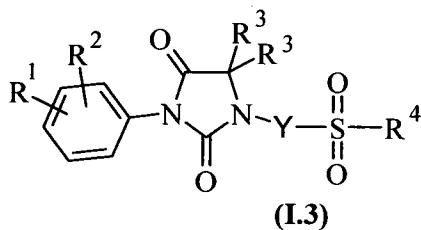
15 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et Y sont tels que définis précédemment, en solution dans un solvant polaire.

De préférence, le procédé comprend en outre une étape d'oxydation des composés de formule générale **(I.1)** en sulfoxyde de formule générale **(I.2)** (composé de formule générale **(I)** dans laquelle X représente le radical -SO-),



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et Y sont tels que définis précédemment.

- De préférence, le procédé de préparation d'un composé de formule (I), comprend en
- 5 outre une étape d'oxydation des dérivés sulfoxydes de formule générale (I.2) en sulfones de formule générale (I.3) (composé de formule générale (I) dans laquelle X représente le groupe  $-SO_2-$ ),



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et Y sont tels que définis précédemment.

- 10 L'invention a également pour objet l'un des composés suivants à titre d'intermédiaire:
- 1-(5-iodopentyl)-5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidine-2,4-dione
  - 1-(8-iodooctyl)-5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidine-2,4-dione
- 15
- 1-(9-bromononyl)-5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidine-2,4-dione
  - 4-[3-(9-bromononyl)-4,4-diméthyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-(trifluorométhyl)benzonnitrile
  - 5,5-diméthyl-3-(3-méthyl-4-nitrophényl)imidazolidine-2,4-dione
- 20
- 1-(9-bromononyl)-5,5-diméthyl-3-(3-méthyl-4-nitrophényl)imidazolidine-2,4-dione.



L'invention a également pour objet l'un des composés de formule (I) en tant que médicament.

- 5 L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule (I) tel que défini précédemment, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les cancers.

De préférence, le médicament est destiné à traiter un cancer hormono-dépendant.

- 10 De préférence, le médicament est destiné à traiter un cancer exprimant les récepteurs aux androgènes

De préférence, le médicament est destiné à traiter un cancer du sein ou de la prostate.

## 15 BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

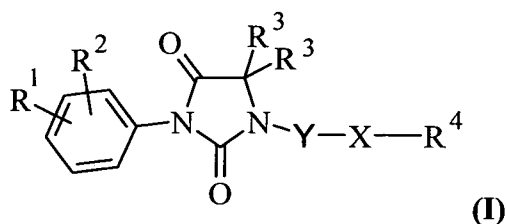
La figure 1 représente l'effet des composés 18 et 43a sur la prolifération cellulaire des LNCaP cultivées en milieu sans stéroïde.

Les figures 2 et 3 représentent les effets des composés 18 et 43a sur la diminution de l'expression protéique du récepteur aux androgènes.

- 20 La figure 4 représente l'effet du nilutamide sur la diminution de l'expression protéique du récepteur aux androgènes.

## DESCRIPTION DETAILLEE DE MODES DE REALISATION DE L'INVENTION

L'invention a donc pour objet des composés de formule générale (I)



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes.

$R^1$  et  $R^2$  représentent indépendamment un atome d'halogène, ou bien un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-NR^8-CO-R^5$ ,  $-NR^8-$   
5  $SO_2-R^5$ ,  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6 R^7$ ,  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6 R^7$  ou  $-CO-NH_2$ .

n représente un entier compris entre 0 et 6.

$R^5$  représente un radical alkyle, aryle, ou hétéroaryle. De préférence,  $R^5$  est un radical alkyle.

$R^6$  et  $R^7$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou  
10 alkyloxy-carbonyle.

$R^8$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle. De préférence,  $R^8$  représente un atome d'hydrogène.

$R^3$  représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène. Alternativement, les deux radicaux  $R^3$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils se rattachent un  
15 radical cycloalkyle comportant de 3 à 6 chaînons.

$R^4$  représente un radical haloalkyle de 2 à 10 atomes de carbone.

Y représente une chaîne alkylène de 2 à 14 atomes de carbone. La chaîne Y peut être linéaire ou ramifiée. Cette chaîne peut être saturée ou insaturée. Elle peut contenir un ou plusieurs chaînons -O- supplémentaires.

20 X représente  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-S=N(R^9)-$  ou  $-S(O)=N(R^9)-$ .

$R^9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical haloalkyl-carbonyle.

Les composés de formule (I) peuvent être sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs",  
10 *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halogène (ou halo) représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. De façon plus préférentielle, l'expression halogène (ou halo) représente un radical fluoro.

Lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, le terme alkyle au sens de la présente invention représente un radical alkyl linéaire ou ramifié comprenant entre 1 et 12 atomes de carbones tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle, pentyle ou amyle, isopentyle, neopentyle, hexyle ou isohexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle ou dodécyle. De manière préférentielle le radical alkyle sera un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, c'est-à-dire représentant un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que défini ci-dessus, ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle représentant un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tel que par exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle.  
15  
20

Le terme alkyle dans les expressions alkoxy (ou alkyloxy), alkylamino, dialkylamino, haloalkyle ou alkoxy-carbonyle (ou alkyloxy-carbonyle) représente un radical alkyle tel que défini ci-dessus.  
25

Plus particulièrement, par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome d'halogène (halo) comme par exemple, et préférentiellement trifluorométhyle ou des radicaux de formule brute C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>F<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>F<sub>7</sub> ou C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>9</sub>.  
30

Le terme haloalkyle dans l'expression haloalkylcarbonyle représente un radical haloalkyle tel que défini ci-dessus.

5 Par cycloalkyle lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical cyclique carboné saturé comprenant 3 à 6 chaînons tel que le cyclopropyle, le cyclobutyle, le cyclopentyle ou le cyclohexyle.

10 Au sens de la présente invention, les radicaux aryles peuvent être de type mono ou polycycliques aromatiques. Les radicaux aryles monocycliques peuvent être choisis parmi les radicaux phényles, tolyles, xylyles, mésityles, cuményles et de préférence phényles. Les radicaux aryles polycycliques peuvent être choisis parmi les radicaux naphthyle, anthryle, phénanthryle, fluorényle. Ils peuvent être optionnellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents tels que alkyle, haloalkyle, alkoxy, alkoxycarbonyle, alkylcarbonoxyloxy, halo, cyano, nitro, aryle, aryloxy, aryloxycarbonyl, ou arylcarbonoxyloxy.

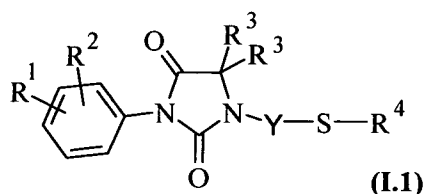
15 Au sens de la présente invention, le terme hétéroaryle désigne un cycle insaturé aromatique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O et S tels que furyle, thiényle isoxazolyle, benzothiadiazolyle, pyridinyle, oxazolyle, pyrazolyle, pyrimidinyle ou quinoxalyle.

20 Par chaîne alkylène de 2 à 14 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, on entend par exemple une chaîne méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle, pentyle ou amyle, isopentyle, neopentyle, hexyle ou isohexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, éthène, propène, butène, pentène, hexène, heptène, octène, nonène, décylène, undécylène, dodécylène, ou le but-1,3-diène.

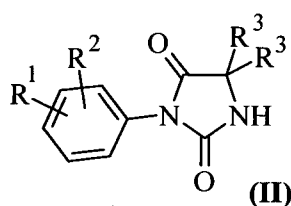
Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs",

10 *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

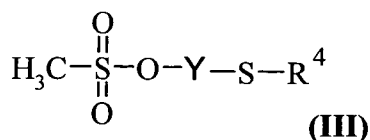
L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini précédemment. Les composés de formule générale (I.1) (composé de formule générale (I) dans laquelle X représente l'atome de soufre),



15 dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et Y sont tels que définis précédemment, peuvent être obtenus par condensation des dérivés d'hydantoïne de formule générale (II)



dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, et R<sup>3</sup> sont tels que définis précédemment sur les dérivés mésylates de formule générale (III),



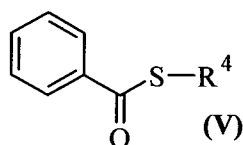
20

dans laquelle R<sup>4</sup> et Y sont tels que définis précédemment.

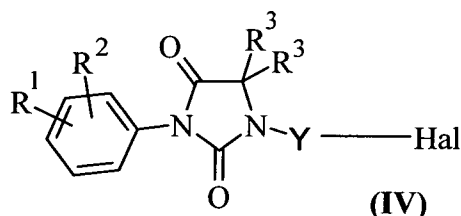
La condensation est réalisée en présence d'une base forte. La condensation est réalisée à une température comprise entre 25 et 60° C. Le solvant est de préférence un solvant polaire anhydre.

5 Les composés de formule générale **(I.1)** peuvent aussi être obtenus

(i) par le traitement de dérivés thiobenzoyles de formule générale **(V)**,

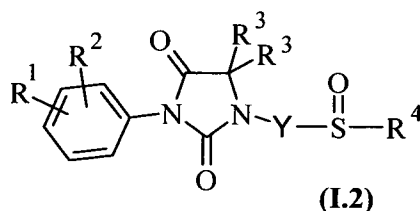


10 dans laquelle  $\text{R}^4$  est tel que défini précédemment, par un alcoolate dans un solvant protique polaire, traitement suivi de l'addition du dérivé halogéné de formule générale **(IV)**,



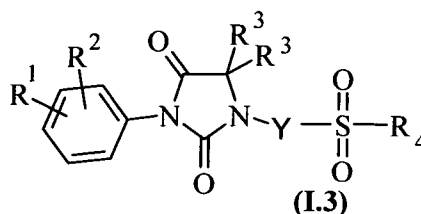
dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  et Y sont tels que définis précédemment, en solution dans un solvant polaire ;

15 De préférence, les composés de formule générale **(I.1)** sont transformés, par oxydation, en sulfoxyde de formule générale **(I.2)** (composé de formule générale **(I)** dans laquelle X représente le radical  $-\text{SO}-$ ),



dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  et Y sont tels que définis précédemment.

De préférence, les dérivés sulfoxydes de formule générale (I.2) peuvent être transformés, par oxydation, en sulfones de formule générale (I.3) (composé de formule générale (I) dans laquelle X représente le groupe -SO<sub>2</sub>-),



dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et Y sont tels que définis précédemment.

Les composés de formule générale (I) selon l'invention peuvent être préparés selon la voie de synthèse représentée dans le Schéma 1 ci-dessous. Les composés de formule

10 générale (I) dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et Y sont tels que décrits ci-dessus peuvent être obtenus selon deux approches distinctes selon la facilité d'accès aux intermédiaires. La condensation des dérivés d'hydantoïne de formule générale (II) sur les dérivés

15 métylates de formule générale (III) (préparés selon un protocole expérimental décrit dans *WO 2005077968*) est effectuée en présence d'une base, telle que par exemple NaH, de préférence par chauffage entre 25 et 60° C et pour une période de 5 à 15 heures dans un solvant polaire anhydre, tels que par exemple le THF ou le DMF, pour conduire aux

20 composés de formule générale (I.1). Alternativement, les composés de formule générale (I.1) peuvent être préparés par traitement des dérivés thiobenzoyls de formule générale (V) (préparés selon un protocole expérimental décrit dans *WO 2005077968*) par un alcoolate, tel que par exemple tBuOK<sup>+</sup>, en solution dans un solvant protique

25 polaire, préférentiellement MeOH, pendant une période de 30 minutes à 2 heures, avant l'addition du dérivé halogéné de formule générale (IV) en solution dans un solvant polaire, tel que par exemple MeOH. La réaction s'effectue généralement vers 20° C et pendant un temps qui peut varier de 10 à 24 heures. L'oxydation du groupe thioéther des composés de formule générale (I.1) en sulfoxyde de formule générale (I.2) est effectuée en présence d'une quantité sub-équivalente d'Oxone dans un mélange de solvants tels que THF et eau à une température de 20° C et pendant une période de temps de 15 à 30 minutes.

La transformation des dérivés sulfoxydes de formule générale (I.2) en sulfones de formule générale (I.3) est également effectuée dans un mélange de solvant tels que THF et eau en présence d'Oxone. Trois équivalents de l'agent oxydant et un temps de réaction de 3 à 5 heures sont généralement nécessaires pour effectuer la conversion totale.

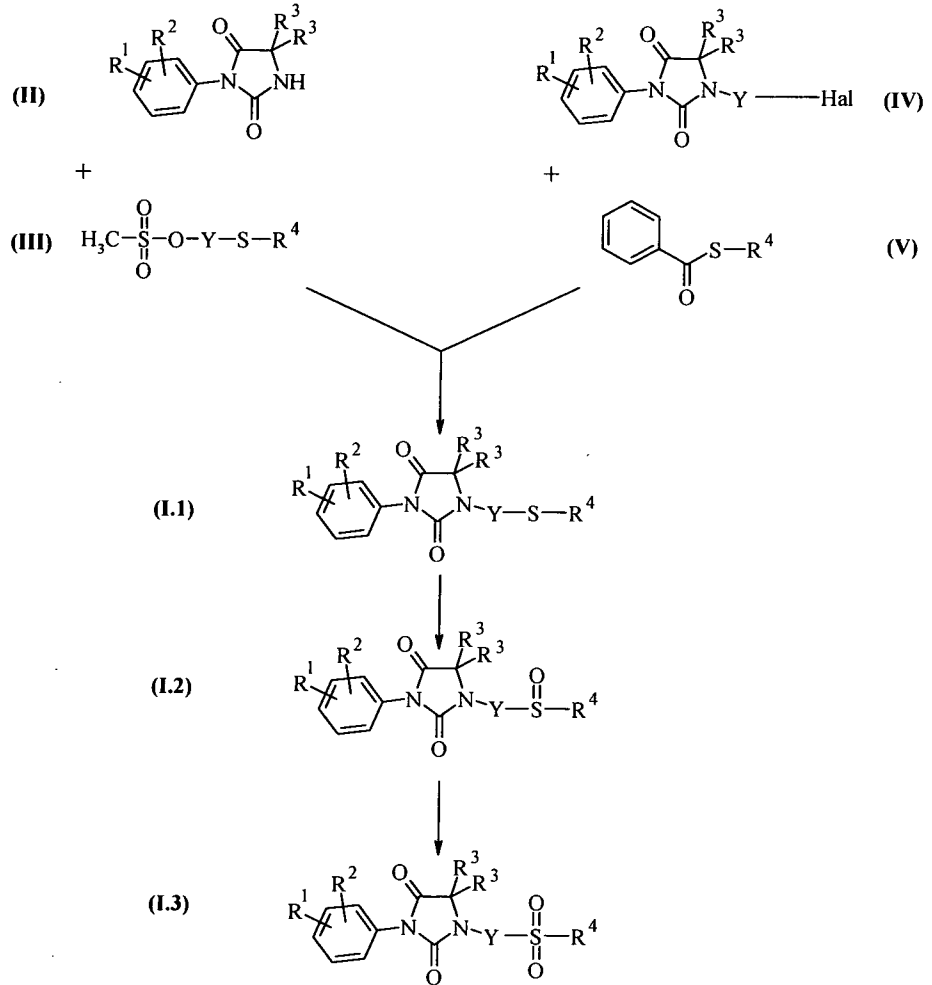


Schéma 1



Les dérivés sulfanilidènes de formule générale **(I.2)** dans lesquels  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  et  $Y$  sont tels que décrits ci-dessus, sont préparés à partir des dérivés thio alkyle de formule générale **(I.1)**, schéma I-bis. La réaction est effectuée dans les conditions expérimentales analogues à celles décrites par C. Bolm et collaborateurs dans *Organic Letters* 2004, vol.6, N°17, 1305-1307. La réaction s'effectue en faisant réagir un dérivé acétamide  $R^9-NH_2$  et le composé thio alkyle de formule générale **(I.1)** en présence d'un agent d'oxydation comme par exemple l'oxyde de magnésium, à une température comprise entre 20°C et 30°C (de préférence 25°C), dans un solvant inerte tel que par exemple le tétrahydrofurane ou un solvant chloré et en particulier le dichlorométhane et pour une durée de plusieurs heures. Le dérivé de formule générale **(I.2)-bis** est ensuite mis en réaction à une température comprise entre 20°C et 30°C (de préférence 25°C), en présence d'une base minérale et en particulier l'hydroxyde de potassium dans un solvant inerte tel que par exemple le tétrahydrofurane, un solvant alcoylé et en particulier le méthanol et pour une durée de plusieurs heures pour conduire au composé de formule générale **(I.2)**.

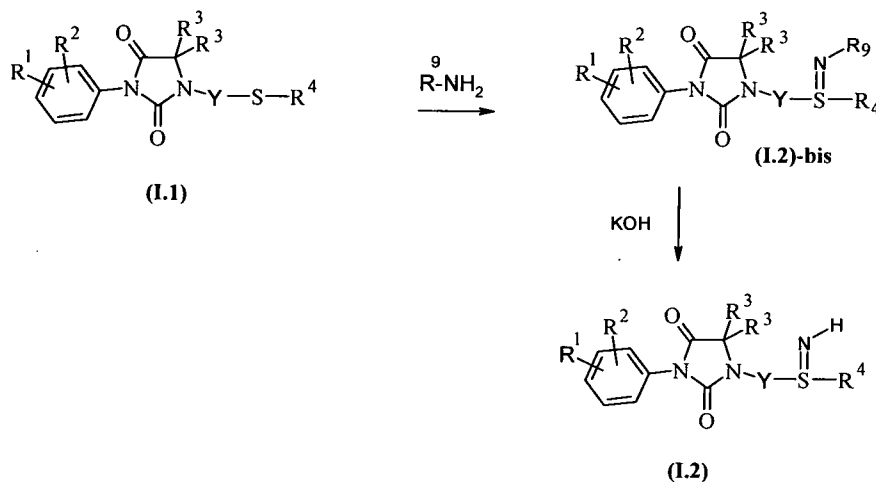


Schéma I-bis

Les dérivés sulfonimides de formule générale **(I.3)** dans lesquels  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  et Y sont tels que décrits ci-dessus, sont préparés à partir des dérivés sulfoxyde de formule générale **(I.2)**, schéma I-ter. La réaction est effectuée dans les conditions expérimentales analogues à celles décrites par C. Bolm et collaborateurs dans *Organic Letters* 2004, vol.6, N°17, 1305-1307. La réaction s'effectue en faisant réagir un dérivé acétamide  $R^9$ -NH<sub>2</sub> et le composé sulfoxyde de formule générale **(I.2)** en présence d'un agent d'oxydation comme par exemple l'oxyde de magnésium, à une température comprise entre 20°C et 30°C (de préférence 25°C), dans un solvant inerte tel que par exemple le tetrahydrofurane ou un solvant chloré et en particulier le dichlorométhane et pour une durée de plusieurs heures. Le dérivé de formule générale **(I.3)-ter** est ensuite mis en réaction à une température comprise entre 20°C et 30°C (de préférence 25°C), en présence d'une base minérale et en particulier du carbonate de potassium dans un solvant inerte tel que par exemple le tetrahydrofurane ou un solvant alcoylé et en particulier le méthanol et pour une durée de plusieurs heures pour obtenir le composé de formule **(I.3)**.

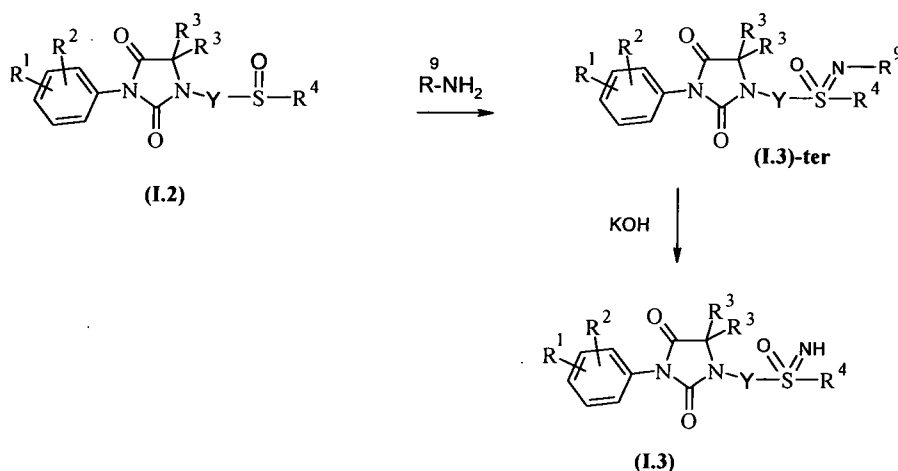


Schéma I-ter

**A) Préparation des composés de formule générale (I.1) dans lesquels R<sup>1</sup> est un groupe amino éventuellement substitué :**

**A.1) Préparation des dérivés anilines :**

- 5 Dans le cas particulier où R<sup>1</sup> est un groupe nitro, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> étant tels que décrits ci-dessus, la préparation des dérivés aniline de formule générale (I.1)<sub>A1</sub> est représentée dans le schéma A1. La réduction des groupements nitro des composés de formule générale (I.1) est effectuée à l'aide de SnCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O (*J. Heterocyclic Chem.* 1987, **24**, 927-930 ; *Tetrahedron Letters* 1984, **25** (8), 839-842) par chauffage du mélange
- 10 réactionnel à reflux, dans un solvant tel que l'acétate d'éthyle, pendant plusieurs heures.



Schéma A1

**A.2) Préparation des dérivés acétamides :**

- 15 Les dérivés acétamides de formule générale (I.1)<sub>A2</sub> dans lesquels R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> sont tels que décrits ci-dessus, sont accessibles en une étape à partir des dérivés anilines de formule générale (I.1)<sub>A1</sub>, schéma A2. La réaction d'acylation peut être effectuée à l'aide d'un excès de chlorure d'acide de formule générale R<sup>5</sup>-COCl, par exemple le chlorure d'acétyle, ou bien d'un anhydride de type (R<sup>5</sup>-CO)<sub>2</sub>O, tel que l'anhydride acétique. La réaction est effectuée généralement vers 20° C, dans un solvant anhydre tel que par
- 20 exemple le dichlorométhane, et pour une durée de quelques heures.

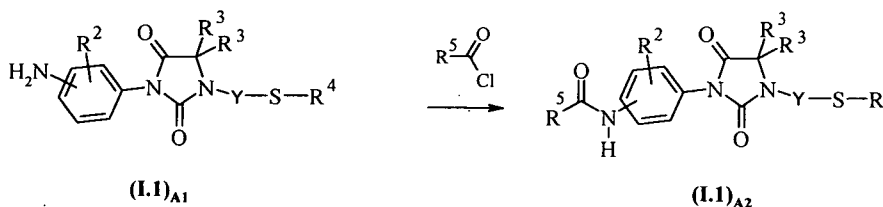
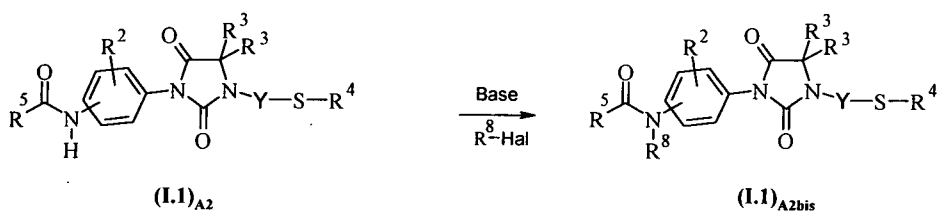


Schéma A2

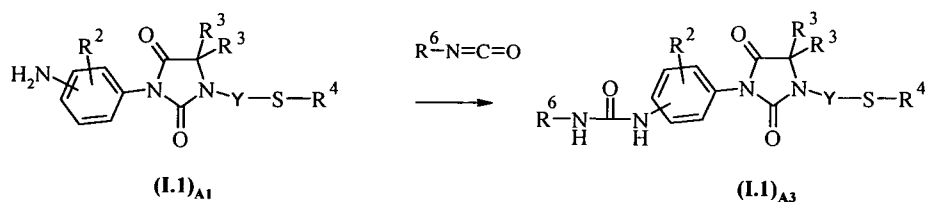
La synthèse des intermédiaires de formule générale **(I.1)A2bis**, schéma A2bis, dans lesquels  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  et Y sont tels que décrits ci-dessus est effectuée par substitution nucléophile d'un atome d'halogène du réactif halogéné de formule générale  $R^8$ -Hal, par l'anion de l'acétamide de formule générale **(I.1)A2** généré en présence d'une base telle que, par exemple NaH, dans un solvant polaire aprotique tel que le DMF ou le DMSO. La réaction s'effectue généralement à une température variant de 20 à 30° C et pour une durée de 1 à 5 heures.



10

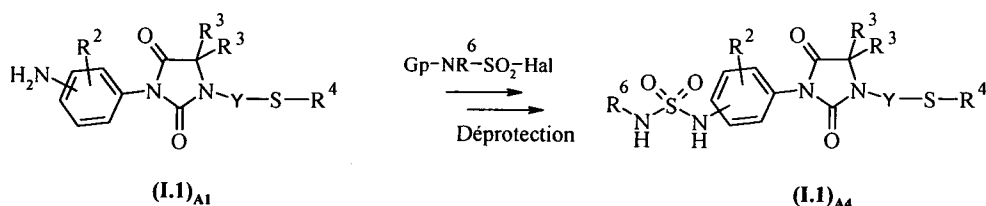
Schéma A2bis**A.3) Préparation des dérivés urée :**

Les dérivés d'urée de formule générale **(I.1)A3** dans lesquels  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et  $R^6$  sont tels que décrits ci-dessus, sont préparés en une étape à partir des dérivés anilines de formule générale **(I.1)A1**, schéma A3. La réaction s'effectue en présence d'un dérivé d'isocyanate  $R^6$ -N=C=O, par chauffage du mélange réactionnel à une température comprise entre 70 et 120° C, généralement dans un solvant inerte tel que, par exemple, un solvant chloré et en particulier le 1,2-dichloroéthane et pour une durée de plusieurs heures.

Schéma A3

**A.4) Préparation des dérivés sulfamides :**

Les dérivés sulfamides de formule générale **(I.1)<sub>A3</sub>** dans lesquels R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>6</sup> sont tels que décrits ci-dessus, sont préparés à partir des dérivés anilines de formule générale **(I.1)<sub>A1</sub>**, schéma A4. La réaction est effectuée dans les conditions expérimentales analogues à celles décrites dans *WO2007125197*.

Schéma A4**A.5) Préparation des dérivés sulfonamides :**

Les dérivés sulfonamides de formule générale **(I.1)<sub>A5</sub>** dans lesquels R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et Y sont tels que décrits ci-dessus, sont préparés à partir des dérivés anilines de formule générale **(I.1)<sub>A1</sub>**, schéma A5. La réaction est effectuée dans les conditions expérimentales analogues à celles décrites par G.H. Chu et collaborateurs dans *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 1951-1955. La réaction s'effectue en faisant réagir un dérivé chlorure de sulfonyl R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>-Cl et le composé aniline de formule générale **(I.1)<sub>A1</sub>** dans lequel R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, ont été définis précédemment, à une température comprise entre 20°C et 30°C (de préférence 25°C), dans un solvant inerte tel que par exemple le tétrahydrofurane, un solvant chloré et en particulier le 1,2-dichloroéthane et pour une durée de plusieurs heures. Le dérivé disulfonamide de formule générale **(I.1)<sub>A5-1</sub>** est ensuite mis en réaction à une température comprise entre 20°C et 30°C (de préférence 25°C), en présence d'une base minérale et en particulier l'hydroxyde de lithium dans un solvant inerte tel que par exemple le tétrahydrofurane, un solvant alcoylé et en particulier le méthanol et pour une durée de plusieurs heures.

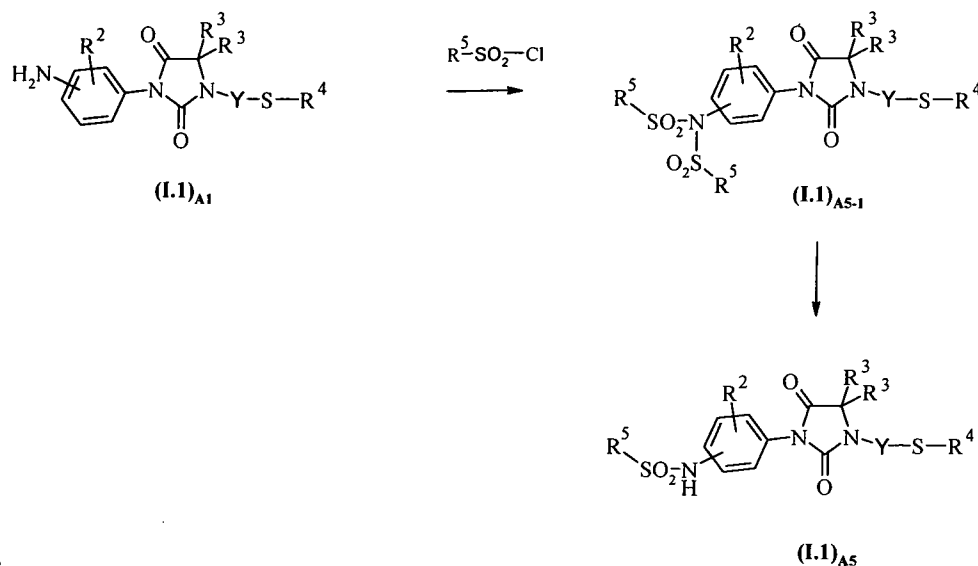


Schéma A5

**B) Synthèses pour préparer les composés de formule générale (I.1) dans lesquels  $\text{R}^1$  est un groupe carboxamide :**

**B.1) Préparation des dérivés carboxamides :**

Les dérivés carboxamides de formule générale (I.1)<sub>B1</sub> dans lesquels  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  et  $\text{R}^4$  sont tels que décrits ci-dessus, sont préparés en une étape à partir des dérivés nitriles de formule générale (I.1), schéma B1. La réaction d'hydrolyse est effectuée dans un mélange d'acide trifluoroacétique et d'acide sulfurique, suivi d'un traitement en milieu aqueux (*J. Org. Chem.* 2005, **70** (5), 1926-1929).

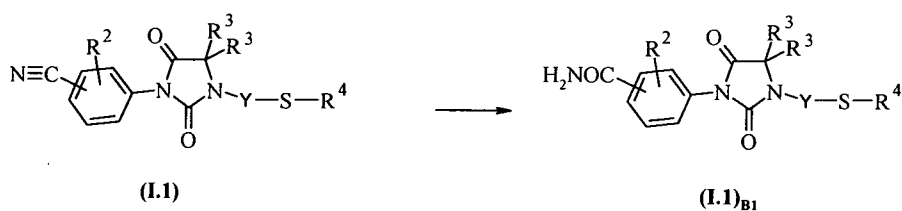


Schéma B1

### C) Préparation des intermédiaires de formule générale (II) :

La synthèse des arylhydantoïnes intermédiaires de formule générale (II) dans lesquels R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que décrits ci-dessus peuvent être effectuées selon les stratégies  
5 décrites dans les schémas ci-dessous :

#### C.1) Préparation des arylhydantoïnes par condensation :

La synthèse de l'arylhantoïne de formule générale (II), schéma B1, peut être effectuée par substitution nucléophile de l'atome de fluor porté par le noyau aromatique du composé de formule générale (II)<sub>1</sub> par l'anion de l'hydantoïne de formule générale (II)<sub>2</sub>  
10 généré en présence d'une base telle que, par exemple K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La réaction s'effectue par chauffage à une température comprise entre 65 et 140° C et dans un solvant polaire aprotique tel que, par exemple, le DMF ou le DMSO. La température et le temps de réaction sont fonction du caractère nucléofuge de l'atome de fluor qui est fortement dépendant de la nature de R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>. Les hydantoïnes de formule générale (II)<sub>2</sub> non  
15 commerciales peuvent être préparées selon des méthodes décrites dans la littérature (p. ex. *J. Med. Chem.* 1984, **27** (12), 1663-8). Les hydantoïnes de formule générale (II)<sub>2</sub> non commerciales peuvent être préparées selon des méthodes décrites dans la littérature (p. ex. *J. Med. Chem.* 1984, **27** (12), 1663-8).

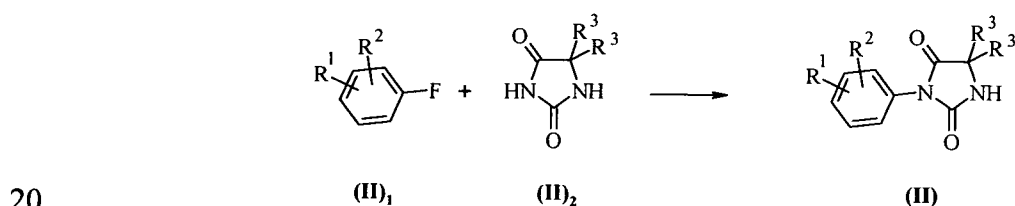


Schéma C1

Dans les cas où R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ne sont pas suffisamment électro-attracteurs pour favoriser la substitution nucléophile aromatique décrite dans le schéma C1, une approche par couplage entre un acide aryl boronique et l'hydantoïne de formule générale (II)<sub>2</sub> en  
25 présence d'acétate de cuivre peut être envisagée (*Synlett* 2006, 14, 2290-2) pour obtenir les composés de formule générale (II).

**C.2) Préparation des arylhydantoïnes par construction du cycle hydantoïne à partir d'arylisocyanate :**

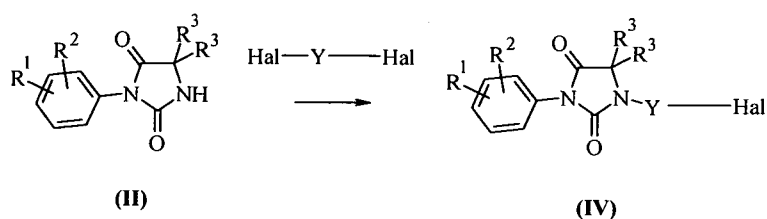
L'accès aux hydantoïnes de formule générale (II) se fait, dans ce cas, selon un protocole décrit dans *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, **14**, 5285.

**C.3) Préparation des arylhydantoïnes par construction du cycle hydantoïne à partir des isocyanates d'aminoesters :**

Alternativement, les arylhydantoïnes de formule générale (II) peuvent être synthétisées à partir d'isocyanate d'aminoesters tel que décrit dans *Eur. J. Med. Chem.* 1984, **19** (3), 261.

**D) Préparation des intermédiaires de formule générale (IV) :**

La synthèse des intermédiaires de formule générale (IV), schéma D1, dans lesquels R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et Y sont tels que décrits ci-dessus est effectuée par substitution nucléophile d'un atome d'halogène du réactif dihalogéné de formule générale Hal-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, par l'anion de l'hydantoïne de formule générale (II) généré en présence d'une base telle que, par exemple NaH, dans un solvant polaire aprotique tel que le DMF ou le DMSO. La réaction s'effectue généralement à une température variant de 20 à 60° C et pour une durée de 1 à 15 heures.



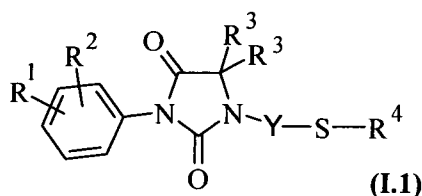
20

Schéma D1

Ainsi, l'invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, procédé comprenant l'obtention de composés de formule générale (I.1) (composé de formule générale (I), dans laquelle X représente l'atome de soufre),

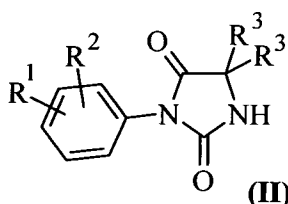


- 32 -



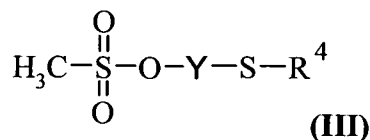
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et Y sont tels que définis précédemment,

soit par condensation des dérivés d'hydantoïne de formule générale (II),



5

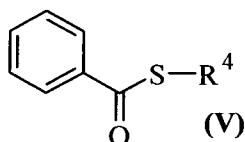
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , et  $R^3$  sont tels que définis précédemment, en présence d'une base forte à une température comprise entre 25 et 60° C, dans un solvant polaire anhydre, sur les dérivés mésylates de formule générale (III),



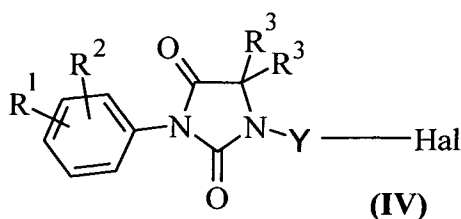
10

dans laquelle  $R^4$  et Y sont tels que définis précédemment,

soit par le traitement de dérivés thiobenzoyls de formule générale (V),



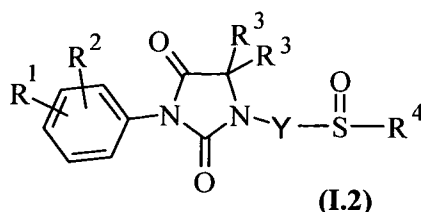
dans laquelle  $R^4$  est tel que défini précédemment, par un alcoolate dans un solvant protique polaire suivi de l'addition du dérivé halogéné de formule générale (IV),



15

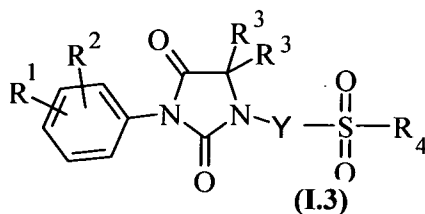
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et Y sont tels que définis précédemment, en solution dans un solvant polaire ;

composés de formule générale (I.1) dont le groupe thioéther est oxydé en sulfoxyde de  
5 formule générale (I.2) (composé de formule générale (I) dans laquelle X représente le radical  $-SO-$ ),



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et Y sont tels que définis précédemment,

dérivés sulfoxydes de formule générale (I.2) qui sont oxydés en sulfones de formule  
10 générale (I.3) (composé de formule générale (I) dans laquelle X représente le groupe  $-SO_2-$ ),



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et Y sont tels que définis précédemment.

De manière préférentielle, les oxydations mentionnées ci-dessus ont lieu en présence  
15 d'Oxone®.

La salification des composés de formule (I) peut être effectuée par toute méthode connue de l'homme du métier. Par exemple, la salification peut être réalisée par ajout de base ou d'acide, par exemple, d'hydroxyde de sodium, de potassium, ou d'acide chlorhydrique.

20 Selon une variante, l'objet de l'invention est l'un des composés suivants, à titre d'intermédiaire :

- 1-(5-iodopentyl)-5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidine-2,4-dione

- 1-(8-iodooctyl)-5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
- 1-(9-bromononyl)-5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
- 5 - 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzotrile
- 4-[3-(9-bromononyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzotrile
- 5,5-dimethyl-3-(3-methyl-4-nitrophenyl)imidazolidine-2,4-dione
- 10 - 1-(9-bromononyl)-5,5-dimethyl-3-(3-methyl-4-nitrophenyl)imidazolidine-2,4-dione.

Les composés de formule **(I)** selon la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. En effet, on a découvert que les composés de formule **(I)** de la présente invention possèdent une activité anti-tumorale (anti-cancéreuse), et plus particulièrement une activité inhibitrice de la prolifération cellulaire des cellules exprimant des récepteurs aux androgènes telles que les cellules prostatiques de type LnCAP. Ainsi, les composés de la présente invention peuvent être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent avantageusement être utilisés pour le traitement des cancers, particulièrement des cancers hormonodépendants, des cancers exprimant des récepteurs aux androgènes et plus particulièrement des cancers du sein et de la prostate. On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

15

20

La présente demande a donc également pour objet, les composé de formule **(I)** tels que définis précédemment en tant que médicaments.

Également, la présente demande a pour objet les composé de formule **(I)** tels que définis précédemment en tant que médicaments destinés à traiter les maladies prolifératives, préférentiellement les cancers, très préférentiellement les cancers hormonodépendants ou bien les cancers exprimant des récepteurs aux androgènes, ou encore les cancers de la prostate et du sein et de manière très préférentielle les cancers de la prostate.

25

La présente demande a également pour objet, des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

- 5 La présente demande a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament anti-tumoral.

La présente demande a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament destiné à inhiber la prolifération cellulaire.

- 10 La présente demande a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les maladies prolifératives, préférentiellement les cancers, très préférentiellement les cancers hormono-dépendants ou les cancers exprimant des récepteurs aux androgènes, ou les cancers de la prostate et du sein et de manière très préférentielle les cancers de la prostate.

- 15 La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

- 20 Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrées par voie intraveineuse.

- 25 Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par référence.

### **Partie expérimentale**

Suivant les définitions des variables R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, n et R<sup>4</sup>, les composés selon l'invention peuvent être préparés selon les différentes méthodes décrites ci-dessus.

- 5 Les exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

#### **Exemple 1 : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Sous argon, on ajoute NaH (à 60 %) (44 mg, 1,1 mmole) à une solution de  
10 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-imidazolidine-2,4-dione (317 mg, 1 mmole) dans du DMF anhydre (8 ml). Un dégagement gazeux accompagne le changement de coloration du milieu réactionnel qui devient orange. L'agitation est maintenue 1 heure à 23° C avant d'ajouter le 9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-thio]nonyl  
15 méthanesulfonate (préparé selon un protocole expérimental décrit dans *WO 2005077968*) (332 mg, 0,8 mmole). Après 15 heures de réaction, le milieu réactionnel est versé dans de l'eau (25 ml) et extrait par AcOEt (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement par de l'eau (25 ml) et de la saumure (25 ml). Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la solution organique est filtrée et  
20 concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 1/1 jusqu'à 0/1). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 72 % (364 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x  
25 CH<sub>3</sub>) ; 1,30 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 2** : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione

A une solution du composé décrit dans l'exemple 1 (364 mg, 0,57 mmole) dans le THF  
5 (75 ml) on ajoute de l'Oxone® (211 mg, 0,34 mmole) et de l'eau (10 ml). Le mélange réactionnel est agité pendant 20 minutes, temps nécessaire à la conversion complète du produit de départ, et versé ensuite dans de l'eau (100 ml). Le composé est extrait par AcOEt (2 x 75 ml), les phases organiques sont rassemblées et lavées par de la saumure. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> la solution organique est filtrée et concentrée sous vide. Le  
10 résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 1/1 jusqu'à 1/4). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 86 % (321 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,42 (d, 1H, Ph) ; 8,30 (d, 1H, Ph) ; 8,17 (dd, 1H, Ph) ; 3,39 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,88 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,02 (m,  
15 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,72 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,56 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,42 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 3** : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione

On ajoute de l'Oxone® (566 mg, 0,93 mmole) à une solution du composé de l'exemple 2  
20 (200 mg, 0,31 mmole) dans le THF (6 ml). Le mélange réactionnel est complété par de l'eau (3 ml) et agité à 23° C pendant 3 h 30, temps nécessaire à la conversion totale du produit de départ. L'ensemble est ensuite versé dans de l'eau (25 ml) et extrait par AcOEt (2 x 25 ml). Après décantation, les phases organiques sont rassemblées et lavées par de la saumure (20 ml), séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées à sec sous vide.  
25 Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/1 jusqu'à 3/7). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 89 % (185 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,28 (d, 1H, Ph) ; 8,15 (d, 1H, Ph) ; 8,04 (dd, 1H, Ph) ; 3,24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>) ; 3,05 (m, 2H,  
30 CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>) ; 2,32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,59 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,41 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,24 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 4** : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]pentyl}imidazolidine-2,4-dione

4.1) 1-(5-iodopentyl)-5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidine-2,4-dione

Sous argon, on ajoute NaH (à 60 %) (65 mg, 1,6 mmole) à une solution de de 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-imidazolidine-2,4-dione (500 mg, 1,6 mmole) dans du DMF anhydre (20 ml). Un dégagement gazeux accompagne le changement de coloration du milieu réactionnel qui devient orange. L'agitation est maintenue 1 heure à 23° C avant d'ajouter, sans dilution, le 1,5-diiodopentane (350 µl, 2,4 mmoles). Après 15 heures de réaction, le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (25 ml) et extrait par AcOEt (2 x 25 ml). Les phases organiques sont réunies et lavées successivement par de l'eau (25 ml) et de la saumure (25 ml). Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la solution organique est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 6/4). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 47 % (380 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,29 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,47 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**4.2) 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]pentyl}imidazolidine-2,4-dione**

Sous argon, à une solution de S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) benzene-carbothioate  
5 (préparé selon un protocole expérimental décrit dans *WO 2005077968*) (221 mg, 0,74 mmole) dans MeOH (10 ml) on ajoute tBuOK<sup>+</sup> (124 mg, 1,11 mmole) et l'agitation est maintenue 30 minutes à 23° C. L'intermédiaire 4.1 (380 mg, 0,74 mmole) en solution dans MeOH (10 ml) est ensuite ajouté en une portion. Après 24 heures d'agitation, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau (25 ml) et extrait par AcOEt  
10 (2 x 25 ml). Après décantation, les phases organiques sont réunies et lavées par de l'eau (20 ml) et de la saumure (20 ml), séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées à sec sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 6/4). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 75 % (320 mg).

15 <sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,59 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,50 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Exemple 5 : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{5-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]pentyl}imidazolidine-2,4-dione**

20

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'exemple 2, le composé de l'exemple 4 remplaçant le composé de l'exemple 1. On obtient 136 mg d'un solide blanc (73 %). Point de fusion : 95-96° C.

25 <sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,33 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,80 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,76 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,47 (m, 8H, (2 x CH<sub>3</sub>) + CH<sub>2</sub>).



**Exemple 6** : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]octyl}imidazolidine-2,4-dione

5 **6.1) 1-(8-iodooctyl)-5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 4.1, le 1,8-diiodooctane remplaçant le 1,5-diiodopentane. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 44 % (229 mg).

10  $^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,28 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{I} + \text{NCH}_2$ ) ; 1,73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1,63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1,46 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ) ; 1,30 (m, 8H, 4 x  $\text{CH}_2$ ).

**6.2) 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]octyl}imidazolidine-2,4-dione**

15 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'exemple 4, l'intermédiaire 6.1 remplaçant l'intermédiaire 4.1. On obtient une huile jaune pâle avec un rendement de 78 %.

20  $^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,28 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ) ; 2,58 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ) ; 2,47 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ) ; 2,27 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1,76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1,62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1,51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1,46 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ) ; 1,30 (m, 8H, 4 x  $\text{CH}_2$ ).

**Exemple 7** : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{8-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]octyl}imidazolidine-2,4-dione

25 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'exemple 2, l'exemple 6 remplaçant le composé de l'exemple 1. On obtient 61 mg d'une huile jaune pâle (64 %).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,63 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,32 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 8 : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]decyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'exemple 1, le 10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]decyl méthanesulfonate (préparé selon un protocole expérimental analogue à celui décrit dans *WO 2005077968*) remplaçant le 9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-thio]nonyl méthanesulfonate. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 13 % (125 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,47 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,29 (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 9 : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]décyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'exemple 2, le composé de l'exemple 8 remplaçant le composé de l'exemple 1. Le composé attendu est obtenu sous forme d'huile jaune pâle avec un rendement de 74 % (71 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,80 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,71 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,33 (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 10 : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]undécyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'exemple 1, le 10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]undécyl méthanesulfonate (préparé selon un protocole expérimental analogue à celui décrit dans *WO 2005077968*) remplaçant le 9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-thio]nonyl méthanesulfonate. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 43 % (328 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,42 (d, 1H, Ph) ; 8,30 (d, 1H, Ph) ; 8,18 (dd, 1H, Ph) ; 3,38 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,67 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,56 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,40 (m, 14H, 7 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 11 : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{11-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]undécyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'exemple 2, l'exemple 10 remplaçant le composé de l'exemple 1. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 72 % (240 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,30 (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 12 : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

5 **12.1) 1-(9-bromononyl)-5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 4.1, le 1,9-dibromononane remplaçant le 1,5-diiodopentane. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 45 % (1,24 g).

10  $^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Br) ; 3,29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 1,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,32 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**12.2) 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

15 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'exemple 4, l'intermédiaire 12.1 remplaçant l'intermédiaire 4.1 et le S-(4,4,4-trifluorobutyl) benzenecarbothioate (préparé selon WO 2005077968) remplaçant l'intermédiaire S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) benzene-carbothioate. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de  
20 83 % (231 mg).

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8,42 (d, 1H, Ph) ; 8,30 (d, 1H, Ph) ; 8,18 (dd, 1H, Ph) ; 3,38 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>) ; 2,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,32 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 13 : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'exemple 2, le composé de l'exemple 12 remplaçant le composé de l'exemple 1. On obtient une huile jaune pâle avec un rendement de 73 % (140 mg).

$^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,08 (dd, 1H, Ph) ; 3,30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,71 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,62 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,35 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

10 **Exemple 14 : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'exemple 4, l'intermédiaire 12.1 remplaçant l'intermédiaire 4.1 et le S-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexyl) benzenecarbothioate (préparé selon WO 2005077968) remplaçant l'intermédiaire S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl) benzene-carbothioate. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 78 % (212 mg).

20  $^1\text{H NMR}$  400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8,42 (d, 1H, Ph) ; 8,30 (d, 1H, Ph) ; 8,18 (dd, 1H, Ph) ; 3,39 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,80 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,64 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,56 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,41 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

25 **Exemple 15 : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'exemple 2, le composé de l'exemple 14 remplaçant le composé de l'exemple 1. On obtient une huile jaune pâle avec un rendement de 85 % (145 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (dd, 1H, Ph) ; 3,29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3,00 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,78 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,62 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ;  
5 1,31 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 16 : 3-[4-amino-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Au composé de l'exemple 1 (1,08 g, 1,7 mmole) dissous dans AcOEt (30 ml) on ajoute SnCl<sub>2</sub>, 2H<sub>2</sub>O (3,84 g, 17 mmoles). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux jusqu'à  
10 disparition du composé de départ (5 h 30) et ensuite refroidi à l'aide d'un bain de glace. Après dilution par AcOEt (30 ml), l'ensemble est versé sur une solution aqueuse 1M de NaHCO<sub>3</sub> (120 ml). Le mélange est agité quelques heures au cours desquelles un précipité blanc se forme. Ce précipité est éliminé par filtration sur célite. Le filtrat est  
15 décanté et la solution organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée à sec sous vide. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 84 % (868 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 7,31 (d, 1H, Ph) ; 7,22 (dd, 1H, Ph) ; 6,86 (d, 1H, Ph) ; 5,80 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,27 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,47 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,39 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,25 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 17** : N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]-nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide

A une solution de l'exemple 16 (230 mg, 0,38 mmole) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (2 ml) on  
5 ajoute goutte-à-goutte du chlorure d'acétyle (1 ml, 37 éq.), à 23° C. Le mélange  
réactionnel est agité pendant 1 heure et concentré à sec sous vide. Le résidu  
d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/1 jusqu'à  
3/7). Après collection et concentration des fractions pures, le composé attendu est  
10 obtenu sous forme d'une huile incolore qui cristallise lentement avec un rendement de  
91 % (225 mg). Point de fusion : 84-86° C.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 9,67 (s, 1H, NH) ; 7,80 (d, 1H, Ph) ; 7,69 (dd, 1H,  
Ph) ; 7,58 (d, 1H, Ph) ; 3,28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,48 (m, 2H,  
SCH<sub>2</sub>) ; 2,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO) ; 1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 2H,  
CH<sub>2</sub>) ; 1,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,43 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,28 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

15 **Exemple 18** : N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-  
pentafluoropentyl)sulfinyl]-nonyl}imidazolidin-1-yl)-  
2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du  
composé de l'exemple 2, le composé de l'exemple 17 remplaçant le composé de  
20 l'exemple 1. On obtient une huile incolore avec un rendement de 61 % (98 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 9,63 (s, 1H, NH) ; 7,81 (d, 1H, Ph) ; 7,68 (dd, 1H,  
Ph) ; 7,58 (d, 1H, Ph) ; 3,28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,38 (m,  
2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO) ; 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,44 (s,  
6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,30 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 19 : 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)nonyl]}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzotrile**

**5 19.1) 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzotrile**

Un mélange de 4-fluoro-2-(trifluorométhyl)benzotrile (5,67 mg, 30 mmoles), 5,5-diméthyl-hydantoïne (7,68 g, 60 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,28 g, 60 mmoles) dans le DMF (45 ml) est réparti en parts égales dans trois tubes destinés au four à micro-onde. Sous agitation magnétique, chaque tube est irradié à 140° C pendant 20 minutes. Les masses réactionnelles sont ensuite réunies, versées dans de l'eau (200 ml) et extraites par AcOEt (2 x 75 ml). Les phases organiques sont réunies, lavées par de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu cristallisé dans Et<sub>2</sub>O (25 ml). Après recristallisation dans EtOH (75 ml), la poudre est filtrée et séchée sous vide. Le composé attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 46 % (4,1 g). Point de fusion : 212-213° C.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8,80 (s, 1H, NH) ; 8,29 (d, 1H, Ph) ; 8,18 (s, 1H, Ph) ; 8,02 (d, 1H, Ph) ; 1,42 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**19.2) 4-[3-(9-bromononyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl) benzotrile**

20 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 12.1, l'intermédiaire 19.1 remplaçant le 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidine-2,4-dione. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 80 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,29 (d, 1H, Ph) ; 8,18 (d, 1H, Ph) ; 8,04 (dd, 1H, Ph) ; 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Br) ; 3,29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 1,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,32 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).



**19.3) 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 4.2, l'intermédiaire 19.2 remplaçant l'intermédiaire 4.1. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 89 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,24 (d, 1H, Ph); 8,13 (d, 1H, Ph); 7,99 (dd, 1H, Ph); 3,22 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2,52 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2,44 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2,26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,40 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1,21 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 20 : 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'Exemple 2, le composé de l'Exemple 19 remplaçant le composé de l'Exemple 1. On obtient une huile incolore avec un rendement de 78 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,29 (d, 1H, Ph); 8,18 (d, 1H, Ph); 8,03 (dd, 1H, Ph); 3,28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2,82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,62 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1,45 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1,31 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 21 : 4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzamide**

Le composé de l'Exemple 19 (359 mg, 0,58 mmole) est mélangé à de l'acide trifluoroacétique (4 ml) et de l'acide sulfurique (1 ml). Après 15 heures d'agitation à 60° C, le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau-glace et extrait par AcOEt (2 x 50 ml). Les phases organiques sont réunies et lavées successivement par de l'eau, une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de la saumure. La solution organique est ensuite séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 9/1 jusqu'à 4/6). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 70 %.

LC-MS (UV) : pureté (220 nm) : 99 %. ES<sup>-</sup> : (M+TFA-H)<sup>-</sup> : 746.

**Exemple 22** : 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)benzamide

- 5 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'Exemple 2, le composé de l'Exemple 21 remplaçant le composé de l'Exemple 1. On obtient une huile incolore avec un rendement de 50 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7,96 (s large, 1H, ½ NH<sub>2</sub>) ; 7,81 (s, 1H, Ph) ; 7,70 (d, 1H, Ph) ; 7,59 (m, 2H, Ph + ½ NH<sub>2</sub>) ; 3,25 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,57 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,40 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,25 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 23** : 5,5-diméthyl-3-(3-méthyl-4-nitrophenyl)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione

**23.1) 5,5-diméthyl-3-(3-méthyl-4-nitrophenyl)imidazolidine-2,4-dione**

- 15 Un mélange de 5-fluoro-2-nitrotoluène (1,55 g, 10 mmoles), 5,5-diméthylhydantoïne (1,28 g, 10 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 g, 10 mmoles) dans le DMF (15 ml) est introduit dans une vial destinée au four à micro-onde et irradié à 100° C pendant 70 minutes, sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans de l'eau (200 ml) et extrait par AcOEt (2 x 75 ml). Les phases organiques sont réunies, lavées par de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrées. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 7/3). Le composé attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 25 % (666 mg). Point de fusion : 177-178° C.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8,70 (s, 1H, NH) ; 8,10 (d, 1H, Ph) ; 7,58 (s, 1H, Ph) ; 7,52 (dd, 1H, Ph) ; 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,41 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**23.2) 1-(9-bromononyl)-5,5-dimethyl-3-(3-methyl-4-nitrophenyl)imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 12.1, l'intermédiaire 23.1 remplaçant le 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidine-2,4-dione. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 74 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,10 (d, 1H, Ph); 7,59 (d, 1H, Ph); 7,53 (dd, 1H, Ph); 3,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Br); 3,29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2,54 (s, 3H, 1 CH<sub>3</sub>); 1,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,44 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1,32 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**23.3) 5,5-diméthyl-3-(3-méthyl-4-nitrophenyl)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 4.2, l'intermédiaire 23.2 remplaçant l'intermédiaire 4.1. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 90 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,10 (d, 1H, Ph); 7,59 (d, 1H, Ph); 7,54 (dd, 1H, Ph); 3,26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2,56 (m, 5H, SCH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>); 2,49 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 2,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,45 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1,28 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**20 Exemple 24 : 5,5-diméthyl-3-(3-méthyl-4-nitrophenyl)-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'Exemple 2, le composé de l'Exemple 23 remplaçant le composé de l'Exemple 1. On obtient une huile incolore avec un rendement de 50 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,05 (s, 1H, Ph); 7,53 (d, 1H, Ph); 7,49 (m, 1H, Ph); 3,24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2,70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>); 2,49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,57 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 1,40 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>); 1,25 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 25 : 3-(4-amino-3-methylphenyl)-5,5-dimethyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental est le même que celui décrit pour le composé de l'Exemple 16, le composé de l'Exemple 23 remplaçant le composé de l'Exemple 1. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile brune avec un rendement de 93 %.

$^1\text{H}$  NMR 400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6,81 (d, 1H, Ph) ; 6,78 (dd, 1H, Ph) ; 6,60 (d, 1H, Ph) ; 5,02 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 3,25 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ) ; 2,57 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ) ; 2,48 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ) ; 2,30 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 2,04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1,48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1,37 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ) ; 1,22 (m, 10H, 5 x  $\text{CH}_2$ ).

**Exemple 26 : 3-(4-amino-3-methylphenyl)-5,5-dimethyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoro pentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'Exemple 2, le composé de l'Exemple 25 remplaçant le composé de l'Exemple 1. On obtient une huile incolore avec un rendement de 56 %.

$^1\text{H}$  NMR 400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ .: 6,82 (d, 1H, Ph) ; 6,79 (dd, 1H, Ph) ; 6,60 (d, 1H, Ph) ; 5,02 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 3,25 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ) ; 2,72 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{S(=O)CH}_2$ ) ; 2,34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 2,04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 1,91 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 1,61 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ) ; 1,41 (m, 8H, 2 x  $\text{CH}_3$  +  $\text{CH}_2$ ) ; 1,25 (m, 8H, 4 x  $\text{CH}_2$ ).

**Exemple 27** : 1-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl] nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-méthylphényl]-3-(1-méthylpropyl)urea

5 Sous atmosphère d'argon, le composé de l'exemple 25 (395 mg, 0,72 mmole) est dissous dans du 1,2-dichloroéthane anhydre (10 ml) avant l'addition goutte-à-goutte de sec-butylisocyanate (0,35 ml, 3 mmoles) à 23° C. L'ensemble est ensuite chauffé à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est alors versé sur de l'eau froide et extrait à l'aide de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après décantation, la phase organique est lavée par de l'eau et de la  
10 saumure. La solution organique est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée, concentrée à sec sous vide et le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : heptane/AcOEt : 1/0 jusqu'à 4/6). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 36 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,96 (d, 1H, NH) ; 7,61 (s, 1H, NH) ; 7,07 (d, 1H, Ph) ; 7,02 (dd, 1H, Ph) ; 6,48 (d, 1H, Ph) ; 3,59 (m, 1H, CH) ; 3,26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,58-1,42 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>) ; 1,40 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,30 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>) ; 1,07 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Exemple 28** : 1-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl] nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-méthylphényl]-3-(1-méthylpropyl)urea

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'Exemple 2, le composé de l'Exemple 25 remplaçant le composé de l'Exemple 1. On obtient une huile incolore avec un rendement de 63 %.

25 <sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,96 (d, 1H, NH) ; 7,61 (s, 1H, NH) ; 7,07 (d, 1H, Ph) ; 7,02 (dd, 1H, Ph) ; 6,48 (d, 1H, Ph) ; 3,59 (m, 1H, CH) ; 3,26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,86-2,65 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,61 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,41 (m, 10H, 2 x CH<sub>2</sub> + 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,30 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>) ; 1,07 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Exemple 29** : tert-butyl {[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl] nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-methylphenyl)sulfamoyl} carbamate

5 Une solution du composé de l'Exemple 25 (612 mg, 1,1 mmole) et de Et<sub>3</sub>N (0,19 ml, 1,33 mmole) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (30 ml) est agitée à 0° C. D'autre part, une solution de chlorosulfonyl isocyanate (0,11 ml, 1,22 mmole) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (10 ml), refroidie à 0° C, est complétée par t-BuOH (0,12 ml, 1,22 mmole) avant d'être ajoutée  
10 0° C suivi de 1 heure et demi à 23° C. Le milieu réactionnel est ensuite lavé successivement par de l'eau (2 x 100 ml), une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) et de la saumure (50 ml). La solution organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée à sec. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 1/0 jusqu'à 6/4). Le composé attendu est obtenu sous forme d'un  
15 solide blanc avec un rendement de 85 %. Point de fusion 122-124° C.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,07 (s, 1H, NH) ; 9,64 (s, 1H, NH) ; 7,28 (d, 1H, Ph) ; 7,20 (m, 2H, Ph) ; 3,28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,56 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,29 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>) ; 1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,42 (s, 15H, 2 x CH<sub>3</sub> + tBu) ; 1,28 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

20 **Exemple 30** : N-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl] nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-methylphenyl)sulfamide

A une solution de l'exemple 29 (250 mg, 0,36 mmole) dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (5 ml/3ml) refroidie à 0° C, une solution d'HCl dans l'éther éthylique (2N, 3 ml) est  
25 ajoutée en 3 portions de 1 ml et l'ensemble est agité pendant 60 heures à 23° C. Les volatiles sont évaporés sous vide et le résidu est repris dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) et NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). Après agitation et décantation, la phase organique est lavée par de l'eau (50 ml) suivi de saumure. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtration et concentration à sec, le résidu est purifié sur une colonne de silice (Heptane/AcOEt : 10/0 jusqu'à 1/1).  
30 Le produit attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 76 %. Point de fusion : 102-104° C.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,60 (s, 1H, NH) ; 7,42 (d, 1H, Ph) ; 7,14 (m, 2H, Ph) ; 6,97 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,27 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>) ; 1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,41 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,30 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 31** : N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxy-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl] nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-méthylphényl]sulfamide

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'Exemple 2, le composé de l'Exemple 30 remplaçant le composé de l'Exemple 1. On obtient une solide blanc avec un rendement de 62 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,60 (s, 1H, NH) ; 7,42 (d, 1H, Ph) ; 7,14 (m, 2H, Ph) ; 6,97 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,40 (m, 8H, 2 x CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>) ; 1,30 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 32** : N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxy-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl] nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-méthylphényl]sulfamide

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'Exemple 3, le composé de l'Exemple 31 remplaçant le composé de l'Exemple 2. On obtient une huile incolore.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,55 (s, 1H, NH) ; 7,37 (d, 1H, Ph) ; 7,09 (m, 2H, Ph) ; 6,92 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 3,05 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,39 (m, 8H, 2 x CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>) ; 1,22 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 33** : 3-[4-amino-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'Exemple 3, le composé de l'Exemple 16 remplaçant le composé de l'Exemple 2.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 7,30 (d, 1H, Ph) ; 7,21 (dd, 1H, Ph) ; 6,85 (d, 1H, Ph) ; 5,80 (s, 1H, NH) ; 3,27 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,90 (m, H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,40 (s, 8H, 2 x CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>) ;  
5 1,29 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 34 : 7-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-5-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione**

**34.1) 5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione**

Sous argon et à 23°, on ajoute le cyanure de sodium (1.47g, 30 mmole) puis le  
10 carbonate d'ammonium (7.5g, 78 mmole) à une solution de cyclobutanone (1.49 ml, 20 mmole) dilué dans un mélange de solvant éthanol-eau (16ml). Le mélange réactionnel est chauffé 6 heures à 70° C. Après refroidissement du milieu réactionnel, on verse de l'eau (15ml) puis on ajoute avec précaution une solution d'acide chlorhydrique concentré (13 ml). Agiter 10 heures à 23°C puis évaporer au rotavapor l'éthanol et une  
15 partie de l'eau contenu dans le mélange réactionnel. Filtrer le précipité sur fritté puis laver à l'eau. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre beige avec un rendement de 39 % (1.1 g).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 10,49 (sé, 1H, NH) ; 8,27 (s, 1H, NH) ; 2,31-2.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,19-2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,83-1.90 (m, 1H, CH<sub>A</sub>) ; 1,71-1.76 (m, 1H, CH<sub>B</sub>).

20 Point de fusion : 223-225°C



**34.2) 7-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione**

Sous argon, à une solution de 5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione (préparé précédemment) (221 mg, 0,74 mmole) dans DMF (6 ml) on ajoute le carbonate de potassium (1,09 g, 7,85 mmole) et le composé 5-fluoro-2-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl-imidazolidine-2,4-dione (500 mg, 1,6 mmole). On chauffe à 65°C pendant 2 heures puis l'agitation est maintenue 12 heures à 23°C. Le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (25 ml) et extrait par AcOEt (2 x 25 ml). Les phases organiques sont réunies et lavées successivement par de l'eau (25 ml) et de la saumure (25 ml). Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la solution organique est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 3/7). Après lavage à l'isopentane puis filtration, le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre jaune pâle avec un rendement de 50 % (645 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 9,15 (s, 1H, NH) ; 8,30 (d, 1H, Ph) ; 8,18 (d, 1H, Ph) ; 8,00 (dd, 1H, Ph) ; 2,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,94 (m, 1H, CH<sub>A</sub>) ; 1,73 (m, 1H, CH<sub>B</sub>).

**34.3) 7-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione**

Sous argon, on ajoute NaH (à 60 %) (44 mg, 1,1 mmole) à une solution de 7-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione (329 mg, 1 mmole) dans du DMF anhydre (9 ml). Un dégagement gazeux accompagne le changement de coloration du milieu réactionnel qui devient orange. L'agitation est maintenue 1 heure à 23° C avant d'ajouter le 9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-thio]nonyl méthanesulfonate (préparé selon un protocole expérimental décrit dans WO 2005077968) (332 mg, 0,8 mmole). Après 15 heures de réaction, le milieu réactionnel est versé dans de l'eau (25 ml) et extrait par AcOEt (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement par de l'eau (25 ml) et de la saumure (25 ml). Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la solution organique est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice RP18 (éluant : ACN/H<sub>2</sub>O : 8/2 jusqu'à 100). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 33 % (214 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,31 (d, 1H, Ph) ; 8,18 (d, 1H, Ph) ; 8,05 (dd, 1H, Ph) ; 3,40 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,55 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>) ; 2,45 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,03 (m, 1H, CH<sub>A</sub>) ; 1,81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,74 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>B</sub>) ; 1,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,30 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**34.4) 7-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}-5,7-diazaspiro[3.4]octane-6,8-dione**

Le composé 34.4 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 2, l'intermédiaire 34.3 remplaçant le 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione de l'exemple 1. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 79 % (170 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,31 (d, 1H, Ph) ; 8,18 (d, 1H, Ph) ; 8,06 (dd, 1H, Ph) ; 3,44 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,61 (m, 6H, CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>) ; 2,43 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 2,03 (m, 1H, CH<sub>A</sub>) ; 1,87 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>B</sub>) ; 1,62 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 1,31 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 35 : 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

**35.1) 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-2-(trifluoromethyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'Exemple 19.1, le 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorométhyl)benzène remplaçant le 4-fluoro-2-(trifluorométhyl)benzonnitrile. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 77 %.

Point de fusion : 201-203°C

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,76 (s, 1H, NH) ; 8,67 (dd, 1H, Ph) ; 8,58 (d, 1H, Ph) ; 8,04 (d, 1H, Ph) ; 1,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) .

**35.2) 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'exemple 1, l'intermédiaire 35.1 remplaçant le 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidine-2,4-dione. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 50 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,69 (dd, 1H, Ph) ; 8,57 (d, 1H, Ph) ; 8,05 (d, 1H, Ph) ; 3,27 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,57 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,48 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>) ; 2,29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,40 (s, 8H, 2 x CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>) ; 1,28 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**35.3) 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse du composé de l'Exemple 2, l'intermédiaire 35.2 remplaçant le 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione de l'exemple 1. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 85 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,69 (dd, 1H, Ph) ; 8,57 (d, 1H, Ph) ; 8,05 (d, 1H, Ph) ; 3,30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,82 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,66 (m, 2H, S(=O)CH<sub>2</sub>) ; 2,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 1,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,30 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 36 . : 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidine-2,4-dione**

**36.1) 1-{2-[2-(2-iodoethoxy)ethoxy]ethyl}-5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'intermédiaire 4.1, le 1,2bis-(2-iodoethoxy)ethane remplaçant le 1,5-diiodopentane. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 59 % (666 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,08 (m, 1H, Ph) ; 3,64 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>) ; 3,57 (s, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>) ; 3,51 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3,29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>I) ; 1,47 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

5 **36.2) 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidine-2,4-dione**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour la synthèse de l'exemple 4, l'intermédiaire 36.1 remplaçant le 1-(5-iodopentyl)-5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidine-2,4-dione. Le composé attendu est obtenu sous  
10 forme d'une huile incolore avec un rendement de 73 %.

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,08 (m, 1H, Ph) ; 3,52 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>) ; 2,63 (s, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 2,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,47 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

15 **Exemple 37 : 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidine-2,4-dione**

Le composé 37 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle  
20 décrite à l'exemple 2 en utilisant comme réactif de départ le composé 36 remplaçant le 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 88 % .

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,07 (m, 1H, Ph) ; 3,76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,55 (m, 8H, 8 x CH<sub>2</sub>) ; 3,00 (m, 1H, CH) ; 2,85 (m, 3H, 2 x CH<sub>2</sub> + CH) ; 2,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,48 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

25

**Exemple 38** : *N*-[4-{4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidin-1-yl}-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide

5 **38.1** 3-[4-amino-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidine-2,4-dione

Le composé 38 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 16 en utilisant comme réactif de départ le composé 36 remplaçant le  
 10 le 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 88 % .

MH+ expérimental = 596,1 ; M théorique = 595,2

15 **38.2** *N*-[4-{4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidin-1-yl}-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide

Le composé 38 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 17 en utilisant comme réactif de départ le composé 38.1 remplaçant le 3-[4-amino-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione. Le composé attendu est obtenu  
 20 sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 88 % .

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 9,64 (s, 1H, Ph) ; 7,80 (d, 1H, Ph) ; 7,68 (m, 1H, Ph) ; 7,59 (m, 1H, Ph) ; 3,52 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>) ; 2,63 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 2,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,45 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

25 **Exemple 39** : *N*-[4-{4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-[2-(2-{2-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]ethoxy}ethoxy)ethyl]imidazolidin-1-yl}-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide

Le composé 39 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 2 en utilisant comme réactif de départ le composé de l'exemple 38 remplaçant le composé de l'exemple 1. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une  
 30 huile jaune pâle avec un rendement de 75 % .

$^1\text{H}$  NMR 400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.64 (s, 1H, Ph) ; 7,81 (s, 1H, Ph) ; 7,68 (m, 1H, Ph) ; 7,59 (m, 1H, Ph) ; 3,59 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>) ; 2,98 (m, 1H, CH) ; 2,86 (m, 3H, CH<sub>2</sub> + CH) ; 2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,45 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

5

**Exemple 40 : N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]-N-méthylacetamide**

Sous argon, on ajoute NaH (à 60 %) (6 mg, 0,16 mmole) à une solution de N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2 (trifluorométhyl)phényl]acetamide (100 mg, 0.15 mmole) (préparé selon l'exemple 18) dans du DMF anhydre (2 ml). Un dégagement gazeux accompagne le changement de coloration du milieu réactionnel. L'agitation est maintenue 1 heure à 23° C avant d'ajouter le l'iodure de méthyle (10  $\mu\text{l}$ , 0,16 mmole). Après 1 heure de réaction on rajoute une même quantité d'hydrure de sodium et l'iodure de méthyl que précédemment puis on agite encore 3 heures à 23°C. Le milieu réactionnel est versé dans de l'eau (25 ml) et extrait par AcOEt (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement par de l'eau (25 ml) et de la saumure (25 ml). Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la solution organique est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 95/5 jusqu'à 90/10). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 72 % (72 mg).

$^1\text{H}$  NMR 400MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7,98 (d, 1H, Ph) ; 7,86 (m, 1H, Ph) ; 7,73 (d, 1H, Ph) ; 3,28 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,85 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 2,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,66 (s, 5H, CH<sub>3</sub>-CO, CH<sub>2</sub>) ; 1,44 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,30 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 41** : *N*-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]méthanesulfonamide

41.1) *N*-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]-*N*-(méthylsulfonyl)méthanesulfonamide

A une solution de l'exemple 16 (151 mg, 0,25 mmole) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (5 ml) on ajoute goutte-à-goutte du chlorure de sulfonyle (193 µl, 10 éq.) à 23° C. L'agitation est maintenue 15 heures à 23° C puis on rajoute du chlorure de sulfonyle (0,58 ml, 30 éq.) et de la diisopropyléthylamine (1,75 ml, 40 éq.). L'agitation est maintenue 3 heures à 23°C puis le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide. Le résidu d'évaporation est dilué un mélange de solvant tétrahydrofurane /méthanol/eau 1/1/1 (3 ml) et on ajoute de l'hydroxyde de lithium (25 mg, 1 mmol). L'agitation est maintenue 15 heures à 23° C puis de l'hydroxyde de lithium est ajouté (50 mg, 2 mmol.) dans un mélange de solvant tétrahydrofurane /méthanol/eau 2/2/2 (6 ml). Après 2 heures à 23°C le milieu réactionnel est versé dans de l'eau (25 ml) et extrait par AcOEt (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement par de l'eau (25 ml) et de la saumure (25 ml). Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la solution organique est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 7/3 jusqu'à 5/5). Après collection et concentration des fractions pures, le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore qui cristallise lentement avec un rendement de 47 % (81 mg).

MH<sup>+</sup> expérimental = 684,1 ; M théorique = 683,2

41.2) *N*-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]méthanesulfonamide

Le composé 41 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 2 en utilisant comme réactif de départ le composé de l'exemple 41.1 remplaçant le composé de l'exemple 1. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 71 % .

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 9.54 (s, 1H, Ph) ; 7,84 (d, 1H, Ph) ; 7,72 (m, 2H, Ph) ; 3,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,75 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,61 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 1,45 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>) ; 1,30 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>) .

5 **Exemple 42** : *N*-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimethylglycinamide

Le composé 41 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 17 en utilisant comme réactif de départ le chlorure de diméthyl amino acétyle sous sa forme chlorhydrate remplaçant le chlorure d'acétyle. Le composé  
10 attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 83 % .

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 9.85 (s, 1H, Ph) ; 8,19 (d, 1H, Ph) ; 7,81 (d, 1H, Ph) ; 7,57 (m, 1H, Ph) ; 3,27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2.30 (m, 8H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) ; 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,45 (s,  
15 8H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) ; 1,30 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>).

**Exemple 43a** : *N*-[4-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-dimethylglycinamide

Le composé 4 3a décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle  
20 décrite à l'exemple 2 en utilisant comme réactif de départ le composé de l'exemple 42 remplaçant le composé de l'exemple 1. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 65% .

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 9.85 (s, 1H, Ph) ; 8,19 (d, 1H, Ph) ; 7,81 (d, 1H, Ph) ; 7,70 (m, 1H, Ph) ; 3,19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,75 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 2.30 (m, 8H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) ;  
25 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 1,45 (s, 8H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) ; 1,30 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>).



**Exemple 43b** : Chlorhydrate de *N*-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-diméthylglycinamide

- 5 A une solution de l'exemple 43a (639 mg, 0,904 mmole) dans de l'éther anhydre (35 ml) on ajoute goutte-à-goutte une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther 2N (904 µl, 2 éq.) à 23° C. L'agitation est maintenue 15 heures à 23° C puis le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide en ayant été repris deux fois avec de l'éther (2 x 20 ml) puis deux fois à l'isopentane (2 x 20 ml). Le résidu d'évaporation est séché sous vide à 55°C.
- 10 Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre de couleur beige avec un rendement de 93 % (624 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 10,52 (s, 1H, Ph) ; 10,06 (s, 1H, Ph) ; 7,89 (s, 1H, Ph) ; 7,78 (m, 1H, Ph) ; 7,67 (m, 1H, Ph) ; 4,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,84 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>) ; 2,70 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 2,36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,60 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 1,45 (s, 8H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) ; 1,30 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>).

15

**Exemple 44** : *N*-[(1*Z*)-(9-{5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}nonyl)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidene]-2,2,2-trifluoroacétamide

- A une solution de l'exemple 1 (300 mg, 0,48 mmole) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (5 ml) on
- 20 ajoute du 2,2,2-trifluoroacétamide (106 mg, 0,94 mmole), de l'oxyde de magnésium (76 mg, 4 éq.), de l'acétate de rhodium sous forme dimère (5,2 mg, 0,025 éq.) et du diacétate iodobenzène (228 mg, 1,5 éq.) à 23° C. L'agitation est maintenue 6 heures à 23° C puis le mélange réactionnel est filtré sous vide. Le filtrat est versé dans de l'eau (25 ml) et extrait par AcOEt (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et
- 25 lavées successivement par de l'eau (25 ml) et de la saumure (25 ml). Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la solution organique est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 5/5 jusqu'à 3/7). Après collection et concentration des fractions pures, le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 34 % (77 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,06 (dd, 1H, Ph) ; 3,30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3,10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=NCOCF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>) ; 2,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,65 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,48 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ;  
5 1,34 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 45 : *N*-[(9-{5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-2,4-dioxoimidazolidin-1-yl}nonyl)(oxido)(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-λ<sup>4</sup>-sulfanylidène]-2,2,2-trifluoroacétamide**

A une solution de l'exemple 2 (109 mg, 0,17 mmole) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (5 ml) on  
10 ajoute du 2,2,2-trifluoroacétamide (38 mg, 0,33 mmole), de l'oxyde de magnésium (27 mg, 4 éq.), de l'acétate de rhodium sous forme dimère (1,8 mg, 0,025 éq.) et du diacétate d'iodobenzène (81 mg, 1,5 éq.) à 23° C. L'agitation est maintenue 6 heures à 23° C puis le mélange réactionnel est filtré sous vide. Le filtrat est versé dans de l'eau (25 ml) et extrait par AcOEt (2 x 25 ml). Les phases organiques sont rassemblées et  
15 lavées successivement par de l'eau (25 ml) et de la saumure (25 ml). Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la solution organique est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant : Heptane/AcOEt : 5/5 jusqu'à 2/8). Après collection et concentration des fractions pures, le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 88 % (114 mg).

20 <sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,32 (d, 1H, Ph) ; 8,20 (d, 1H, Ph) ; 8,06 (dd, 1H, Ph) ; 3,76 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=O)(=NCOCF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>) ; 3,30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 2,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,70 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,46 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,34 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**Exemple 46 : 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-{9-[S-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonimidoyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione**

A une solution de l'exemple 45 (38 mg, 0,05 mmole) dans MeOH anhydre (0.5 ml) on  
5 ajoute du carbonate de potassium (35 mg, 0.25 mmole) à 23° C. L'agitation est  
maintenue 15 heures à 23° C puis le mélange réactionnel est filtré sous vide. Le filtrat  
est versé dans de l'eau (25 ml) et extrait par AcOEt (2 x 25 ml). Le filtrat est concentré  
sous vide. Le résidu d'évaporation est purifié sur une colonne de silice (éluant 2 x 10  
ml avec AcOEt /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 5/5 puis 10 ml AcOEt /Heptane avec 7.5/2.5). Après  
10 collection et concentration des fractions pures, le composé attendu est obtenu sous  
forme d'une huile incolore avec un rendement de 67 % (22 mg).

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 8,28 (d, 1H, Ph) ; 8,17 (d, 1H, Ph) ; 8,03 (dd, 1H,  
Ph) ; 3,65 (s, 1H, NH) ; 3,30 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>) ; 3,10 (m, 4H, CH<sub>2</sub>S(=NH)CH<sub>2</sub>) ; 2,31 (m,  
2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,65 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) ; 1,43 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>) ; 1,42 (m,  
15 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,34 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

## Etude pharmacologique des composés selon l'invention

### Mesures des activités anti-prolifératives :

#### 1. Activité anti-proliférative sur LNCaP en milieu complet

- 5 L'activité anti-proliférative des composés de la présente invention est déterminée sur LNCaP en milieu complet en appliquant la procédure expérimentale suivante :

Le type cellulaire LNCaP (ATCC, 1740) est issu d'un carcinome de prostate exprimant le récepteur aux androgènes, cette lignée est hormono-dépendante.

- 10 L'entretien de la lignée LNCaP est réalisé en milieu de culture complet : RPMI, 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM glutamine, 100 U/ml pénicilline, 0,1 mg/ml de streptomycine et HEPES 0,01M, pyruvate de sodium 1mM , 40 % de D-glucose.

- Ensemencement des plaques :

La lignée LNCaP est ensemencée à 20000 cellules/puits dans 90 µl de milieu complet en plaques 96 puits coatées poly-D-lysine (Biocoat , Costar) .

- 15
- Traitement des cellules : 24h après l'ensemencement, les cellules sont traitées avec 10 µl/puits de composé dilué dans le milieu de culture. Des expériences d'effet dose du composé sont effectuées sur une échelle de 1 nM à 100 µM. Les concentrations utilisées sont les suivantes : 1nM/10/30/100/300/1000/3000/10000/100000 nM. La Testostérone (SIGMA T1500) est utilisé comme référence et testée aux mêmes
- 20
- Résultats : Les expériences sont réalisées en duplicat et les meilleurs composés sont testés deux fois. Une valeur de concentration inhibant de 50 % la prolifération cellulaire (CI<sub>50</sub>) est calculée.
- 25

- 68 -

Les composés des exemples suivants ont des  $CI_{50}$  inférieures à 2000 nM sur les cellules LNCaP en culture : 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 24, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45 et 46.

- 5 Parmi eux, les composés des exemples suivants ont des  $CI_{50}$  inférieures à 1000 nM sur les cellules LNCaP en culture : 2, 3, 9, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 24, 32, 34, 35, 36, 38, 41, 43, 44, 45 et 46.

Les composés des exemples suivants ont des  $CI_{50}$  inférieures à 500 nM sur les cellules LNCaP en culture : 2, 9, 12, 13, 18, 35, 36, 38, 43, 44 et 45.

10

## 2. Activité antiproliférative sur LNCaP en milieu sans stéroïde :

L'activité anti-proliférative des composés de la présente invention est déterminée sur LNCaP en milieu sans stéroïde.

- 15 L'entretien de la lignée LNCaP est réalisé dans les conditions habituelles en RPMI, 10 % de sérum de veau fœtal, 2 mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline, 0,1 mg/ml de streptomycine et HEPES 0,01M, pyruvate de sodium 1 mM, 40 % de D-glucose.

- Pour l'étude en conditions sans stéroïde, 24 heures avant l'ensemencement le milieu de culture des cellules est éliminé. Les cellules sont lavées avec du PBS, puis incubées en  
20 présence de milieu RPMI sans rouge de phénol, 10 % de sérum de veau fœtal sans stéroïde (traitement au charbon), 2 mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline, 0,1 mg/ml de streptomycine et HEPES 0,01M, pyruvate de sodium 1 mM, 40 % de D-glucose.

- Ensemencement des plaques :

- 25 La lignée LNCaP estensemencée à 20000 cellules/puits dans 90  $\mu$ l de milieu RPMI avec 10% de serum de veau fœtal sans stéroïde en plaques 96 puits coatées poly-D-lysine (Biocoat, Costar).

- Traitement des cellules : 24h après l'ensemencement, les cellules sont traitées avec 10 µl/puits de composé dilué dans le milieu de culture. Des expériences d'effet dose du composé sont effectuées sur une échelle de 1 nM à 100 µM. Les concentrations  
5 utilisées sont les suivantes : 1nM/10/30/100/300/1000/3000/10000/100000 nM. La Testosterone (SIGMA T1500) est utilisée comme référence et testée aux mêmes concentrations. Les cellules sont incubées 144 h à 37° C, 5 % CO<sub>2</sub>.
- Lecture : A J6, 10 µL de réactif "cell proliferation WST-1" (Roche ref 1644807) est ajouté dans chaque puits. Après une incubation de 2 à 4 heures à 37° C, 5 % CO<sub>2</sub>,  
10 l'absorbance à 450 nm est mesuré par spectrophotométrie (Envision, Perkin Elmer).
- Résultats : Les expériences sont réalisées en duplicat et les meilleurs composés sont testés deux fois. Une valeur de concentration inhibant de 50 % la prolifération cellulaire (CI<sub>50</sub>) est calculée.

15 Les produits des exemples 1 à 46 ne présentent pas d'effet agoniste sur LNCaP en milieu sans stéroïde.

La figure 1 montre l'Effet des composés des exemples 18 et 43a sur la prolifération cellulaire des LNCaP cultivées en milieu sans stéroïde.

20 Les composés 18 et 43a montrent de façon surprenante une activité anti-proliférative sur les cellules LNCaP sans effet agoniste. Au contraire, le nilutamide présente un profil biphasique avec une activité agoniste à faible concentration suivie par une activité inhibitrice à forte concentration.

25

### 3. Activité antiproliférative sur DU-145 en milieu complet :

L'activité anti-proliférative des composés de la présente invention est déterminée sur DU-145 en milieu complet.

30 L'entretien de la lignée DU-145 est réalisée en DMEM, 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline, 0,1 mg/ml de streptomycine.

- Ensemencement des plaques :

La lignée DU145 estensemencée à 400 ou 800 cellules/puits dans 90 µl de milieu DMEM complet en plaques 96 puits (TPP).

- 5
- Traitement des cellules : 24h après l'ensemencement, les cellules sont traitées avec 10 µl/puits de composé dilué dans le milieu de culture. Des expériences d'effet dose du composé sont effectuées sur une échelle de 1 nM à 100 µM. Les concentrations utilisées sont les suivantes : 1nM/10/30/100/300/1000/3000/10000/100000 nM. Les cellules sont incubées 144 h à 37° C, 5 % CO<sub>2</sub>.
- 10
- Lecture : A J6, 10 µL de réactif "cell proliferation WST-1" (Roche ref 1644807) est ajouté dans chaque puits. Après une incubation de 2 à 4 heures à 37° C, 5 % CO<sub>2</sub>, l'absorbance à 450 nm est mesuré par spectrophotométrie (Envision, Perkin Elmer).
  - Résultats : Les expériences sont réalisées en duplicat et les meilleurs composés sont testés deux fois. Une valeur de concentration inhibant de 50 % la prolifération
- 15
- cellulaire (CI<sub>50</sub>) est calculée.
  - Les composés des exemples suivants ont des CI<sub>50</sub> supérieures à 10000 nM sur les cellules DU145 en culture : 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 et 45.

#### 4. Mesure de la disparition du récepteur aux androgènes

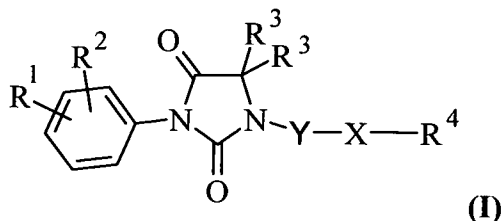
- 20
- Il s'agit de montrer que les composés diminuent le niveau d'expression protéique du récepteur aux androgènes.

Les cellules de la lignée LNCaP sont ensemencées à raison de 2,5 millions de cellules en boîte de Pétri 10cm en RPMI, 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline, 0,1 mg/ml de streptomycine et HEPES 0,01M, pyruvate de sodium 1 mM, 40 % de D-glucose. 4 jours après, les cellules sont traitées par le composé à tester. 72 heures après le traitement les cellules sont lysées en tampon de lyse (Tris pH7.4 50 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, NaF 20 mM, Na<sub>2</sub>VO<sub>3</sub> 100 mM, NP40 0.5%, Triton X-100 1%, EGTA 1mM, Pefabloc, protéase inhibiteur cocktail 11836170001 RocheDiagnostics, Phosphatase inhibitor cocktail set II Calbiochem). Les cellules sont ensuite grattées et le lysat transféré en tubes QIAshredder (cat n°79656 Qiagen) pour centrifugation à 13 000 rpm pendant 15 min à 4°C. Le surnageant est transféré dans les tubes QIAshredder pour une seconde centrifugation à 13000 rpm pendant 5 min afin d'éliminer complètement les filaments d'ADN. Après congélation à -80°C, la concentration protéique est déterminée (Bio-Rad DC protein assay kit) et ajustée entre 10 et 20µg par puits. Le tampon de charge (sample loading buffer 3 X ref 7722 Cell signaling technology) additionné de bêta-mercaptoéthanol à 1% et de DTT à 50 mM est ajouté aux échantillons qui sont ensuite chauffés pendant 10 min à 90°C. Les échantillons sont déposés sous un volume de 20 µl sur des gels NuPAGE 4-12% Bis-Tris gel (cat N° NP0322BOX, Invitrogen). La migration a lieu en tampon MOPS (Invitrogen) et s'effectue pendant 1 heure à 180V. Les protéines sont transférées sur une membrane de nitrocellulose (Hybond ECL RPN78D, GE Healthcare) dans des conditions semi-sèches, en présence de tampon de transfert (NP0006-1, Invitrogen) pendant 45 min à 15V. La membrane est ensuite bloquée pendant 1 heure dans du tampon de blocage (Non-fat dry milk, cat 170-6404, Biorad) à 5% dans du TBS 0.1% Tween 20. Puis elle est incubée à 4°C toute la nuit en présence d'anticorps primaire dirigé contre l'androgen receptor (AR441, sc-7305, Santa Cruz) dilué au 1/2000<sup>ème</sup> dans du tampon de blocage ainsi qu'en présence d'anticorps primaire dirigé contre la GAPDH (Cat.MAB374, Millipore) dilué au 1/20000<sup>ème</sup> dans du tampon de blocage (contrôle de charge en protéines). La membrane est ensuite lavée 3 fois dans du tampon de lavage (TBS, 0.1 % Tween 20). La membrane est ensuite incubée en présence d'anticorps secondaire anti-immunoglobuline de souris couplée à l'HRP (Goat anti-mouse IgG-HRP, sc 2031, Santa Cruz) dilué au 1/5000<sup>ème</sup> dans du tampon de blocage.



- 72 -

La membrane est ensuite lavée 3 fois dans du tampon de lavage. Les protéines sont révélées par électrochimiluminescence (western Blotting detection system ECL+, Amersham) qui est détectée soit à l'aide de films photographiques (Biomax light, Sigma), soit par un système d'acquisition de la chimioluminescence (G:Box, Syngene). Les figures 2 et 3 montrent l'effet des composés 18 et 43a sur l'expression du récepteur aux androgènes. La figure 4 montre l'absence d'effet du nilutamide sur l'expression du récepteur aux androgènes.

**REVENDICATIONS****1. Composé de formule générale (I)**

5 sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle,

$R^1$  et  $R^2$  représentent indépendamment un atome d'halogène, ou bien un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino,  $-NR^8-CO-R^5$ ,  $-NR^8-SO_2-R^5$ ,  $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ ,  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6R^7$  ou  $-CO-NH_2$  ;

$n$  représente un entier choisi parmi 0, 1, 2, 3, 4, 5 et 6 ;

10  $R^5$  représente un radical alkyle, aryle, ou hétéroaryle ;

$R^6$  et  $R^7$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkyloxy-carbonyl ;

$R^8$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

15  $R^3$  représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène ; ou bien les deux radicaux  $R^3$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils se rattachent un radical cycloalkyle comportant de 3 à 6 chaînons ;

$R^4$  représente un radical haloalkyle de 2 à 10 atomes de carbone ;

20  $Y$  représente une chaîne alkylène de 2 à 14 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, cette chaîne pouvant être saturée ou insaturée, et pouvant contenir un ou plusieurs chaînons -O- supplémentaires ;

$X$  représente  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-S=N(R^9)-$  ou  $-S(O)=N(R^9)-$  ;

- R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical haloalkylcarbonyle,  
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R<sup>1</sup> représente un atome  
5 d'halogène, ou bien un radical alkyle, alkoxy, cyano, nitro, amino, alkylamino,  
dialkylamino, -NR<sup>8</sup>-CO-R<sup>5</sup>, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, ou -CO-NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> représente un atome d'halogène, un radical alkyle ou  
haloalkyle ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.
3. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que R<sup>5</sup> représente un  
10 radical alkyle.
4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R<sup>3</sup> représente un  
radical alkyle.
5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R<sup>4</sup> représente un  
radical haloalkyle comportant de 4 à 6 atomes de carbone et 3 à 9 atomes de fluor ; et Y  
15 représente une chaîne alkylène de 5 à 10 atomes de carbone.
6. Composé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R<sup>1</sup> est en position  
para.
7. Composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R<sup>2</sup> est en position  
meta.
- 20 8. Composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que :
- R<sup>1</sup> représente un radical cyano, nitro, amino, -NR<sup>8</sup>-CO-R<sup>5</sup>, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>,  
-NR<sup>8</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, ou -CO-NH<sub>2</sub> ;
- R<sup>2</sup> représente un radical alkyle ou haloalkyle ;
- R<sup>5</sup> représente un radical alkyle ;
- 25 R<sup>6</sup> et R<sup>7</sup> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou  
alkyloxycarbonyle ;

$R^3$  représente un radical alkyle ou bien les deux radicaux  $R^3$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils se rattachent un radical cycloalkyle comportant de 3 à 6 chaînons ;

- 5  $R^4$  représente un radical haloalkyle comportant de 4 à 6 atomes de carbone et 3 à 9 atomes de fluor ;

n vaut 0 ou 1

$R^9$  représente un atome d'hydrogène ou  $-COCF_3$ .

- 10 **9.** Composé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que  $R^1$  représente un radical cyano, nitro,  $-NR^8-CO-R^5$ ,  $-NR^8-SO_2-R^5$ ,  $-NR^8-CO-(CH_2)_nNR^6 R^7$ ,  $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-NR^6 R^7$ , ou  $-CO-NH_2$  ; n vaut 0 ou 1 ;  $R^5$  représente un radical alkyle,  $R^6$  et  $R^7$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et  $R^2$  représente un radical alkyle ou haloalkyle.

- 15 **10.** Composé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que  $R^1$  représente un radical nitro ou  $-NR^8-CO-R^5$  dans lequel  $R^5$  représente un radical alkyle.

**11.** Composé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le radical alkyle représente un groupement méthyle et/ou le radical haloalkyle représente un groupement trifluorométhyle, ou un radical de formule brute  $C_5H_6F_5$ ,  $C_5H_4F_7$ ,  $C_6H_8F_5$ ,  $C_6H_6F_7$  ou  $C_6H_4F_9$ .

- 20 **12.** Composé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que Y représente une chaîne alkylène de 9 à 10 atomes de carbones.

**13.** Composé de formule générale (I) caractérisé en ce qu'il s'agit d'un composé choisi parmi

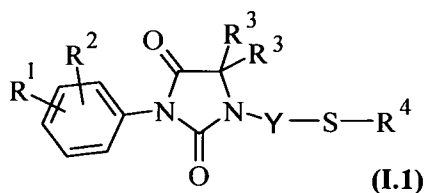
- 25
- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
  - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{10-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]décyl}imidazolidine-2,4-dione
  - 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)thio]nonyl}imidazolidine-2,4-dione

- 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{9-[(4,4,4-trifluorobutyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidine-2,4-dione
- N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide
- N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]-N2,N2-diméthylglycinamide
- Chlorhydrate de N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]-N2,N2-diméthylglycinamide

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

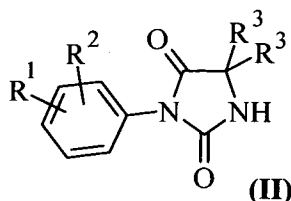
- 14.** Composé de formule générale **(I)** caractérisé en ce qu'il s'agit du N-[4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-3-{9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl}imidazolidin-1-yl)-2-(trifluorométhyl)phényl]acetamide ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

- 15.** Procédé de préparation d'un composé de formule **(I)** tel que défini à l'une des revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'il comprend l'obtention de composés de formule générale **(I.1)** (composé de formule générale **(I)** dans laquelle X représente l'atome de soufre),



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et Y sont tels que définis à l'une des revendications 1 à 14,

- soit par condensation des dérivés d'hydantoïne de formule générale **(II)**

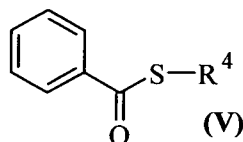


dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , et  $R^3$  sont tels que définis à l'une des revendications 1 à 14, en présence d'une base forte à une température comprise entre 25 et 60° C, dans un solvant polaire anhydre, sur les dérivés mésylates de formule générale (III),



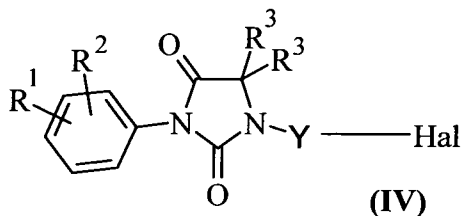
dans laquelle  $R^4$  et Y sont tels que définis à l'une des revendications 1 à 12,

- soit par le traitement de dérivés thiobenzoyles de formule générale (V),



10 dans laquelle  $R^4$  est tel que défini à l'une des revendications 1 à 14, par un alcoolate dans un solvant protique polaire suivi de

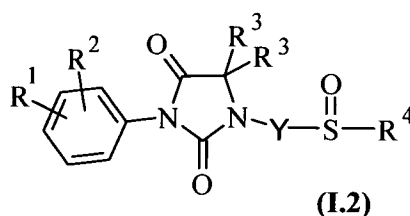
- l'addition du dérivé halogéné de formule générale (IV),



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et Y sont tels que définis à l'une des revendications 1 à 14, en solution dans un solvant polaire.

15 16. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 16, comprenant en outre une étape de :

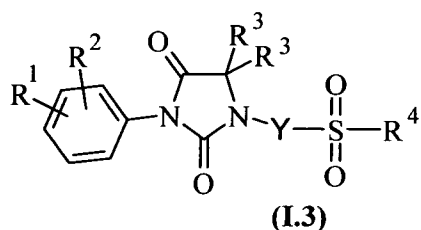
oxydation des composés de formule générale (I.1) telle que définie à la revendication 15 en sulfoxyde de formule générale (I.2) (composé de formule générale (I) dans laquelle X représente le radical -SO-),



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et Y sont tels que définis à l'une des revendications 1 à 14,

17. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 16,  
5 comprenant en outre une étape de :

oxydation des dérivés sulfoxydes de formule générale (I.2) en sulfones de formule générale (I.3) (composé de formule générale (I) dans laquelle X représente le groupe  $-SO_2-$ ),



10 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et Y sont tels que définis à l'une des revendications 1 à 14.

18. A titre d'intermédiaire, l'un des composés suivants :

- 1-(5-iodopentyl)-5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
- 15 - 1-(8-iodooctyl)-5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
- 1-(9-bromononyl)-5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]imidazolidine-2,4-dione
- 4-[3-(9-bromononyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile
- 20 - 5,5-dimethyl-3-(3-methyl-4-nitrophenyl)imidazolidine-2,4-dione

- 1-(9-bromononyl)-5,5-dimethyl-3-(3-methyl-4-nitrophenyl)imidazolidine-2,4-dione.

19. En tant que médicament, un composé selon l'une des revendications 1 à 14.

20. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un  
5 composé de formule (I) tel que défini à l'une des revendications 1 à 14, en association  
avec un support pharmaceutiquement acceptable.

21. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 14, pour  
la préparation d'un médicament destiné à traiter les cancers.

22. Utilisation selon la revendication 21 caractérisé en ce que le médicament est destiné  
10 à traiter un cancer hormono-dépendant.

23. Utilisation selon la revendication 21 caractérisé en ce que le médicament est destiné  
à traiter un cancer exprimant les récepteurs aux androgènes.

24. Utilisation selon l'une des revendications 22 ou 23 caractérisé en ce que le  
médicament est destiné à traiter un cancer du sein ou de la prostate.



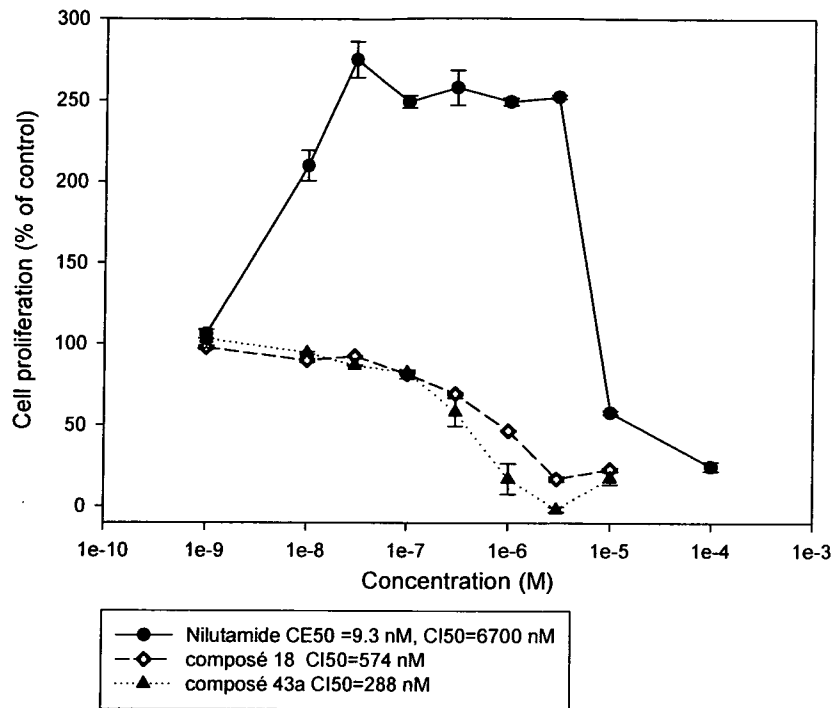


Fig.1

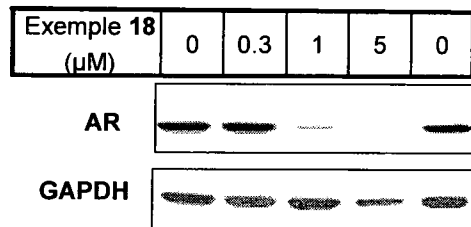


Fig.2

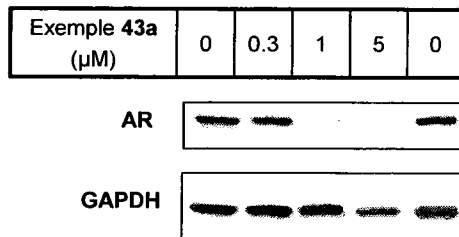
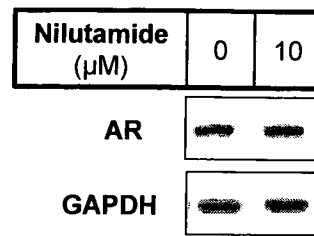


Fig.3

**Fig.4**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2010/000315

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D233/72 C07D233/76 A61K31/4166 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/249697 A1 (TACHIBANA KAZUTAKA [JP] ET AL) 25 October 2007 (2007-10-25) pages 1,36; compound 104 -----	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  10 August 2010		Date of mailing of the international search report  17/08/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Bourghida, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/000315

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007249697 A1	25-10-2007	EP 1775289 A1 WO 2006013887 A1	18-04-2007 09-02-2006

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2010/000315

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
INV. C07D233/72 C07D233/76 A61K31/4166 A61P35/00  
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2007/249697 A1 (TACHIBANA KAZUTAKA [JP] ET AL) 25 octobre 2007 (2007-10-25) pages 1,36; composé 104 -----	1-24

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 août 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/08/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bourghida, E

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000315

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2007249697 A1	25-10-2007	EP 1775289 A1 WO 2006013887 A1	18-04-2007 09-02-2006