

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 308**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2019** **PCT/US2019/067088**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020** **WO20132014**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2019** **E 19901383 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024** **EP 3897636**

54 Título: **Compuestos de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona sustituida, composiciones de los mismos y métodos de tratamiento con estos**

30 Prioridad:

19.12.2018 US 201862782298 P

29.07.2019 US 201962879900 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2025

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.00%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

AMMIRANTE, MASSIMO;
BAHMANYAR, SOGOIE;
CORREA, MATTHEW, D.;
GRANT, VIRGINIA;
HANSEN, JOSHUA;
HORN, EVAN, J.;
KERCHER, TIMOTHY, S.;
MAYNE, CHRISTOPHER;
NAGY, MARK, A.;
NARLA, RAMA, KRISHNA;
NAYAK, SURENDRA;
NORRIS, STEPHEN;
PAPA, PATRICK;
PLANTEVIN-KRENITSKY, VERONIQUE;
SAPIENZA, JOHN, J.;
WHITEFIELD, BRANDON, W. y
SU, SHUICHAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 009 308 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona sustituida, composiciones de los mismos y métodos de tratamiento con estos

[0001] En el presente documento se proporcionan ciertos compuestos de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona y composiciones que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos. También se proporcionan en el presente documento los compuestos y composiciones para su uso en métodos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por receptores androgénicos, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de dichos compuestos 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona a un sujeto que los necesite.

ANTECEDENTES

[0002] Se sabe que la señalización del receptor androgénico desempeña un papel crucial en la patogénesis del cáncer de próstata y está implicada en el desarrollo de otros cánceres con receptores androgénicos positivos (Chen Y et al., Lancet Oncol, 2009, 10:981-91; Mills I G, Nat Rev Cancer, 2014, 14:187-98; Taplin ME, Nat Clin Pract Oncol, 2007, 4:236-44; Wirth M P et al., Eur Urol, 2007, 51(2):306-13). La inhibición de la señalización del receptor androgénico con antiandrógenos que antagonizan el receptor androgénico se ha utilizado o propuesto para el tratamiento del cáncer de próstata.

[0003] El receptor androgénico reside normalmente en el citoplasma unido a chaperonas como la HSP90 (Brinkmann A O et al., J Steroid Biochem Mol Biol, 1999, 69:307-13). Al unirse a la dihidrotestosterona (DHT), el receptor androgénico cambia su conformación y se traslada al núcleo, donde se une a los elementos sensibles a los andrógenos (ARE) que impulsan la transcripción de dianas canónicas como KLK3 (también conocido como antígeno prostático específico PSA), TMPRSS2 y KLK2 (Tran C et al., Science, 2009, 324:787-90; Murtha P et al., Biochemistry (Mosc.), 1993, 32:6459-64).

[0004] El cáncer de próstata (PCa) es uno de los cánceres no cutáneos más frecuentemente diagnosticados entre los hombres en los Estados Unidos y es la segunda causa más común de muerte por cáncer con más de 200.000 nuevos casos y más de 30.000 muertes cada año en los Estados Unidos.

[0005] La terapia de privación de andrógenos (ADT) es el tratamiento estándar para el PCa avanzado. Los pacientes con PCa avanzado se someten a ADT, ya sea mediante agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), antagonistas de la LHRH u orquiectomía bilateral. A pesar de la respuesta inicial a la ADT, la progresión de la enfermedad es inevitable y el cáncer emerge como cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC). Hasta un 30% de los pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento primario mediante radiación o cirugía desarrollarán enfermedad metastásica en los 10 años siguientes al tratamiento primario. Aproximadamente 50.000 pacientes al año desarrollarán enfermedad metastásica, lo que se denomina CRPC metastásico (mCRPC).

[0006] Sigue existiendo una necesidad significativa de métodos seguros y eficaces para tratar, prevenir y controlar las enfermedades mediadas por AR, en particular para las enfermedades mediadas por AR que son refractarias a los tratamientos estándar, como la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la terapia hormonal, al tiempo que se reducen o evitan las toxicidades y/o los efectos secundarios asociados a las terapias convencionales.

[0007] La cita o identificación de cualquier referencia en esta sección de la presente solicitud no debe interpretarse como una admisión de que la referencia es anterior a la presente solicitud.

RESUMEN

[0008] La invención se define en las reivindicaciones. Los compuestos y composiciones no reivindicados se describen a modo de referencia.

[0009] Los compuestos son útiles para tratar o prevenir enfermedades mediadas por receptores androgénicos en un sujeto.

[0010] En un aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica es adecuada para administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

[0011] En otro aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por receptores androgénicos.

[0012] En otro aspecto, se proporcionan métodos para preparar compuestos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

[0013] En el presente documento, los términos "que comprende" e "incluyendo" pueden utilizarse indistintamente. Los términos "que comprende" e "incluye" deben interpretarse en el sentido de que especifican la presencia de las características o componentes mencionados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, componentes o grupos de ellos. Además, los términos "que comprenda" e "incluyendo" pretenden incluir ejemplos englobados por el término "que consista en". En consecuencia, el término "consistente en" puede utilizarse en lugar de los términos "que comprende" e "incluyendo" para proporcionar formas de realización más específicas de la invención.

[0014] El término "consistente en" significa que una materia tiene al menos el 90%, 95%, 97%, 98% o 99% de las características o componentes declarados en los que consiste. En otra realización, el término "consistente en" excluye del ámbito de cualquier recitación posterior cualquier otra característica o componente, exceptuando aquellos que no sean esenciales para el efecto técnico que se pretende conseguir.

[0015] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "o" debe interpretarse como un "o" inclusivo que significa uno cualquiera o cualquier combinación. Por lo tanto, "A, B o C" significa cualquiera de los siguientes: "A; B; C; A y B; A y C; B y C; A, B y C". Sólo se producirá una excepción a esta definición cuando una combinación de elementos, funciones, etapas o actos sean de algún modo inherentemente excluyentes entre sí.

[0016] Un grupo "alquilo" es una cadena recta saturada, parcialmente saturada o insaturada o un hidrocarburo no cíclico ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, típicamente de 1 a 8 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un grupo alquilo saturado. Los grupos alquilo saturados representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, -neopentilo, terc-pentilo, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -4-metilpentilo, -2,3-dimetilbutilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un grupo alquilo insaturado, también denominado grupo alqueno o alquino. Un grupo "alqueno" es un grupo alquilo que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Un grupo "alquino" es un grupo alquilo que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C=CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃), entre otros. Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se dice que los grupos alquilo aquí descritos están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los que se encuentran en los compuestos ejemplares y las realizaciones aquí divulgadas, así como halógeno; hidroxilo; alcoxi; cicloalquiloxi, ariloxi, heterocicloalquiloxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, aralquiloxi, heterocicloalquiloxi, heteroariloxi, heteroariloxi; oxo (=O); amino, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heteroarilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilamino, aralquilamino, heterocicloalquilamino, heteroaralquilamino, heterocicloalquilamino; imino; imido; amidino; guanidino; enamino; acilamino; sulfonilamino; urea, nitrourea; oxima; hidroxilamino; alcoxiamino; aralcoxiamino; hidrazido; hidrazono; azido; nitro; tio (-SH), alquiltio; =S; sulfonilo; sulfonilo; aminosulfonilo; fosfonato; fosfinilo; acilo; formilo; carboxi; éster; carbamato; amido; ciano; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; o -B(OH)₂. En ciertas realizaciones, cuando se dice que los grupos alquilo aquí descritos están "sustituidos", pueden estarlo con cualquier sustituyente o sustituyentes como los que se encuentran en los compuestos y realizaciones ejemplares aquí divulgados, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)₂, u O(alquilo)aminocarbonilo.

[0017] Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado de un solo anillo cíclico o de múltiples anillos condensados o en puente que puede estar opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo oscila entre 3 y 5, 3 y 6 o 3 y 7. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo son grupos cicloalquilo saturados. Dichos grupos cicloalquilo saturados incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo simple como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo, y similares, o estructuras de anillo múltiple o puente como 1-biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo y similares. En otras realizaciones, los grupos cicloalquilo son grupos cicloalquilo insaturados. Ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Dichos grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, el ciclohexanol y similares.

[0018] Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (*p. ej.*, fenilo) o múltiples anillos condensados (*p. ej.*, naftilo o antrilo). En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen de 6-14 carbonos, y en otras de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones anulares de los grupos. Los arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La frase "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos fusionados, como los sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (*p. ej.*, indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

[0019] Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillos aromáticos que tiene de uno a cuatro heteroátomos como átomos de anillo en un sistema de anillos heteroaromáticos, en el que el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas

realizaciones, los grupos heteroarilo contienen de 3 a 6 átomos de anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En determinadas realizaciones, el sistema de anillos heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo (p. ej., benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranoilo, indolilo (p. ej., indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolil (pirrolopiridil o 1H-pirrol[2,3-b]piridil), indazolil, bencimidazolil (p. ej., 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (p. ej., azabenzimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo (p. ej., 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzoxazolilo (p. ej., benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tiaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (p. ej., 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

[0020] Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo están sustituidos independientemente por un heteroátomo del grupo formado por O, S y N. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 10 miembros de anillo, mientras que otros grupos de este tipo tienen de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 8 miembros de anillo. Los heterociclos también pueden unirse a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillos insaturados, parcialmente saturados y saturados, como, por ejemplo, los grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo (p. ej., imidazolidin-4-ona o imidazolidin-2,4-dionilo). La frase heterociclilo incluye especies de anillos fusionados, incluidos los que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, como, por ejemplo, 1- y 2-aminotetralina, benzotriazolilo (p. ej., 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzimidazolilo (p. ej., 1H-benzo[d]imidazolilo), 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos con puente que contengan un heteroátomo como, por ejemplo, quinuclidilo. Ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidino, azepanilo, oxetanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (p. ej., imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionil), pirazolidinil, tiazolidinil, tetrahidrotiofenil, tetrahidrofuranilo, dioxolil, furanil, tiofenil, pirrolil, pirrolinil, imidazolil, imidazolinil, pirazolil, pirazolinil, triazolil, tetrazolil, oxazolil, isoxazolil, benzisoxazolil (p. ej., benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo (p. ej., piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (p. ej., tetrahidro-2H-piranilo), tetrahidropiranilo, oxatiano, dioxilo, ditiano, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo (p. ej., indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), indolinil, isoindolil, isoindolinil, azaindolil (pirrolopiridil o 1H-pirrol[2,3-b]piridil), indazolil, indolizil, benzotriazolil (p. ej., 1H-benzo[d][1,2,3]triazolil), benzimidazolil (p. ej., 1H-benzo[d]imidazolilo o 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo), benzofuranoilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo (es decir, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo (p. ej., 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo), imidazopiridilo (p. ej., azabenzimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (p. ej., 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), quinolizil, quinoxalinil, quinazolinil, cinolinil, ftalazinil, naftiridinil, pteridinil, tianaftalenil, dihidrobenzotiazinil, dihidrobenzofuranil, dihidroindolil, dihidrobenzodioxinil, tetrahidroindolil, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzoimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona y grupos tetrahydroquinolinilo. Los grupos heterociclos no aromáticos representativos no incluyen especies de anillos fusionados que comprendan un grupo aromático fusionado. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos son aziridinilo, azetidino, azepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (p. ej., imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo (p. ej., piperazin-2-onilo), morfolinil, tiomorfolinil, tetrahidropiranil (p. ej., tetrahidro-2H-piranil), tetrahidropiranil, oxatiano, ditiano, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanil, homopiperazinil, quinuclidil o tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, como por ejemplo, pero sin limitarse a, los grupos piridilo o morfolinilo, que están 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituidos, o disustituidos con diversos sustituyentes como los que se enumeran a continuación.

[0021] Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula -alquilo-cicloalquilo, en el que alquilo y cicloalquilo se definen anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, cicloalquilo o ambas del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, ciclopentilopropilo, ciclohexilpropilo y similares.

[0022] Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula -alquilo-arilo, donde alquilo y arilo se definen anteriormente. Los grupos aralquilos sustituidos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo, arilo o ambas porciones del grupo. Los grupos aralquilos representativos incluyen, entre otros, los grupos bencilo y fenetilo y los grupos aralquilo en los que el grupo arilo está fusionado a un grupo cicloalquilo, como el indan-4-il-etilo.

[0023] Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, un grupo "heterocicloalquilo" es un radical de la fórmula -alquilo-heterociclilo, en el que alquilo y heterociclilo se definen anteriormente. Un grupo "heteroarilalquilo" es un radical de la fórmula -alquilo-heteroarilo, en el que alquilo y heteroarilo

se definen anteriormente. Un grupo "heterocicloalquilo" es un radical de la fórmula -alquilo-heterocicloalquilo, en el que alquilo y heterocicloalquilo se definen anteriormente. Los grupos heterocicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en el alquilo, en el heterociclo o en ambas porciones del grupo. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, entre otros, morfolina-4-il etilo, morfolina-4-il propilo, furano-2-il metilo, furano-3-il metilo, piridina-3-il metilo, tetrahidrofurano-2-il etilo e indol-2-il propilo.

[0024] Un "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

[0025] Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como el descrito anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

[0026] Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), donde alquilo se define anteriormente.

[0027] Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquilo)-O-(alquilo), donde alquilo se define anteriormente.

[0028] Un grupo "amino" es un radical de la fórmula: $-NH_2$, $-NH(R^\#)$, or $-N(R^\#)_2$, donde cada $R^\#$ es independientemente un alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo (p. ej., heteroarilo o heterocicloalquilo), o heterocicilalquilo (p. ej., heteroarilalquilo o heterocicloalquilo) grupo definió encima, cada cual es independientemente sustituido o no sustituido.

[0029] En una realización, un grupo "amino" es un grupo "alquilamino", que es un radical de la fórmula: $-NH$ -alquilo o $-N(alquilo)_2$, donde cada alquilo se define independientemente anteriormente. Los términos "cicloalquilamino", "arilamino", "heterocicilamino", "heteroarilamino", "heterocicloalquilamino", o similares, reflejan la descripción anterior de "alquilamino", donde el término "alquilo" se sustituye por "cicloalquilo", "arilo", "heterociclilo", "heteroarilo", "heterocicloalquilo", o similares, respectivamente.

[0030] Un grupo "carboxi" es un radical de la fórmula $-C(O)OH$.

[0031] Tal como se usa aquí y a menos que se especifique lo contrario, un grupo "acilo" es un radical de la fórmula: $-C(O)(R^\#)$ o $-C(O)H$, donde $R^\#$ se define anteriormente. Un grupo "formilo" es un radical de la fórmula $-C(O)H$.

[0032] Como se usa aquí y a menos que se especifique lo contrario, un grupo "amido" es un radical de la fórmula: $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(R^\#)$, $-C(O)-N(R^\#)_2$, $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(R^\#)$, $-N(R^\#)-C(O)H$, o $-N(R^\#)-C(O)-(R^\#)$, donde cada $R^\#$ se define de manera independiente como se indicó anteriormente.

[0033] En una realización, un grupo "amido" es un grupo "aminocarbonilo", que es un radical de la fórmula: $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(R^\#)$, $-C(O)-N(R^\#)_2$, donde cada $R^\#$ se define de manera independiente como se indicó anteriormente.

[0034] En una realización, un grupo "amido" es un grupo "acilamino", que es un radical de la fórmula: $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(R^\#)$, $-N(R^\#)-C(O)H$, o $-N(R^\#)-C(O)-(R^\#)$, donde cada $R^\#$ se define de manera independiente como se indicó anteriormente.

[0035] Un "sulfonilamino" el grupo es un radical de la fórmula: $-NHSO_2(R^\#)$ o $-N(alquilo)SO_2(R^\#)$, donde cada alquilo y $R^\#$ se definen anteriormente.

[0036] Un grupo "urea" es un radical de la fórmula: $-N(alquilo)C(O)N(R^\#)_2$, $-N(alquilo)C(O)NH(R^\#)$, $-N(alquilo)C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(R^\#)_2$, $-NHC(O)NH(R^\#)$, o $-NH(CO)NH_2$, donde cada alquilo y $R^\#$ se define de manera independiente como se indicó anteriormente.

[0037] Cuando se dice que los grupos aquí descritos, con la excepción del grupo alquilo, están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los que se encuentran en los compuestos y realizaciones ejemplares aquí divulgados, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxilamina; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno ($=O$); $B(OH)_2$, $O(alquilo)$ aminocarbonilo; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (por ej. g., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (p. ej., fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranoilo) ariloxi; aralquilo; heterociciloxi; y heterocicilil alcoxi.

[0038] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "compuesto de piperidina diona" se refiere a los compuestos de fórmula (I), así como a otros ejemplos descritos en el presente documento. En un ejemplo, un "Compuesto de Piperidina Diona" es un compuesto establecido en la Tabla 1. El término "compuesto de piperidina diona" incluye sales

farmacéuticamente aceptables, tautómeros, isotopólogos y estereoisómeros de los compuestos aquí descritos.

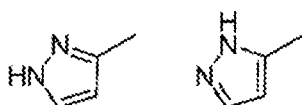
[0039] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o base no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos un ácido y una base inorgánicos y un ácido y una base orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen, entre otras, sales metálicas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas de lisina, N,N'-dibencilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil-glucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos como acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforesulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, fúrico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamóico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Entre los ácidos no tóxicos específicos se encuentran el clorhídrico, el bromhídrico, el maleico, el fosfórico, el sulfúrico y el metanosulfónico. Entre los ejemplos de sales específicas se incluyen el clorhidrato fórmico y las sales de mesilato. Otros son bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing, Easton PA (1995).

[0040] Tal como se utiliza aquí y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoisoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto de piperidina diona que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoisoméricamente puro que tenga un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro que tenga dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, superior a aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto e inferior a aproximadamente el 5% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, o superior a aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto e inferior a aproximadamente el 3% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto. Los compuestos de piperidina diona pueden tener centros quirales y presentarse como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y mezclas de los mismos. Todas estas formas isoméricas están incluidas en las realizaciones aquí descritas, incluidas sus mezclas.

[0041] El uso de formas estereoisoméricamente puras de dichos Compuestos de Piperidina Diona, así como el uso de mezclas de dichas formas, se incluyen en las realizaciones aquí descritas. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un Compuesto de Piperidina Diona particular pueden usarse en los métodos y composiciones aquí divulgados. Estos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse utilizando técnicas estándar como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véase, *p. ej.*, Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., Separation Of Enantiomers : Synthetic Methods (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, 2014); Toda, F., Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products (John Wiley & Sons, 2011).

[0042] También cabe señalar que los compuestos de piperidina diona pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de los mismos, e isómeros cis y trans, o una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, los compuestos de piperidina-diona se aíslan como isómero E o Z. En otras realizaciones, los Compuestos de Piperidina Diona son una mezcla de los isómeros E y Z.

[0043] "Tautómeros" se refiere a las formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo, por ejemplo, de si el compuesto es un sólido o se encuentra en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden presentar las siguientes formas isoméricas, que se denominan tautómeros entre sí:



[0044] Como comprenderá fácilmente un experto en la materia, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden presentar tautomería y todos los tautómeros de compuestos de fórmula (I) están dentro del alcance de la presente invención.

[0045] También debe tenerse en cuenta que los Compuestos de Piperidina Diona pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), azufre-35 (^{35}S), o carbono-14 (^{14}C), o pueden estar enriquecidos isotópicamente, como con deuterio (^2H), carbono-13 (^{13}C), o nitrógeno-15 (^{15}N). Tal y como se utiliza aquí, un "isotópologo" es un compuesto isotópicamente enriquecido. El término "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de dicho átomo. "Enriquecido isotópicamente" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo con una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de dicho átomo. El término "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente en un átomo determinado. Los compuestos radiomarcados y enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, p. ej., agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, p. ej., reactivos de ensayos de unión, y agentes de diagnóstico, p. ej., agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de piperidina-diona descritos en el presente documento, ya sean radiactivos o no, se incluyen en el ámbito de aplicación de las realizaciones previstas en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporcionan isotópologos de los Compuestos de Piperidina Diona, por ejemplo, los isotópologos son Compuestos de Piperidina Diona enriquecidos en deuterio, carbono-13, y/o nitrógeno-15. Como se utiliza aquí, "deuterado", significa un compuesto en el que al menos un hidrógeno (H) ha sido sustituido por deuterio (indicado por D o ^2H), es decir, el compuesto está enriquecido en deuterio en al menos una posición.

[0046] Se entiende que, independientemente de la composición estereoisomérica o isotópica, cada Compuesto de Piperidina Diona aquí mencionado puede proporcionarse en forma de cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables aquí discutidas. Del mismo modo, se entiende que la composición isotópica puede variar independientemente de la composición estereoisomérica de cada Compuesto de Piperidina Diona mencionado en el presente documento. Además, la composición isotópica, si bien se limita a los elementos presentes en el respectivo compuesto de piperidina diona o su sal, puede variar independientemente de la selección de la sal farmacéuticamente aceptable del respectivo compuesto de piperidina diona.

[0047] Debe tenerse en cuenta que si existe una discrepancia entre una estructura representada y el nombre de dicha estructura, se concederá más importancia a la estructura representada.

[0048] "Tratar", tal como se utiliza aquí, significa aliviar, total o parcialmente, un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o afección, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento de dichos síntomas, o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del trastorno, enfermedad o afección en sí. En una realización, el trastorno es una enfermedad mediada por el receptor androgénico, como se describe en el presente documento, o un síntoma de la misma.

[0049] "Prevenir", tal como se utiliza en el presente documento, significa un método para retrasar y/o impedir la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección; impedir que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección. En una realización, el trastorno es una enfermedad mediada por el receptor androgénico, como se describe en el presente documento, o síntomas de la misma.

[0050] El término "cantidad eficaz" en relación con un compuesto de piperidina diona significa una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección, o sus síntomas, descritos en el presente documento.

[0051] Los términos "sujeto" y "paciente", tal como se utilizan en el presente documento, incluyen un animal, entre otros, una vaca, un mono, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo o una cobaya, en una realización un mamífero, en otra realización un ser humano. En una realización, un sujeto es un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener una enfermedad mediada por el receptor androgénico, o un síntoma de la misma.

[0052] El término "receptor androgénico" o "AR" o "NR3C4", tal como se utiliza aquí, se refiere a un receptor hormonal nuclear activado por la unión de las hormonas androgénicas, incluida la testosterona o la dihidrotestosterona. El término "receptor androgénico" puede referirse a la secuencia de nucleótidos o a la secuencia proteica del receptor androgénico humano (p. ej., Entrez 367, Uniprot P10275, RefSeq NM_000044 o RefSeq NP_000035).

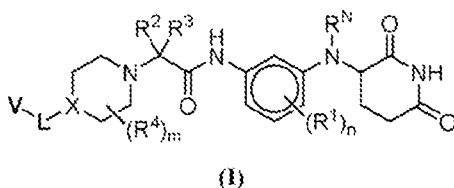
[0053] El término "AR-longitud completa" (AR-FL) como se usa aquí se refiere a la proteína AR que contiene los cuatro dominios funcionales, incluyendo el dominio de transactivación N-terminal (NTD, exón 1), el dominio de unión a ADN (DBD, exones 2-3), el dominio bisagra (exón 4), y el dominio de unión a ligando C-terminal (LBD, exones 4-8).

[0054] El término "cáncer de próstata resistente a la castración" (CPRC) se refiere al cáncer de próstata avanzado que empeora o progresa mientras el paciente sigue recibiendo terapia de privación androgénica u otras terapias para reducir la testosterona, o al cáncer de próstata que se considera refractario a las hormonas, sin hormonas, independiente de los andrógenos o resistente a la castración química o quirúrgica. El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) es un cáncer de próstata avanzado que se desarrolla a pesar de la TAD en curso y/o la castración quirúrgica. El cáncer de próstata resistente a la castración se define como un cáncer de próstata que continúa progresando, empeorando o afectando negativamente la salud del paciente a pesar de una castración quirúrgica previa, tratamiento continuo con

agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (p. ej., leuprolida) o antagonistas (p. ej., degarelix o abarelix), antiandrógenos (p. ej., bicalutamida, flutamida, enzalutamida, ketoconazol, aminoglutetimida), agentes quimioterapéuticos (p. ej., docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel, adriamicina, mitoxantrona, estramustina, ciclofosfamida), inhibidores de quinasa (imatinib (Gleevec®) o gefitinib (Iressa®), cabozantinib (Cometriq®, también conocido como XL184)) u otras terapias contra el cáncer de próstata (p. ej., vacunas (sipuleucel-T (Provenge®), GVAX, etc.), tratamientos herbales (PC-SPES) e inhibidores de la liasa (abiraterona)), evidenciado por niveles séricos crecientes o elevados de antígeno prostático específico (PSA), metástasis, metástasis óseas, dolor, afectación de los ganglios linfáticos, aumento del tamaño o de los marcadores séricos de crecimiento tumoral, empeoramiento de los marcadores diagnósticos de pronóstico o deterioro de la condición del paciente.

COMPUESTOS DE PIPERIDINA DIONA

[0055] Compuestos con la siguiente fórmula (I):



o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^N es H;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, CN y alquilo C_{1-3} ;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C_{1-3} , o R^2 y R^3 y el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

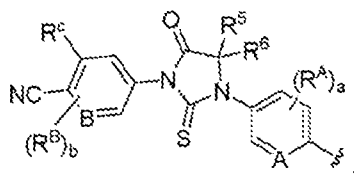
X es N;

L es -O(alquilo C_{1-6})- o -(alquilo C_{1-9})-;

n es 0-4;

m es 0-8;

V es



en donde

A es N, CH o CR^A ;

B es N, CH o CR^B ;

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

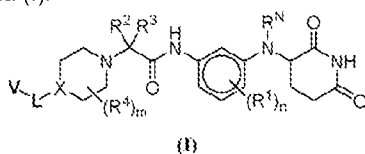
R^C es halógeno o CF_3 ;

R^5 y R^6 son alquilo C_{1-3} , o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

a es 0-3; y

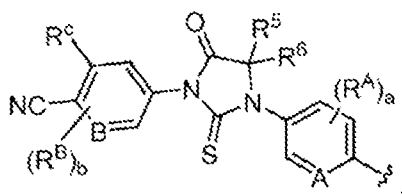
b es 0-2.

[0056] Compuestos con la siguiente fórmula (I):



o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^N es H;
 cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, CN y alquilo C_{1-3} ;
 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C_{1-3} , o R^2 y R^3 y el carbono al
 que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;
 cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con el
 mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un
 cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con los átomos de carbono no
 adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;
 X es N;
 L es $-O(CH_2)_p-$ o $-(CH_2)_p-$;
 n es 0-4;
 m es 0-8;
 p es 1-3;
 V es



en donde

A es N, CH o CR^A ;

B es N, CH o CR^B ;

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, y
 cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

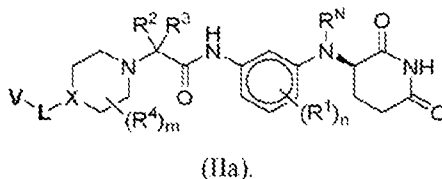
R^C es halógeno o CF_3 ;

R^5 y R^6 son alquilo C_{1-3} , o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un
 cicloalquilo C_{3-5} sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-5 miembros;

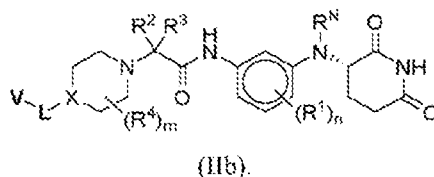
a es 0-3; y

b es 0-2.

[0057] Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) es



[0058] En otro ejemplo de compuesto de fórmula (I), el compuesto es

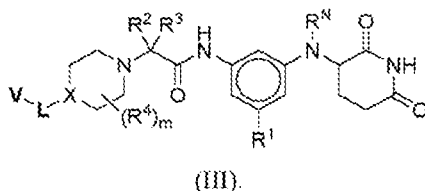


[0059] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), (IIa) y (IIb), cada R^1 se selecciona independientemente entre
 halógeno y alquilo C_{1-3} . En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), (IIa) y (IIb), cada R^1 se selecciona
 independientemente entre Cl, F, Br, CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ e isopropilo. En otros ejemplos, cada R^1 se selecciona
 independientemente entre Cl, F, CN y $-CH_3$. En otros ejemplos, cada R^1 se selecciona independientemente entre Cl, F y

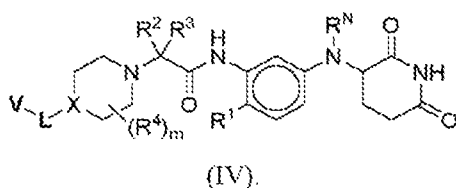
CN.

[0060] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), n es 0. En otros ejemplos, n es 1 ó 2.

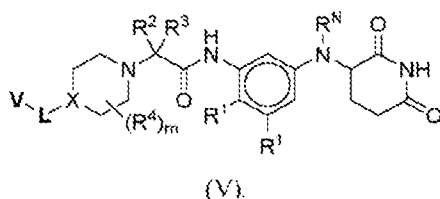
[0061] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), el compuesto es



[0062] En otros ejemplos de compuestos de fórmula (I), el compuesto es



[0063] En otros ejemplos de compuestos de fórmula (I), el compuesto es



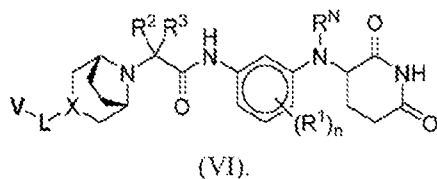
[0064] En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (III), (IV) o (V), en el que cada R^1 se selecciona independientemente entre Cl, F, CN y CH_3 . En algunos de estos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (III), (IV) o (V), en el que R^1 es F o Cl. En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (III), R^1 es F, Cl o CN. En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (IV), R^1 es F.

[0065] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H, metilo sustituido o no sustituido y etilo, o R^2 y R^3 y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo sustituido o no sustituido. En algunos de estos ejemplos, R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H y metilo, o R^2 y R^3 y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo no sustituido. En algunos otros ejemplos, R^2 y R^3 son ambos H o metilo, o R^2 y R^3 y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo no sustituido. En algunos ejemplos, R^2 y R^3 son H.

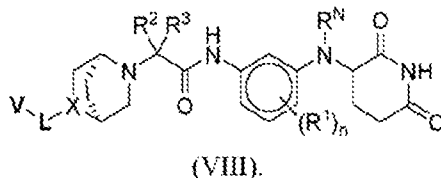
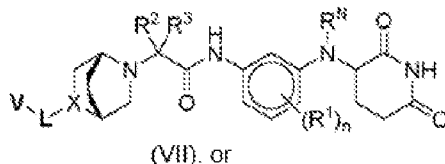
[0066] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), cada R^4 se selecciona independientemente de metilo y etilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo o ciclobutilo sustituido o no sustituido. En algunos ejemplos, cada R^4 es independientemente metilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo no sustituido. En otros ejemplos, cada R^4 se selecciona independientemente entre metilo, CF_3 , and CH_2OH , o dos grupos R^4 , junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo no sustituido. En otros ejemplos, R^4 es metilo. En algunos ejemplos, R^4 es etilo.

[0067] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), m es 0, 1, 2, 3 ó 4. En algunos ejemplos, m es 0, 1 ó 2.

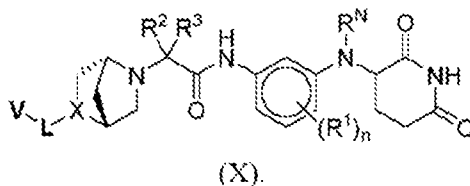
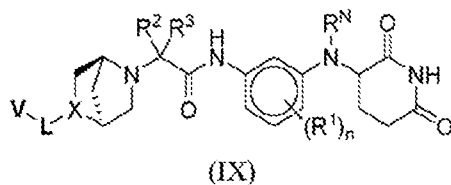
[0068] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), dos grupos R^4 junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos forman un heterociclo de 4-7 miembros no sustituido. En algunos ejemplos, el compuesto es



[0069] En algunos ejemplos, el compuesto es



[0070] En algunos ejemplos, el compuesto es



[0071] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), los grupos L ejemplares incluyen, pero no limitados a, $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-\text{O}(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{O}(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, y $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$.

[0072] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), L es $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-\text{O}(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{O}(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, o $-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$. En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), L es $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, o $-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$.

(CH₂)(CH₂)(CH₂)-. En otros ejemplos, L es -O(CH₂)(CH₂)-, o -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-. En otros ejemplos, L es -O(CH₂)(CH₂)-. En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), L es -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH(CH₃))-, -O(CH(CH₃))(CH₂)-, o -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-.

5 [0073] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), A es CH. En algunos otros ejemplos de compuestos de fórmula (I), B es CH. En otros ejemplos, B es N.

[0074] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), a es 0, 1 o 2.

10 [0075] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), cada R^A se selecciona independientemente de Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH(CH₃)₂, CF₃, CF(CH₃)₂, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH(CH₃)OH, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En algunos ejemplos, cada R^A se selecciona independientemente de Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂OH, CH(CH₃)OH, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En algunos ejemplos en los que B es CH, cada R^A se selecciona independientemente entre Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En otros ejemplos, en los que B es N, cada R^A se selecciona independientemente entre Cl, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂OH, CH(CH₃)OH, ciclopropilo y ciclobutilo. En algunos de estos ejemplos, cada R^A se selecciona independientemente entre etilo, isopropilo y ciclopropilo.

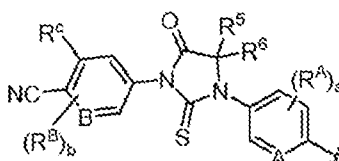
20 [0076] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), b es 0 o 1. En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), R^B es metilo. En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), R^C es CF₃ o Cl.

25 [0077] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), R⁵ y R⁶ son metilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahidrofuranoilo o tetrahidropiranoilo. En algunos ejemplos, R⁵ y R⁶ son metilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, o un tetrahidrofuranoilo. En algunos ejemplos, R⁵ y R⁶ son metilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidrofuranoilo.

30 [0078] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (III), (IV) o (V), cada R¹ se selecciona independientemente entre Cl, F, CN y CH₃, y R² y R³ son H. En algunos de estos ejemplos, cada R⁴ se selecciona independientemente entre metilo, CF₃ y CH₂OH, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo no sustituido. En algunos ejemplos, R⁴ es metilo. En algunos ejemplos, R⁴ es etilo. En otros ejemplos, L es -O(CH₂)(CH₂)-, o -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-. En otros ejemplos, L es -O(CH₂)(CH(CH₃))-, -O(CH(CH₃))(CH₂)-. En otros ejemplos, A es CH. En otros ejemplos, B es CH, y cada R^A se selecciona independientemente de Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En otros ejemplos, B es N, y cada R^A se selecciona independientemente de Cl, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂OH, CH(CH₃)OH, y ciclopropilo. En otros ejemplos, cada R^A es etilo, isopropilo o ciclopropilo. En otros ejemplos, R⁵ y R⁶ son metilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo o un tetrahidrofuranoilo. En algunos ejemplos, R⁵ y R⁶ son metilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidrofuranoilo.

[0079] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), (IIa) y (IIb),

45 R^N es H;
cada R¹ se selecciona independientemente entre Cl, F, Br, CN, -CH₃, -CH₂CH₃ e isopropilo;
R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, metilo y etilo sustituidos o no sustituidos, o R² y R³ y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo sustituido o no sustituido;
50 cada R⁴ se selecciona independientemente entre metilo o etilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un ciclopropilo o ciclobutilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7miembros sustituido o no sustituido;
X es N;
L es -O(alquilo C₁₋₅)- o -(alquilo C₁₋₅)-;
55 n es 0-4;
m es 0-2;
V es



en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^A se selecciona independientemente entre Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH(CH₃)₂, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH(CH₃)OH, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y metilo;

R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son metilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidrofuranoilo sustituido o no sustituido;

a es 0-3; y

b es 0-2.

[0080] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), (IIa) y (IIb),

R^N es H;

cada R¹ se selecciona independientemente entre Cl, F, Br, CN, -CH₃, -CH₂CH₃ e isopropilo;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, metilo y etilo sustituidos o no sustituidos, o R² y R³ y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo sustituido o no sustituido;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre metilo o etilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un ciclopropilo o ciclobutilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7miembros sustituido o no sustituido;

X es N;

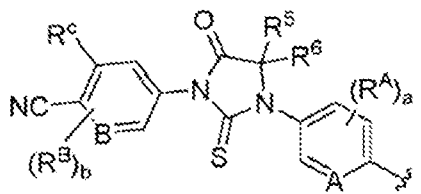
L es -O(CH₂)_p- o -(CH₂)_p-;

n es 0-4;

m es 0-2;

p es 1-3;

V es



donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^A se selecciona independientemente entre Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH(CH₃)₂, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH(CH₃)OH, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y metilo;

R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son metilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo sustituido o no sustituido, o un tetrahidrofuranoilo;

a es 0-3; y

b es 0-2.

[0081] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (III), (IV) y (V),

R^N es H;

cada R¹ se selecciona independientemente entre Cl, F, Br, CN, -CH₃, -CH₂CH₃ e isopropilo;

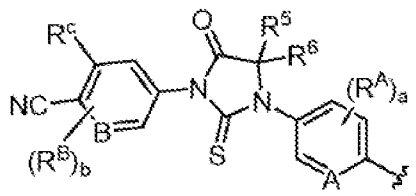
R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, metilo y etilo sustituidos o no sustituidos, o R² y R³ y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo sustituido o no sustituido;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre metilo o etilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un ciclopropilo o ciclobutilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

X es N;

L es -O(alquilo C₁₋₅)- o -(alquilo C₁₋₅)-;

n es 0-4;
m es 0, 1 ó 2;
V es



donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^A se selecciona independientemente entre Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH(CH₃)₂, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH(CH₃)OH, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y metilo;

R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son metilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido;

a es 0-3; y

b es 0-2.

[0082] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (III), (IV) y (V),

R^N es H;

cada R¹ se selecciona independientemente entre Cl, F, Br, CN, -CH₃, -CH₂CH₃ e isopropilo;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, metilo y etilo sustituidos o no sustituidos, o R² y R³ y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo sustituido o no sustituido;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre metilo o etilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un ciclopropilo o ciclobutilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

X es N;

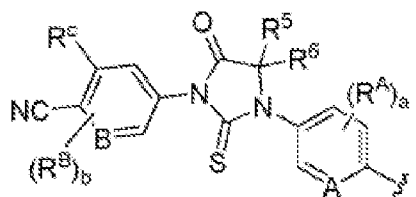
L es -O(CH₂)_p- o -(CH₂)_p-;

n es 0-4;

m es 0, 1 ó 2;

p es 1-3;

V es



donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^A se selecciona independientemente entre Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH(CH₃)₂, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH(CH₃)OH, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y metilo;

R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son metilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo sustituido o no sustituido, o un tetrahidrofuranilo;

a es 0-3; y

b es 0-2.

[0083] Otros ejemplos descritos en el presente documento incluyen cualquier combinación de uno o más de los ejemplos particulares expuestos anteriormente.

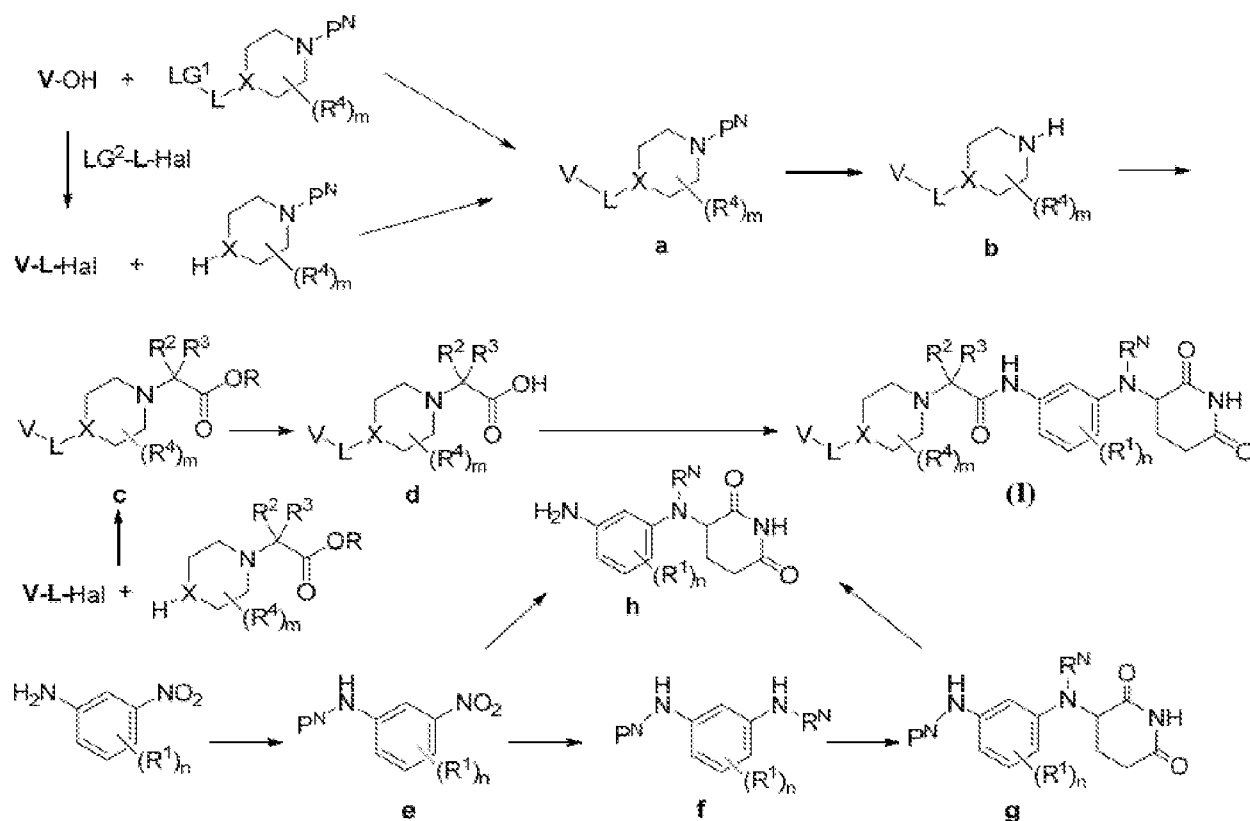
[0084] En algunos ejemplos de compuestos de fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Tabla 1.

[0085] En la Tabla 1 se exponen compuestos representativos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) o (X).

[0086] Los Compuestos de Piperidina Diona establecidos en la Tabla 1 fueron probados en los ensayos mediados por AR descritos aquí y se encontró que tenían actividad en ellos. En un ejemplo, el compuesto de piperidina diona es un compuesto como el descrito en el presente documento, en el que el compuesto a una concentración de 1 μ M conduce a la degradación de la proteína AR, en al menos aproximadamente un 50% o más.

MÉTODOS PARA FABRICAR COMPUESTOS DE PIPERIDINA DIONA

[0087] Los compuestos de piperidina diona descritos en el presente documento pueden obtenerse mediante síntesis orgánicas convencionales y materiales de partida disponibles en el mercado, o mediante los métodos aquí descritos. A título de ejemplo y no limitativo, los Compuestos de Piperidina Diona de fórmula (I), en los que R^N , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^A , R^B , R^C , L , V , X , n , m , p , a y b son como se definen en el presente documento, pueden prepararse como se indica en los Esquemas 1 a 8 que se muestran a continuación, así como en los ejemplos expuestos en el presente documento. Cabe señalar que un experto en la materia sabría cómo modificar los procedimientos expuestos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.



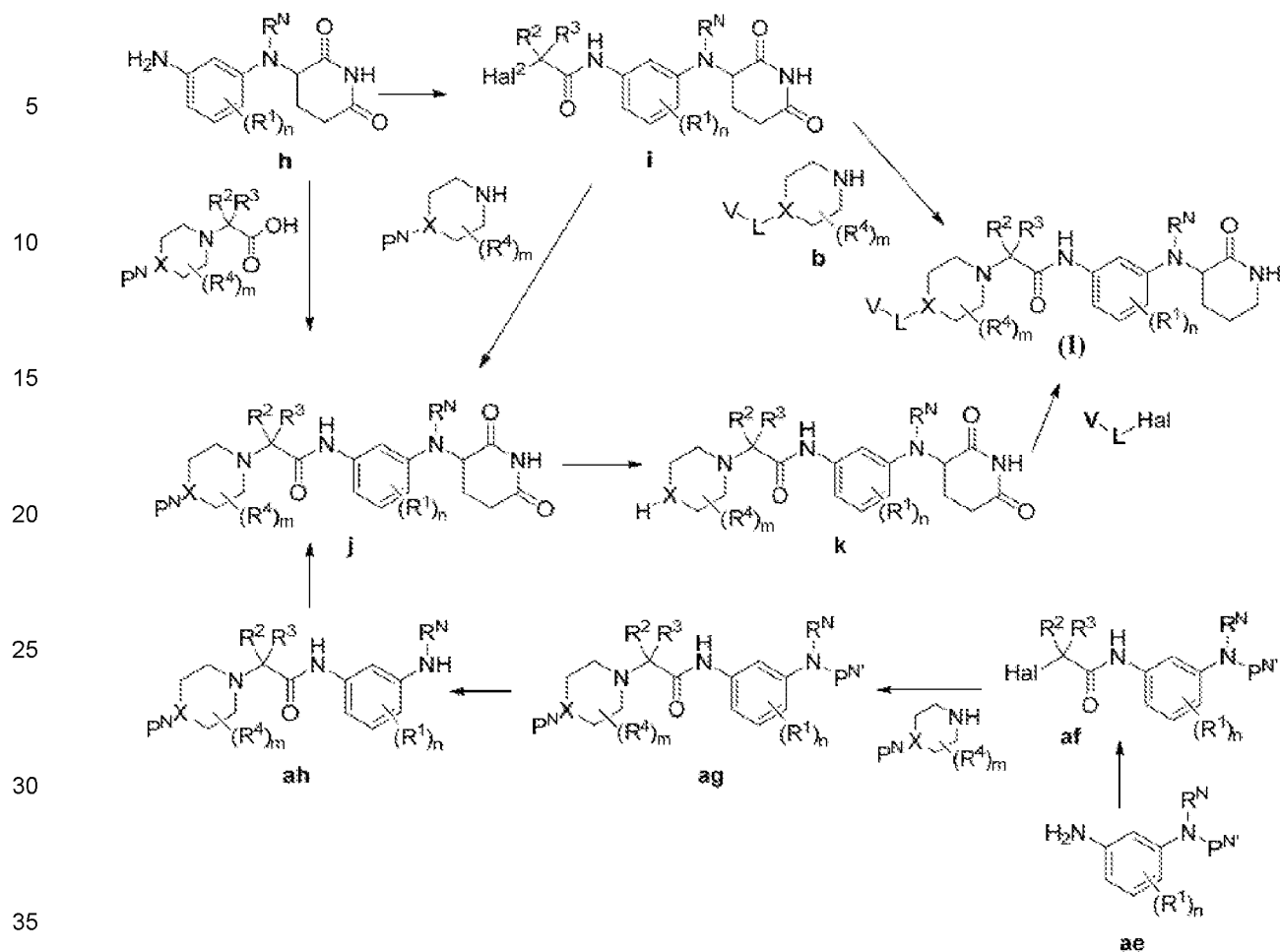
Esquema 1

[0088] Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de piperidina diona de fórmula (I), en los que L es $-O(\text{alquilo } C_{1-6})-$, pueden prepararse empezando por hacer reaccionar el derivado de fenol (A es CH o CR^A) o piridinona (A es N) $V-OH$ con el piperazinilo adecuadamente derivatizado y protegido con N (por ejemplo, donde P^N es Boc y el grupo saliente LG^1 es Br , Cl , OTs , u OMs), en presencia de una base, en un disolvente (por ejemplo, $CsCO_3$ en DMF , o K_2CO_3 en acetonitrilo), a temperatura elevada (por ejemplo, entre unos $40^\circ C.$ y unos $70^\circ C.$) para obtener la intermedia a . Alternativamente, cuando LG^1 es $-OH$, $V-OH$ se trata en condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, con PPh_3 y $DIAD$ o $DEAD$, en un disolvente como THF , a temperatura ambiente) para proporcionar el intermedio a . En otro enfoque, $V-OH$ puede reaccionar primero con $LG^2-L-Hal$, en el que Hal es Cl , Br , OMs u OTs , y en el que LG^2 es Br , Cl , OH , y, cuando LG^2 es Br o Cl , la reacción se realiza en presencia de una base, como $CsCO_3$ o K_2CO_3 , en un disolvente, como DMF o NMP , a

temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 70° C. o cuando LG² es OH, se lleva a cabo una reacción de Mitsunobu (utilizando PPh₃ y DIAD o DEAD, en un disolvente, como THF, a temperatura ambiente) para generar V-L-Hal, que se hace reaccionar con el piperazinilo adecuadamente protegido (en presencia de una base, como CsCO₃ o K₂CO₃, en un disolvente, como DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 70° C.), para proporcionar el intermedio a. La eliminación del grupo N-protector P^N del intermedio a, (por ejemplo, cuando P^N es Boc, mediante tratamiento con un ácido en un disolvente, por ejemplo, ácido clorhídrico en dioxano o EtOAc, a temperatura ambiente, o con TFA en DCM, a temperatura ambiente), proporciona la intermedia b. La reacción del intermedio b con Br-C(R²)(R³)COOR (donde R es alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo, etilo o t-butilo), en presencia de una base, como TEA, DBU o DIEA, en un disolvente, como THF, NMP o DMF, opcionalmente a temperatura elevada (por ejemplo, una temperatura entre unos 20° C. y unos 80° C.), opcionalmente en presencia de NaI o KI, proporciona el intermedio c. Alternativamente, el intermedio c se prepara por reacción de V-L-Hal (donde Hal es Cl, Br, OMs, u OTs) con el acetato de 2-(piperazin-1-il)derivatizado apropiadamente (donde R es alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo, etilo, o t-butilo) en presencia de una base, tal como DIEA, TEA, o DBU, en un disolvente, tal como DMF o NMP, a temperatura ambiente. La desprotección del carboxilato en la intermedia c, en la que R es metilo o etilo, mediante tratamiento con una base, como LiOH o NaOH, en un disolvente, como mezclas de THF/H₂O o mezclas de dioxano/H₂O; o cuando R es t-butilo, mediante tratamiento con un ácido en un disolvente, como HCl en mezclas de dioxano/DCM o TFA en DCM, proporciona la intermedia d.

[0089] Las 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-dionas h adecuadamente derivatizadas se preparan a partir de 3-nitroanilinas derivatizadas de R¹, que se protegen con un grupo protector amínico P^N (donde P^N es, por ejemplo Boc, mediante tratamiento con Boc₂O en presencia de una base, como TEA, DIEA o DBU, en un disolvente, como THF, NMP o DMF) para formar el intermedio e. El grupo nitro del intermedio e se reduce (por tratamiento con un agente reductor, por ejemplo H₂, en presencia de un catalizador, como Pd/C, en un disolvente, como EtOH o MeOH; o Fe y NH₄Cl, en un disolvente como EtOH y H₂O) para proporcionar el intermedio f de dianilina derivatizada monoprottegida. Acoplamiento del intermedio f con la 3-bromopiperidina-2,6-diona en presencia de una base, en un disolvente (por ejemplo, NaHCO₃, CsCO₃ o K₂CO₃, en DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 50° C. y aproximadamente 80° C.; o DIEA en DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, unos 150° C.), seguido de la eliminación del grupo protector P^N (por ejemplo, cuando P^N es Boc, tratamiento con un ácido en un disolvente, como TFA en DCM; o tratamiento con HCl en dioxano o EtOAc) proporciona la intermedia h. Alternativamente, el intermedio h se obtiene mediante acoplamiento reductor catalizado por hierro del intermedio e y la 3-bromopiperidina-2,6-diona (por ejemplo, por reacción en presencia de Zn, TMSCl, FeCl₂·4H₂O, en un disolvente, tal como NMP, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 80° C. a aproximadamente 100° C.), seguida de la eliminación del grupo protector P^N (por ejemplo, cuando P^N es Boc, tratamiento con un ácido en un disolvente, como TFA en DCM; o tratamiento con HCl en dioxano o EtOAc).

[0090] El acoplamiento del intermedio d con el intermedio h, por ejemplo en presencia de un agente de acoplamiento, como HATU, HBTU, o EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt, en presencia de una base, como DIEA, NMM, o TEA, en un disolvente, como DCM, DMF, o NMP, o mezclas de los mismos, proporciona compuestos de fórmula (I), en los que L es -O(alquilo C₁₋₆)-.

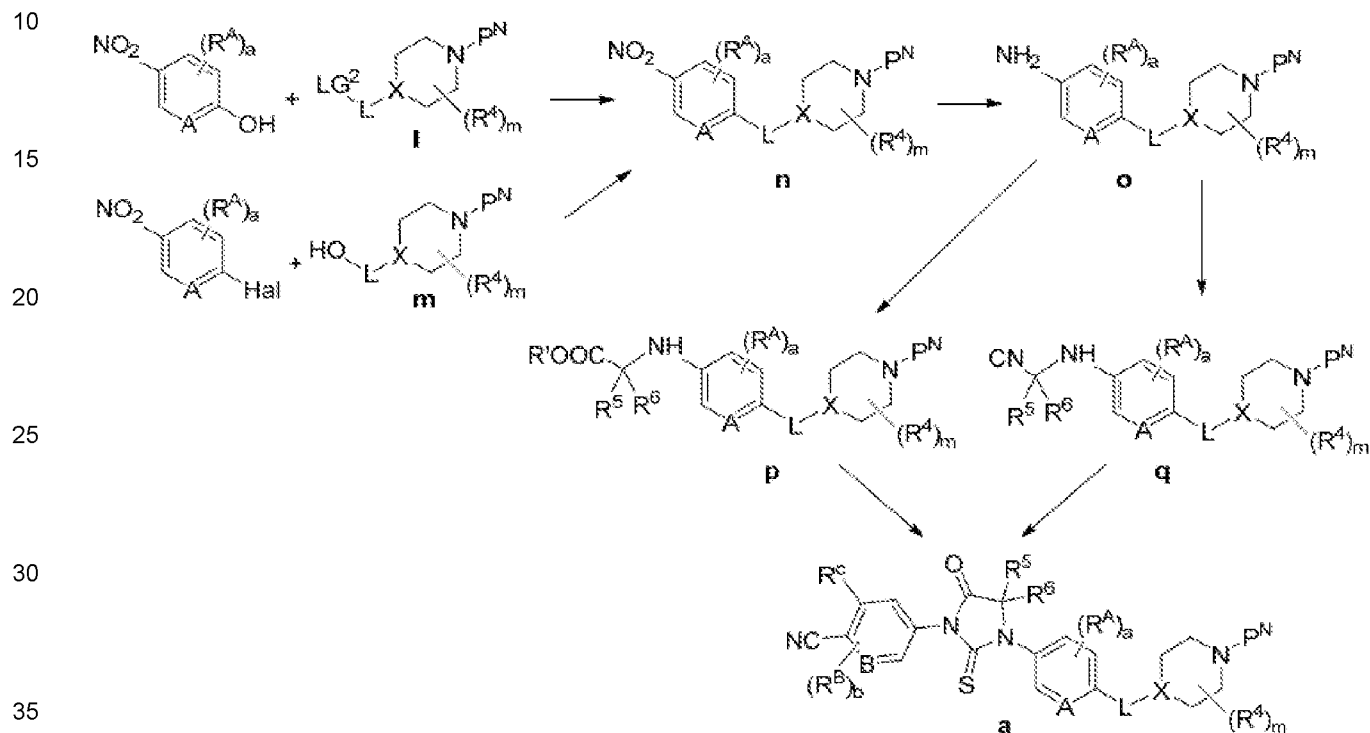


Esquema 2

40

[0091] En el Esquema 2 se muestran enfoques alternativos para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En una aproximación, el intermedio común h se hace reaccionar con $\text{Hal}^2\text{-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)COY}$ (donde Hal^2 es Cl o Br), en presencia de, cuando Y es OH, un agente de acoplamiento (por ejemplo HATU, HBTU, o EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt), y una base (por ejemplo DIEA, TEA, o NMM), en un disolvente (por ejemplo, DCM, DMF, NMP o mezclas de los mismos); o en presencia de, cuando Y es Cl, una base, por ejemplo TEA o DIEA, en un disolvente, por ejemplo DMF o NMP, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0° C. y aproximadamente 25° C., para proporcionar el intermedio i. El tratamiento del intermedio i con el intermedio b, en presencia de una base, como DIEA, TEA o NMM, en un disolvente, como DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 40° C. y unos 60° C., opcionalmente en presencia de NaI o KI, proporciona los compuestos diana de fórmula (I). En una segunda aproximación, el intermedio h se acopla con un ácido 2-(piperazin-1-il)acético N-protégido, adecuadamente derivatizado (donde P^N es, por ejemplo, Boc), por reacción en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU, HBTU, o EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt), y una base (por ejemplo, DIEA, TEA o NMM), en un disolvente (por ejemplo DCM, DMF, NMP o mezclas de los mismos) para proporcionar el intermedio j. Alternativamente, el intermedio j se prepara por reacción del intermedio i con una piperazina protegida adecuadamente derivatizada (donde P^N es, por ejemplo, Boc), en presencia de una base, tal como DIEA, TEA, o NMM, en un disolvente, tal como DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 80° C., opcionalmente en presencia de NaI o KI. En otro enfoque más, el intermedio j se prepara empezando por hacer reaccionar el intermedio ae (en el que P^N es, por ejemplo, Cbz) con $\text{Hal-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)COY}$ (en el que Hal es Cl o Br), en presencia de, cuando Y es OH, un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU, HBTU, o EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt), y una base (por ejemplo, DIEA, TEA, o NMM), en un disolvente (por ejemplo, DCM, DMF, NMP, o mezclas de los mismos), para proporcionar el intermedio af. El tratamiento del intermedio af con una piperazina N-protégida, adecuadamente funcionalizada (donde P^N es, por ejemplo, Boc), en presencia de una base, tal como DIEA o TEA, en un disolvente, tal como DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 60° C. y aproximadamente 90° C., opcionalmente en presencia de NaI o KI, proporciona el intermedio ag. El intermedio ag se desprotege, por ejemplo con un agente reductor, tal como H_2 , cuando P^N es Cbz, en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd/C, Pt/C, o Pd(OH)_2), en un disolvente, tal como MeOH o

EtOAc, para dar el intermedio ah. El acoplamiento del intermedio ah con 3-bromopiperidina-2,6-diona en presencia de una base, en un disolvente (por ejemplo, NaHCO_3 , CsCO_3 o K_2CO_3 , en DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 50°C . y aproximadamente 80°C .; o DIEA en DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, a unos 150°C .), proporciona el intermedio j. La desprotección del intermedio j (cuando P^{N} es Boc, mediante tratamiento con un ácido en un disolvente, por ejemplo, TFA en DCM, o HCl en dioxano/DCM o EtOAc), seguida de reacción con V-L-Hal (donde Hal es Cl, Br, OMs, u OTs) en presencia de una base, por ejemplo DIEA, TEA o NMM, en un disolvente, por ejemplo DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo entre unos 50°C . y unos 70°C ., proporciona compuestos de fórmula (I).

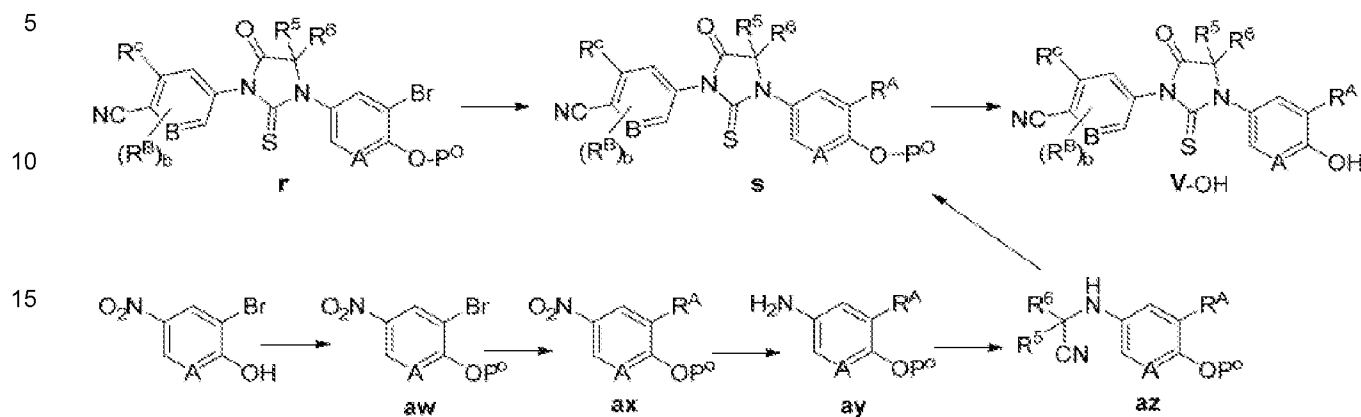


Esquema 3

[0092] En el esquema 3 se muestra una síntesis alternativa del intermedio a, en la que L es -O(alquilo C_{1-6})-. El 4-nitrofenol o el 5-nitropiridin-2-ol adecuadamente derivatizados, se hacen reaccionar con el intermedio 1 (en el que LG^2 es Br, Cl u OH), y cuando LG^2 es Br o Cl, en presencia de una base, en un disolvente, a temperatura elevada (por ejemplo, la base es CsCO_3 o K_2CO_3 , el disolvente es acetonitrilo, DMF o NMP, y la temperatura está comprendida entre aproximadamente 50°C . y aproximadamente 80°C .), para proporcionar el intermedio n. Cuando LG^2 es OH, se lleva a cabo una reacción de Mitsunobu (utilizando PPh_3 y DIAD o DEAD, en un disolvente, como THF, a temperatura ambiente) para proporcionar el intermedio n. Alternativamente, cuando A es N, la 2-halo-5-nitropiridina adecuadamente derivatizada se hace reaccionar con el intermedio m, en presencia de una base, tal como CsCO_3 o K_2CO_3 , en un disolvente, tal como acetonitrilo, DMF, THF, o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 50°C . y aproximadamente 70°C ., para proporcionar el intermedio n. La reducción del grupo nitro en el intermedio n con un agente reductor, en un disolvente, (por ejemplo, H_2 en EtOH, en presencia de un catalizador, por ejemplo, Pd/C; o Fe y NH_4Cl , en EtOH y H_2O , a temperatura elevada, por ejemplo unos 80°C .) proporciona el intermedio o. La reacción del intermedio o con $\text{R}'\text{OOC}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{Hal}$ (donde Hal es Br o Cl y R' es alquilo C_{1-3}) en presencia de una base (por ejemplo DIEA o TEA) a temperatura elevada (por ejemplo, entre 110°C . y unos 130°C .) proporciona el intermedio p. La reacción del intermedio p con un 4-isotiocianatobenzonitrilo o un 5-isotiocianatopicolinonitrilo adecuadamente derivatizado, en presencia de una base, como TEA, en un disolvente, como EtOAc, a temperatura elevada, por ejemplo, entre 70°C . y 90°C . aproximadamente, proporciona intermedios a, que pueden hacerse reaccionar adicionalmente para proporcionar compuestos de fórmula (I), en los que L es -O(alquilo C_{1-6})-, como se describe en los esquemas anteriores.

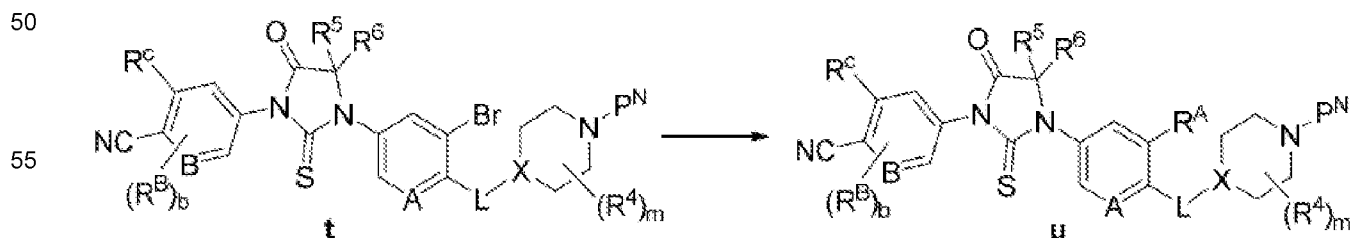
[0093] Alternativamente, la reacción del intermedio o con $\text{CN}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{OH}$ en presencia de MgSO_4 , a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 50°C . a aproximadamente 70°C ., proporciona el intermedio q. Los reactivos $\text{CN}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{OH}$ pueden formarse por reacción de $\text{C}(=\text{O})(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ con TMSCN y TMSOTf, en un disolvente, como DCM. La reacción del intermedio q, con un 4-isotiocianatobenzonitrilo o 5-isotiocianatopicolinonitrilo adecuadamente derivatizado, en un disolvente, tal como DMF o DMA, seguida de tratamiento con un ácido, por ejemplo, HCl, en un disolvente, tal como MeOH o EtOH, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 70°C . y aproximadamente 80°C ., proporciona el intermedio a, que se utilizará como se ha descrito anteriormente para proporcionar compuestos de fórmula (I), en los que L es -O(alquilo C_{1-6})-.

[0094] En los esquemas 4, 5 y 6 se muestra la síntesis de intermedios en los que R^A es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido.



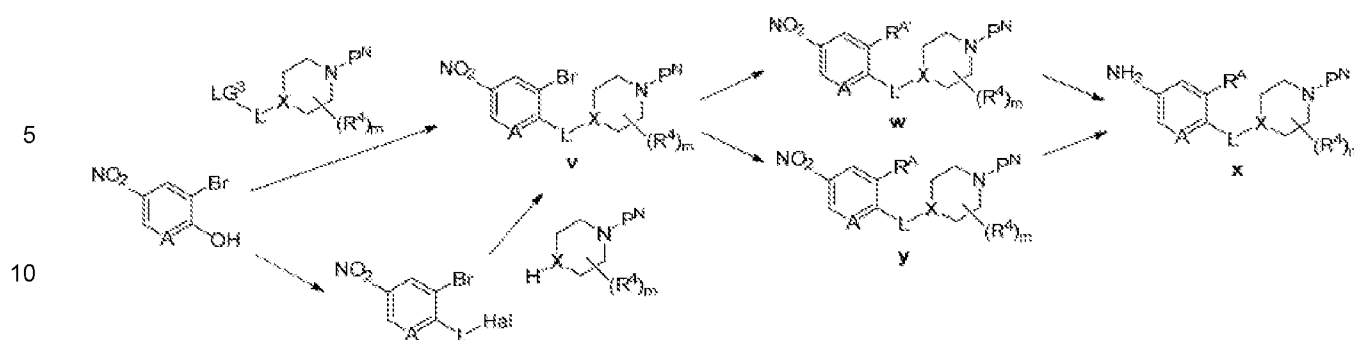
Esquema 4

[0095] Los intermedios r , en los que P^O es un grupo fenol protector, por ejemplo acetilo o bencilo, pueden tratarse con R^A -Zn-Br, en presencia de un catalizador y un ligando, por ejemplo CPhosPdG3 y CPhos en un disolvente, por ejemplo tolueno, a temperatura más baja, por ejemplo, entre aproximadamente 0°C . y aproximadamente 25°C . para generar los intermedios s . La eliminación del grupo protector P^O (cuando P^O es acetilo, mediante tratamiento con una base, tal como K_2CO_3 , en un disolvente, tal como MeOH o EtOH; o cuando P^O es bencilo, mediante tratamiento con un agente reductor tal como H_2 , en presencia de un catalizador tal como Pd/C, en un disolvente, tal como EtOH o MeOH, o mediante tratamiento con un agente desalquilante, tal como BBr_3 , en un disolvente, tal como DCM, a baja temperatura, por ejemplo aproximadamente -70°C .), proporciona los intermedios V-OH, en los que R^A es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, que pueden utilizarse en los esquemas anteriores. Alternativamente, los intermedios s , donde A es CH o CR^A , se forman comenzando con la protección del grupo hidroxilo de un fenol derivatizado apropiadamente mediante un agente alquilante, como bromometilbenceno, en un disolvente, como acetonitrilo, con una base, por ejemplo K_2CO_3 , a una temperatura elevada, como aproximadamente 80°C , para obtener el intermedio aw, donde A es CH o CR^A y P^O es un grupo protector de fenol, como bencilo. El tratamiento del intermedio aw con R^A -B(OH) $_2$, en presencia de un catalizador y una base, por ejemplo Pd(dppf) $_2Cl_2$ y CS_2CO_3 , en un disolvente, como una mezcla de tolueno y agua, a temperatura elevada, como unos 100°C , proporciona el intermedio ax. El grupo nitrilo del intermedio ax puede reducirse selectivamente para proporcionar el intermedio ay utilizando un agente reductor, tal como hierro, en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de amonio, en un disolvente, por ejemplo una mezcla de EtOH y agua, a temperatura elevada, tal como unos 60°C . La reacción del intermedio ay con CN-C(R^5)(R^6)OH en presencia de $MgSO_4$, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 50°C . y aproximadamente 70°C ., proporciona el intermedio az. La reacción del intermedio az, con un 4-isotiocianatobenzonitrilo (en el que B es CH o CR^B) o un 5-isotiocianatopicolinonitrilo (en el que B es N) adecuadamente derivatizado, en un disolvente, como DMF o DMA, seguido de tratamiento con un ácido, por ejemplo, HCl, en un disolvente, como MeOH o EtOH, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 70°C . y aproximadamente 80°C ., proporciona el intermedio s . La eliminación del grupo protector P^O , como se ha descrito anteriormente, proporciona compuestos de fórmula V-OH, en los que R^A es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido.



Esquema 5

[0096] Alternativamente, como se muestra en el Esquema 5, el R^A puede incorporarse por reacción del intermedio t con R^A -Zn-Br, en presencia de un catalizador y un ligando, por ejemplo CPhosPdG3 y CPhos en un disolvente, por ejemplo tolueno, a temperatura más baja, por ejemplo, entre aproximadamente 0°C . y aproximadamente 25°C . para generar intermedios u , en los que R^A es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido y que pueden utilizarse de forma similar al intermedio a en los esquemas anteriores.

**Esquema 6**

15

[0097] Los intermedios x, en los que L es -O(alquilo C₁₋₆)- y R^A es como se define a continuación, para su uso en los esquemas anteriores, pueden prepararse como se muestra en el esquema 6. En un primer paso, se hace reaccionar 2-bromo-4-nitrofenol o 3-bromo-5-nitropiridin-2-ol con el piperazino adecuadamente derivatizado y protegido con N (por ejemplo, en el que P^N es Boc y el grupo saliente LG³ es Br, Cl, OTs, u OMs), en presencia de una base en un disolvente (por ejemplo, CsCO₃ o K₂CO₃, en DMF, NMP, o acetonitrilo), a temperatura elevada (por ejemplo, entre aproximadamente 40° C. y unos 70° C.) para obtener la intermedia v. Alternativamente, cuando LG³ es -OH, 2-bromo-4-nitrofenol o 3-bromo-5-nitropiridin-2-ol, se trata en condiciones Mitsunobu (por ejemplo, con PPh₃ y DIAD o DEAD, en un disolvente como THF, a temperatura ambiente) para proporcionar el intermedio v. En otro enfoque, el 2-bromo-4-nitrofenol o el 3-bromo-5-nitropiridin-2-ol, se hace reaccionar con Hal-L-Hal, donde Hal es Br, en presencia de una base (como K₂CO₃ o CsCO₃), en un disolvente (como acetonitrilo o DMF), a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 80° C. y aproximadamente 100° C., seguido de acoplamiento con el piperazino adecuadamente derivatizado y protegido, en presencia de una base, por ejemplo DIEA o TEA, en un disolvente, por ejemplo DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 50° C. y aproximadamente 70° C., para proporcionar el intermedio v. La introducción de R^A se consigue por reacción del intermedio v con un boronato R^A[B(OR¹)₂]₂, (en el que R^A es alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o cicloalqueno C₅₋₆ sustituido o no sustituido, y R¹ junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forma un boronato cíclico, por ejemplo, 4,4',4'',5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo Pd(dppf)Cl₂) y una base (tal como K₃PO₄) en un disolvente (tal como una mezcla de 1,4-dioxano/agua), proporcionando el intermedio w, en el que R^A es un alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, un ciclopropilo sustituido o no sustituido, o un cicloalqueno C₅₋₆ sustituido o no sustituido. La reducción del grupo nitro y del grupo alqueno o cicloalqueno R^A en el intermedio w, utilizando un agente reductor, tal como H₂, en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en un disolvente, tal como MeOH o EtOH, a una temperatura comprendida entre unos 20° C. y unos 30° C., proporciona intermedios x, en los que R^A es alquilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido, que pueden usarse en los esquemas anteriores para proporcionar compuestos de fórmula (I), en los que L es -O(alquilo C₁₋₆)- y R^A es alquilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido. Alternativamente, el intermedio v se trata con R^ABF₃⁻K⁺, en el que R^A es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, en presencia de un catalizador y un ligando (por ejemplo, cataCXium® A Palladacycle Gen. 3 y butildi-1-adamantilfosfina), en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un disolvente, tal como mezclas de tolueno/agua, a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 90° C. y aproximadamente 110° C., para proporcionar el intermedio y, en el que R^A es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido. Como antes, la reducción del grupo nitro en el intermedio y, usando un agente reductor, tal como H₂, en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en un disolvente, tal como MeOH o EtOH, a una temperatura entre aproximadamente 20° C. y aproximadamente 30° C., proporciona intermedios x, en los que R^A es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, que pueden usarse en los esquemas anteriores para proporcionar compuestos de fórmula (I), en los que L es -O(alquilo C₁₋₆)- y R^A es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido.

50



55

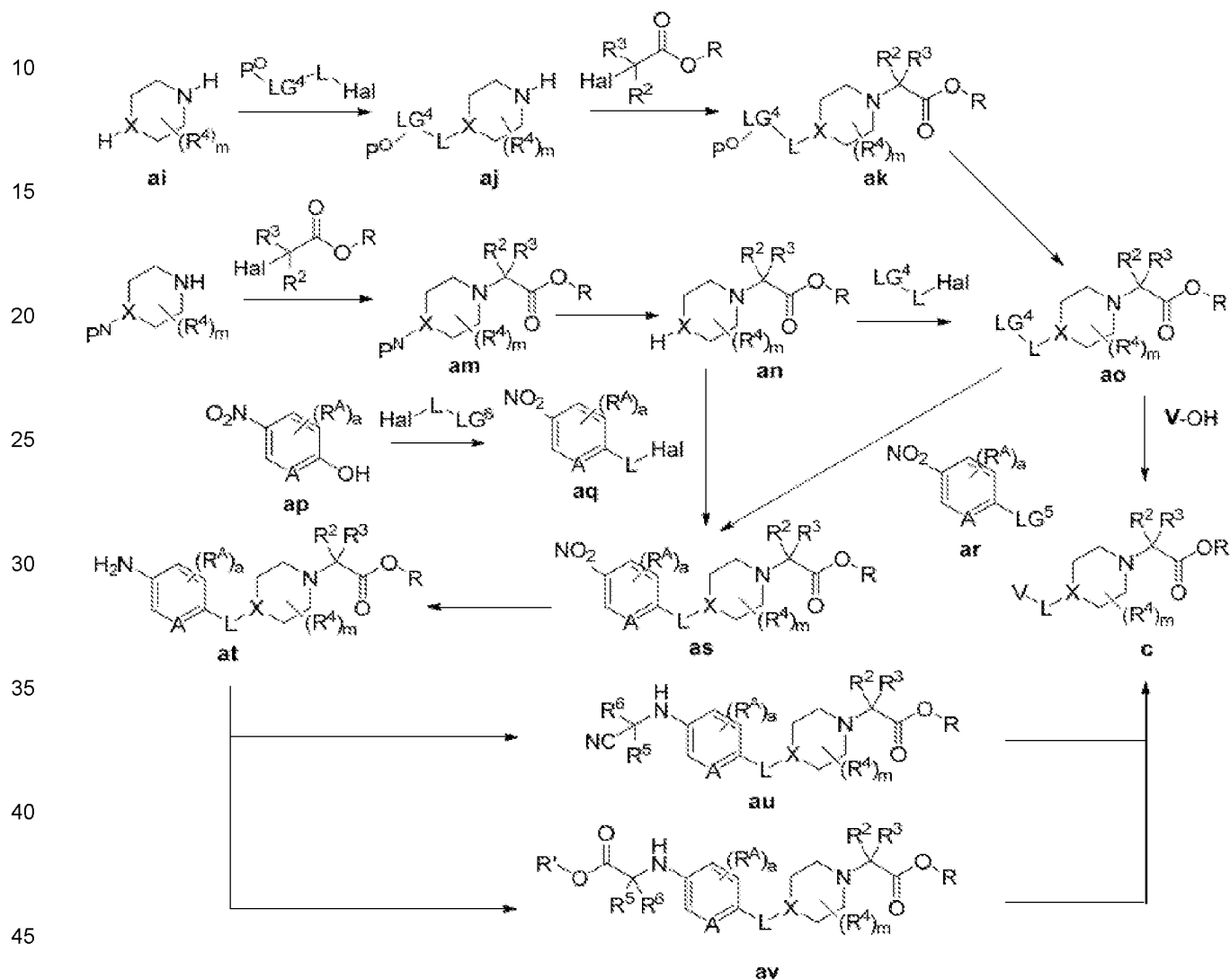
Esquema 7

60

[0098] La síntesis de intermedios ad, útiles en la síntesis de compuestos de fórmula (I) en los que L es -(alquilo C₂₋₉)-, se describe en el Esquema 7. El material de partida V-OH se trata con Tf₂O, en presencia de una base, como DIEA o TEA, en un disolvente, como DCM, para proporcionar el intermedio aa. El tratamiento del intermedio aa con THP-O-alquilo C₂₋₉-zinc (II), en presencia de un catalizador y un ligando, por ejemplo, CPhosPdG3 y CPhos en un disolvente, por ejemplo, tolueno, a baja temperatura, por ejemplo, aproximadamente 0° C., proporciona el intermedio ab protegido por THP. Tras la eliminación de THP (mediante tratamiento con un ácido, tal como TsOH, en un disolvente, tal como mezclas de

65

DCM/EtOH), el ac intermedio se oxida utilizando un agente oxidante (por ejemplo, Dess-Martin periodinano (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona), en un disolvente, tal como DCM, a baja temperatura, por ejemplo, aproximadamente 0° C.), después acoplado al piperazino N-protegido adecuadamente derivatizado mediante aminación reductora, usando un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico, en un disolvente, por ejemplo, MeOH, para proporcionar el intermedio ad, que puede usarse como se describe en los Esquemas 1 y 2 para el intermedio a, para proporcionar compuestos de fórmula (I), en los que L es -(alquilo C₂₋₉)-.



Esquema 8

[0099] Los intermediarios **c**, en los que L es -O(alquilo C₁₋₆)- o -(alquilo C₁₋₉)-, también pueden prepararse como se muestra en el Esquema 8. En un enfoque, un intermediario **ai** adecuadamente derivatizado se hace reaccionar con un agente alquilante, tal como un $LG^4-L-Hal$ O-protegido (por ejemplo, en el que el grupo O-protector P^O es bencilo, LG^4 es O, y Hal es Br o Cl), en presencia de una base en un disolvente (por ejemplo, CsCO₃ en DMF, o K₂CO₃ en acetonitrilo), a temperatura elevada (por ejemplo, entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 70° C.) para proporcionar el intermediario **aj**. La reacción del intermedio **aj** con $Hal-C(R^2)(R^3)COOR$ (donde R es alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo, etilo o t-butilo, y Hal es Cl o Br), en presencia de una base, tal como TEA, DBU o DIEA, en un disolvente, tal como THF, NMP o DMF, opcionalmente a temperatura elevada (por ejemplo, una temperatura entre aproximadamente 20° C. y aproximadamente 80° C.), opcionalmente en presencia de NaI o KI, proporciona el intermedio **ak**. La eliminación del grupo O-protector P^O en el intermedio **ak**, en el que P^O es bencilo, se consigue utilizando un agente reductor, tal como H₂, en presencia de un catalizador, tal como Pd/C y Pd(OH)₂, en un disolvente, tal como MeOH o EtOH, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20° C. y aproximadamente 30° C., bajo presión aumentada, por ejemplo un nivel de presión de 15 psi, proporciona el intermedio **ao**.

[0100] Alternativamente, la reacción de un piperazino apropiadamente derivatizado, N-protegido con $Hal-C(R^2)(R^3)COOR$ (donde R es alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo, etilo, o t-butilo, P^N es un grupo N-protector, tal como Boc, y Hal es Br o Cl),

en presencia de una base, tal como TEA, DBU, o DIEA, en un disolvente, tal como THF, NMP, o DMF, opcionalmente a temperatura elevada (por ejemplo, una temperatura entre unos 20° C. y unos 80° C.), opcionalmente en presencia de NaI o KI, proporciona el intermedio. Desprotección del intermedio am (cuando P^N es Boc, mediante tratamiento con un ácido en un disolvente, por ejemplo, TFA en DCM, o HCl en dioxano/DCM, MeOH o EtOAc), seguido de reacción con LG⁴-L-Hal (donde LG⁴ es Br, Cl u OH, y Hal es Br o Cl) en presencia de una base, por ejemplo DIEA, TEA o NMM, en un disolvente, por ejemplo DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 50° C. y unos 70° C., proporciona el intermedio ao.

[0101] El intermedio ao se hace reaccionar con el derivado fenólico V-OH, en el que cuando LG⁴ es -OH, la reacción se realiza en condiciones Mitsunobu (por ejemplo, en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un disolvente como THF, a temperatura ambiente) para proporcionar el intermedio c. Cuando el grupo saliente LG⁴ en el intermedio ao es Br, Cl, OTs, u OM (preparado a partir del alcohol correspondiente), la reacción con V-OH se realiza en presencia de una base, en un disolvente (por ejemplo, CsCO₃ en DMF, o K₂CO₃ en acetonitrilo), a temperatura elevada (por ejemplo, entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 70° C.) para proporcionar el intermedio c.

[0102] El intermedio ao, en el que LG⁴ es Br, Cl u OH, también puede tratarse con un 4-nitrofenol adecuadamente derivatizado (en el que LG⁵ es OH, y A es CH o CR^A) o 5-nitropiridin-2-ol (en el que LG⁵ es OH, y A es N) (intermedio ar), en presencia de una base (por ejemplo, NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃), en un disolvente (por ejemplo, acetonitrilo, DMF o NMP), a temperatura elevada (por ejemplo, entre aproximadamente 0° C. y aproximadamente 90° C.), para proporcionar el intermedio as. Alternativamente, el intermedio ao, en el que LG⁴ es OH, se hace reaccionar con el intermedio ar, en el que LG⁵ es OH, en condiciones de Mitsunobu (por reacción en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un disolvente, como THF, a temperatura ambiente) para proporcionar el intermedio as. En un tercer enfoque, el intermedio ao en el que LG⁴ es OH se hace reaccionar con una 2-halo-5-nitropiridina adecuadamente derivatizada (en la que LG⁵ es F o Cl, y A es N), o 1-halo-4-nitrobenceno (en el que LG⁵ es F o Cl y A es CH o CR^A) en presencia de una base, como NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃, en un disolvente, como acetonitrilo, DMF, THF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 0° C. y aproximadamente 70° C., para proporcionar intermedio como as.

[0103] En otro enfoque, un 4-nitrofenol adecuadamente derivatizado (en el que A es CH o CR^A) o 5-nitropiridin-2-ol (en el que A es N) (intermedio ap) puede hacerse reaccionar con LG⁶-L-Hal (en el que LG⁶ es Br o Cl, y Hal es Cl o Br), en presencia de una base (por ejemplo, NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃), en un disolvente (por ejemplo, acetonitrilo, DMF o NMP), a temperatura elevada (por ejemplo, entre aproximadamente 0° C. y unos 90° C.), para obtener un compuesto intermedio aq. El intermedio ap también puede hacerse reaccionar con LG⁶-L-Hal, en el que LG⁶ es OH, en condiciones de Mitsunobu (utilizando PPh₃ y DIAD o DEAD, en un disolvente, como THF, a temperatura ambiente) para proporcionar el intermedio aq. El intermedio aq puede entonces usarse para alquilación del intermedio an, en presencia de una base, tal como NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃, en un disolvente, tal como acetonitrilo, DMF, THF, o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 0° C. y aproximadamente 70° C., para proporcionar el intermedio as.

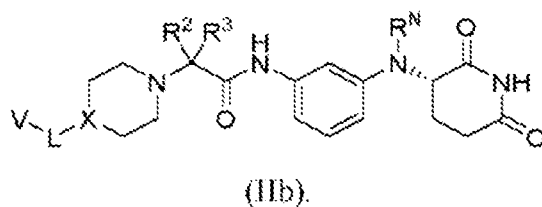
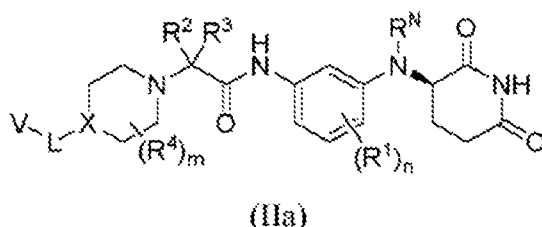
[0104] La reducción del grupo nitro en el intermedio as con un agente reductor, en un disolvente, (por ejemplo, H₂ en MeOH o EtOH, en presencia de un catalizador, por ejemplo, Pd/C, bajo presión aumentada, por ejemplo de 50 psi; o Fe y NH₄Cl, en EtOH y H₂O) a temperatura elevada, por ejemplo alrededor de 80° C, proporciona el intermedio at. La reacción del intermedio at con R'OOC-C(R⁵)(R⁶)Hal (donde Hal es Br o Cl y R' es alquilo C₁₋₃) en presencia de una base (por ejemplo NaHCO₃, DIEA o TEA) a temperatura elevada (por ejemplo, entre aproximadamente 90° C. y aproximadamente 130° C.) proporciona el intermedio av. La reacción del intermedio av con un 4-isotiocianatobenzonitrilo adecuadamente derivatizado (en el que B es CH o CR^B) o 5-isotiocianatopicolinonitrilo (en el que B es N), en presencia de una base, tal como TEA, en un disolvente, tal como EtOAc, a temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 60° C. y aproximadamente 90° C., proporciona de nuevo intermedios c en los que L es -O(alquilo C₁₋₆)-, que pueden utilizarse como se ha descrito anteriormente.

[0105] Alternativamente, la reacción del intermedio at con CN-C(R⁵)(R⁶)OH en presencia de MgSO₄, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 50° C. y aproximadamente 70° C., proporciona el intermedio au. La reacción del intermedio au, con un 4-isotiocianatobenzonitrilo (en el que B es CH o CR^B) o un 5-isotiocianatopicolinonitrilo (en el que B es N) adecuadamente derivatizado, en un disolvente, como DMF o DMA, seguido de tratamiento con un ácido, por ejemplo, HCl, en un disolvente, como MeOH o EtOH, a temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 70° C. y aproximadamente 80° C., proporciona de nuevo el intermedio c en el que L es -O(alquilo C₁₋₆)-.

[0106] El intermedio as (cuando R^A es Br) también puede utilizarse para obtener el intermedio as en el que R^A es alquilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido, por reacción del intermedio as (cuando R^A es Br) con un boronato R^A[B(OR⁺)₂]₂, (donde R^A es un alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, un ciclopropilo sustituido o no sustituido, o un cicloalqueno C₅₋₆ sustituido o no sustituido, y R⁺ junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forma un boronato cíclico, por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(dppf)Cl₂) y una base (por ejemplo, K₃PO₄) en un disolvente (por ejemplo, una mezcla de 1,4-dioxano y agua), 4-dioxano/agua), proporcionando el intermedio as, en el que R^A es un alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, un ciclopropilo sustituido o no sustituido, o un cicloalqueno C₅₋₆ sustituido o no sustituido. La reducción del grupo nitro y del grupo alqueno o cicloalqueno R^A en el intermedio as, utilizando un agente reductor, tal como H₂, en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en un disolvente, tal como MeOH o EtOH, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20° C. y aproximadamente 30° C., proporciona

intermedios en, en los que R^A es alquilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo C_{5-6} sustituido o no sustituido, que pueden usarse en los esquemas anteriores para proporcionar compuestos de fórmula (I), en los que L es -O(alquilo C_{1-6})-.

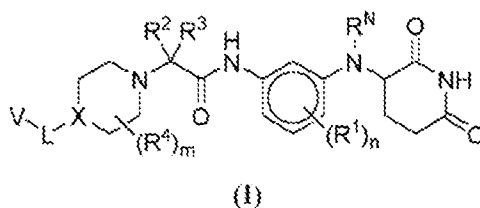
[0107] En algunos ejemplos, la separación quiral (por métodos estándar y como se describe en el presente documento) de los enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (IIa) y fórmula (IIb)



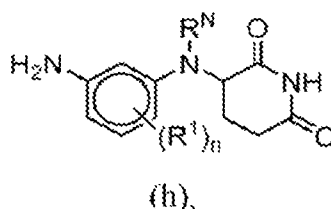
[0108] Alternativamente, la separación quiral por métodos estándar de los intermedios h o i, utilizada como se describe en los esquemas anteriores, proporciona compuestos de fórmula (IIa) o (IIb).

[0109] El término "protegido" con respecto a los grupos amina e hidroxilo, se refiere a formas de estas funcionalidades que están protegidas de reacciones indeseables con un grupo protector conocido por los expertos en la materia, como los expuestos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., (5.ª edición, 2014), que pueden añadirse o eliminarse siguiendo los procedimientos establecidos en él.

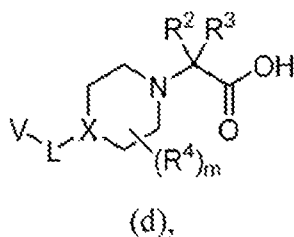
[0110] Se describen métodos para preparar un compuesto de fórmula (I):



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (h)



con un compuesto de fórmula (d)



en presencia de un agente de acoplamiento, y una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I); en el que

R^N es H;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, CN y alquilo C_{1-3} ;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C_{1-3} o R^2 y R^3 y el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

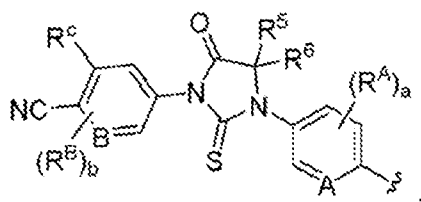
X es N;

L es $—O(\text{alquilo } C_{1-6})—$ o $—(\text{alquilo } C_{1-9})—$;

n es 0-4;

m es 0-8;

V es



donde

A es N, CH o CR^A ;

B es N, CH o CR^B ;

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido y no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R^C es halógeno o CF_3 ;

R^5 y R^6 son alquilo C_{1-3} , o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

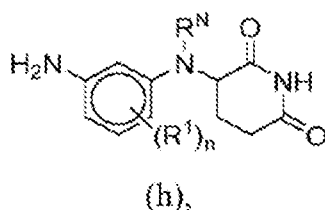
a es 0-3; y

b es 0-2.

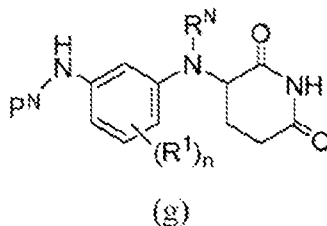
[0111] En un ejemplo, el agente de acoplamiento es HATU, HBTU, EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt. En un ejemplo, el agente de acoplamiento es HATU. En otro ejemplo, la base es DIEA, NMM o TEA. En un ejemplo, la base es DIEA. En otro ejemplo, el disolvente es DCM, DMF, NMP, o mezclas de los mismos. En un ejemplo, el disolvente es DMF.

[0112] En los siguientes ejemplos, las variables R^N , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^A , R^B , R^C , L, V, A, B, n, m, p, a y b son como se definen en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario.

[0113] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (h)



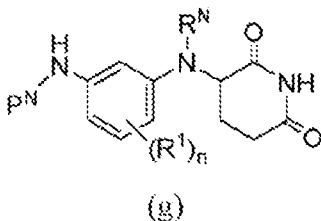
los métodos que comprenden la desprotección de un compuesto de fórmula (g)



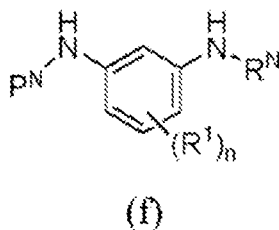
en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (h), en el que P^N es un grupo protector de amina.

[0114] En algunos ejemplos, P^N es un grupo Boc. En algunos de estos ejemplos, la desprotección se realiza mediante tratamiento con un ácido, en un disolvente. En algunos ejemplos, el ácido es TFA y el disolvente es DCM. En otros ejemplos, el ácido es HCl, y el disolvente es dioxano o EtOAc.

[0115] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (g)



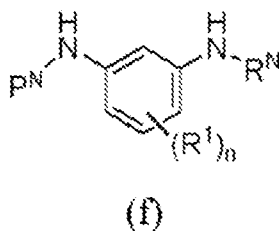
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (f)



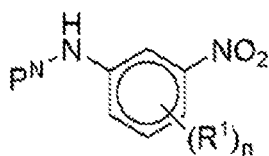
con 3-bromopiperidina-2,6-diona, en presencia de una base, en un disolvente, a temperatura elevada, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (g).

[0116] En algunos ejemplos, la base es NaHCO₃, CsCO₃ o K₂CO₃ y el disolvente es DMF o NMP. En un ejemplo, la base es NaHCO₃, y el disolvente es DMF. En algunos de estos ejemplos, la puesta en contacto se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50° C. y aproximadamente 80° C. En otros ejemplos, la base es DIEA. En algunos ejemplos, el disolvente es DMF o NMP. En algunos de estos ejemplos, el contacto se realiza a una temperatura de unos 150° C.

[0117] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (f)



los métodos que comprenden la reducción del grupo nitro en un compuesto de fórmula (e)

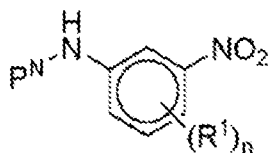


(e)

utilizando un agente reductor, opcionalmente en presencia de un catalizador, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (f).

[0118] En algunos de estos ejemplos, el agente reductor es H_2 , y el catalizador es Pd/C. En algunos ejemplos, el disolvente es EtOH o MeOH. En otros ejemplos, el agente reductor es Fe y NH_4Cl . En algunos ejemplos, el disolvente es EtOH y H_2O .

[0119] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (e)



(e)

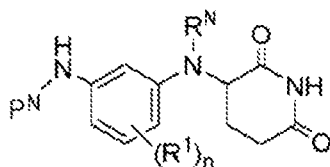
los métodos que comprenden proteger una nitroanilina de fórmula



con un grupo protector amina P^N , por reacción con un agente protector en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (e).

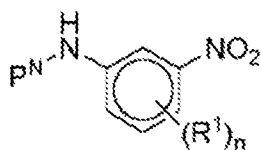
[0120] En algunos de estos ejemplos, el grupo protector de amina P^N es Boc y el agente protector es Boc_2O . En algunos ejemplos, la base es TEA, DIEA o DBU. En algunos ejemplos, la base es TEA. En algunos ejemplos, el disolvente es THF, NMP o DMF. En algunos ejemplos, el disolvente es THF.

[0121] En algunos otros ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (g)



(g)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (e)



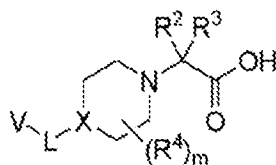
(e)

con 3-bromopiperidina-2,6-diona, en presencia de Zn, TMSCl, y $FeCl_2 \cdot 4H_2O$, en un disolvente, a temperatura

elevada, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (g).

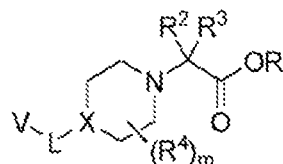
[0122] En algunos ejemplos, el disolvente es NMP. En algunos ejemplos, la temperatura oscila entre aproximadamente 80° C. y aproximadamente 100° C.

[0123] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (d)



(d)

los métodos que comprenden la desprotección de un compuesto de fórmula (c)

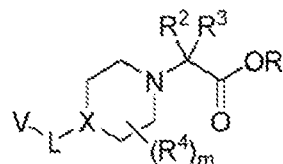


(c)

donde R es alquilo C₁₋₄, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (d).

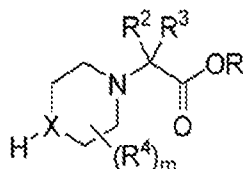
[0124] En algunos ejemplos, en los que R es metilo o etilo, la desprotección se realiza mediante tratamiento con una base, en un disolvente. En algunos ejemplos, la base es LiOH o NaOH. En otros ejemplos, el disolvente son mezclas de THF/120 o mezclas de dioxano/H₂O. En otros ejemplos, en los que R es t-butilo, la desprotección se realiza mediante tratamiento con un ácido en un disolvente. En algunos de estos ejemplos, el ácido es HCl y el disolvente son mezclas de dioxano/DCM. En otros ejemplos, el ácido es TFA y el disolvente es DCM.

[0125] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (c)



(c)

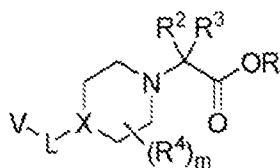
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto



con V-L-Hal, donde Hal es Cl, Br, OMs, u OTs, en presencia de una base, en un disolvente en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (c).

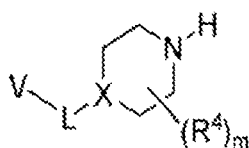
[0126] En algunos ejemplos, la base es DIEA, TEA o DBU. En algunos ejemplos, la base es DIEA. En otros ejemplos, el disolvente es DMF o NMP. En algunos ejemplos, el disolvente es DMF. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura ambiente. En un ejemplo, Hal es Cl o Br.

[0127] En algunos otros ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (c)



(c)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (b)

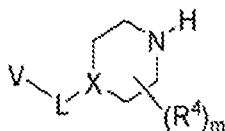


(b)

con $\text{Br-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)COOR}$, en presencia de una base, en un disolvente en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (c).

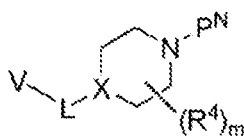
[0128] En algunos ejemplos, la base es TEA, DBU o DIEA. En algunos ejemplos, la base es TEA. En otros ejemplos, el disolvente es THF, NMP o DMF. En algunos ejemplos, el disolvente es THF. En algunos ejemplos, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, una temperatura comprendida entre aproximadamente 20° C. y aproximadamente 80° C. En algunos ejemplos, la puesta en contacto se realiza en presencia de NaI o KI.

[0129] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (b)



(b)

los métodos que comprenden la desprotección de un compuesto de fórmula (a)

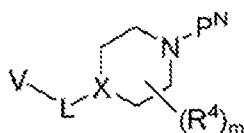


(a)

donde P^{N} es un grupo protector de amina, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (b).

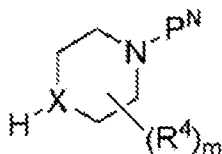
[0130] En algunos ejemplos, P^{N} es Boc. En algunos de estos ejemplos, la desprotección se realiza mediante tratamiento con un ácido en un disolvente. En algunos ejemplos, el ácido es HCl y el disolvente es dioxano o EtOAc. En otros ejemplos, el ácido es TFA y el disolvente es DCM.

[0131] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (a)



(a)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto



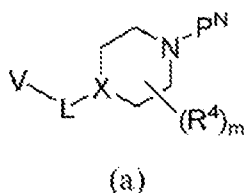
con V-L-Hal, donde Hal es Cl, Br, OMs, u OTs, en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (a).

[0132] En algunos ejemplos, la base es CsCO₃ o K₂CO₃. En algunos ejemplos, la base es CsCO₃. En otros ejemplos, el disolvente es DMF o NMP. En algunos ejemplos, el disolvente es DMF. En algunos ejemplos, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, una temperatura entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 70° C. En un ejemplo, Hal es Cl o Br.

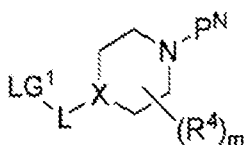
[0133] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto V-L-Hal, en el que L es -O(alquilo C₁₋₆)-, comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto V-OH con LG²-L-Hal, en el que LG² es un grupo saliente seleccionado entre Br, Cl y OH, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto V-L-Hal.

[0134] En algunos ejemplos, en los que LG² es Br o Cl, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un disolvente. En algunos ejemplos, la base es CsCO₃ o K₂CO₃. En algunos ejemplos, la base es CsCO₃. En otros ejemplos, el disolvente es DMF o NMP. En algunos ejemplos, el disolvente es DMF. En algunos ejemplos, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, una temperatura entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 70° C. En otros ejemplos, LG² es OH, y la puesta en contacto se realiza en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un disolvente. En algunos ejemplos, el disolvente es THF. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura ambiente.

[0135] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (a)



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto

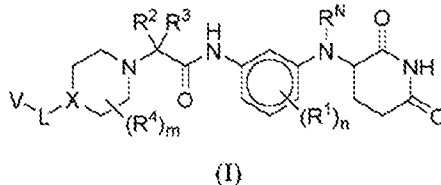


con V-OH, donde LG¹ es un grupo saliente seleccionado entre OH, Br, Cl, OTs y OMs, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (a).

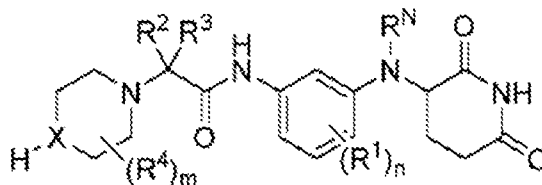
[0136] En algunos ejemplos, LG¹ es Br, Cl, OTs u OMs, y la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un disolvente. En algunos ejemplos, la base es

[0137] CsCO₃ y el disolvente es DMF. En otros ejemplos, la base es K₂CO₃ y el disolvente es acetonitrilo. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos de estos ejemplos, la temperatura está comprendida entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 70° C. En algunos ejemplos, en los que LG¹ es -OH, y la puesta en contacto se realiza en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un disolvente. En algunos ejemplos, el disolvente es THF. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura ambiente.

[0138] También se describen métodos de preparación de compuestos de fórmula (I)



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (k)



(k),

con V-L-Hal, donde Hal es Br, Cl, OMs, u OTs, en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (l); donde

R^N es H;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, CN y alquilo C_{1-3} ;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C_{1-3} o R^2 y R^3 y el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

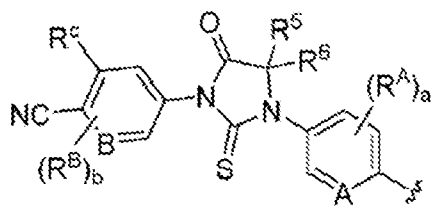
X es N;

L es $-O(\text{alquilo } C_{1-6})-$ o $-(\text{alquilo } C_{1-9})-$;

n es 0-4;

m es 0-8;

V es



donde

A es N, CH o CR^A ;

B es N, CH o CR^B ;

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R^C es halógeno o CF_3 ;

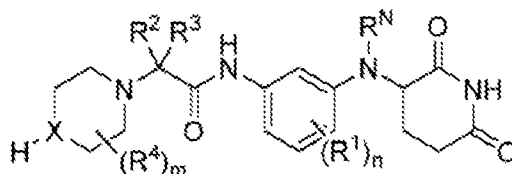
R^5 y R^6 son alquilo C_{1-3} , o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

a es 0-3; y

b es 0-2.

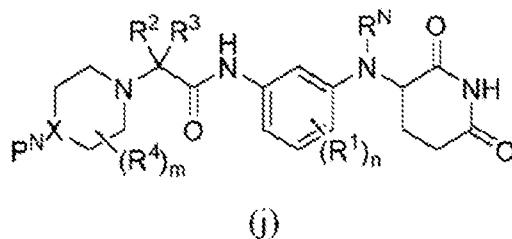
[0139] En un ejemplo, la base es DIEA, TEA o NMM. En un ejemplo, la base es DIEA. En otro ejemplo, el disolvente es DMF o NMP. En un ejemplo, el contacto se realiza a temperatura elevada. En un ejemplo de este tipo, la temperatura está comprendida entre aproximadamente 50° C. y aproximadamente 70° C. En un ejemplo, Hal es Br o Cl.

[0140] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (k)



(k),

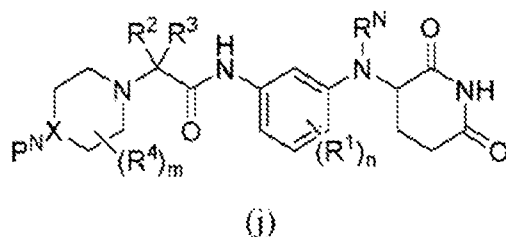
los métodos que comprenden la desprotección de un compuesto de fórmula (j)



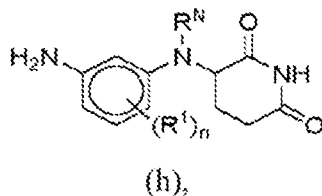
en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (k), en el que P^N es un grupo protector de amina.

[0141] En algunos ejemplos, P^N es un grupo Boc. En algunos ejemplos, la desprotección se realiza mediante tratamiento con un ácido, en un disolvente. En algunos ejemplos, el ácido es TFA y el disolvente es DCM. En otros ejemplos, el ácido es HCl, y el disolvente es dioxano/DCM o EtOAc.

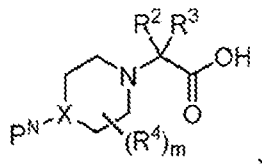
[0142] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (j)



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (h)



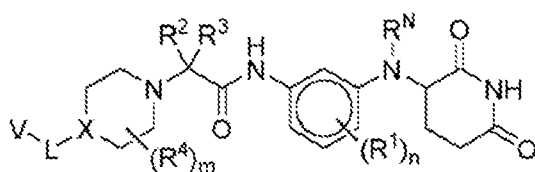
con un compuesto



en presencia de un agente de acoplamiento, y una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (j).

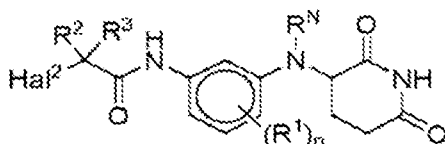
[0143] En un ejemplo, el agente de acoplamiento es HATU, HBTU, EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt. En un ejemplo, el agente de acoplamiento es HATU. En otro ejemplo, la base es DIEA, NMM o TEA. En un ejemplo, la base es DIEA. En otro ejemplo, el disolvente es DCM, DMF, NMP, o mezclas de los mismos. En un ejemplo, el disolvente es DMF.

[0144] También se describen métodos de preparación de compuestos de fórmula (l)



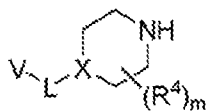
(I)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (i)



(i),

con un compuesto de fórmula b)



(b),

donde Hal² es Br o Cl, en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (I); donde

R^N es H;

cada R¹ se selecciona independientemente entre halógeno, CN y alquilo C₁₋₃;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C₁₋₃, o R² y R³ y el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterocicilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

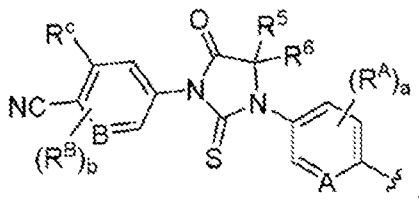
X es N;

L es -O(alquilo C₁₋₆)- o (alquilo C₁₋₉)-;

n es 0-4;

m es 0-8;

V es



donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido y no sustituido;

R^C es halógeno o CF₃;

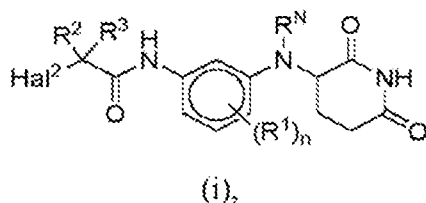
R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₋₃, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido o un heterocicilo de 3-6 miembros;

a es 0-3; y

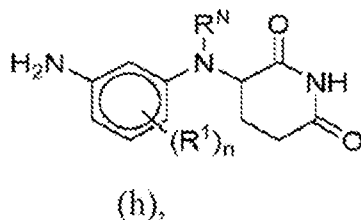
b es 0-2.

[0145] En un ejemplo, la base es DIEA, TEA o NMM. En un ejemplo, la base es DIEA. En otro ejemplo, el disolvente es DMF o NMP. En un ejemplo, el contacto se realiza a temperatura elevada. En un ejemplo, la temperatura oscila entre 40° C y 60° C. En un ejemplo, el contacto se realiza en presencia de NaI o KI.

[0146] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (i)



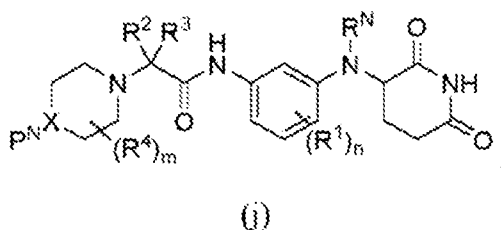
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (h)



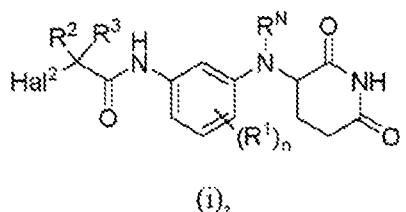
con $\text{Hal}2\text{-C}(\text{R}2)(\text{R}3)\text{COY}$, donde Y es OH o Cl, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (i).

[0147] En algunos ejemplos, en los que Y es OH, el contacto se realiza en presencia de un agente de acoplamiento y una base en un disolvente. En un ejemplo, el agente de acoplamiento es HATU, HBTU, EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt. En un ejemplo, el agente de acoplamiento es HATU. En algunos ejemplos, la base es DIEA, TEA o NMM. En un ejemplo, la base es DIEA. En un ejemplo, el disolvente es DCM, DMF, NMP o mezclas de los mismos. En un ejemplo, el disolvente es DMF. En otros ejemplos, en los que Y es Cl, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un disolvente. En algunos ejemplos, la base es TEA o DIEA. En otros ejemplos, el disolvente es DMF o NMP. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 0° C y 25° C aproximadamente.

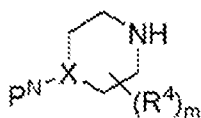
[0148] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (j)



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (i)



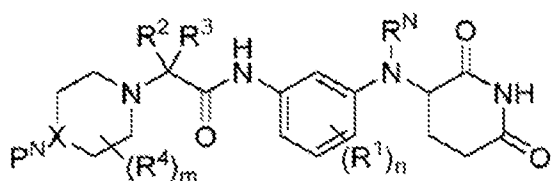
con el compuesto



donde P^N es un grupo protector de amina,
en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de
fórmula (j). En un ejemplo, P^N es el grupo Boc.

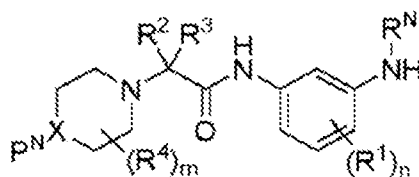
[0149] En un ejemplo, la base es DIEA, NMM o TEA. En un ejemplo, la base es DIEA. En otro ejemplo, el disolvente es DMF, NMP, o una mezcla de los mismos. En un ejemplo de este tipo, la puesta en contacto se realiza a una temperatura comprendida entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 80° C. En un ejemplo, la puesta en contacto se realiza en presencia de NaI o KI.

[0150] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (j)



(j)

en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (ah)



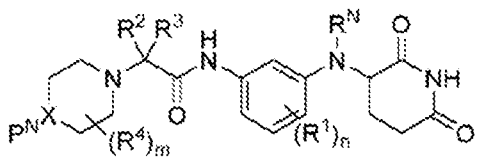
(ah)

donde P^N es un grupo protector de amina,
con 3-bromopiperidina-2,6-diona en presencia de una base, en un disolvente en condiciones adecuadas para
proporcionar un compuesto de fórmula (j). En un ejemplo, P^N es el grupo Boc.

[0151] En un ejemplo, la base es NaHCO_3 , CsCO_3 o K_2CO_3 . En otro ejemplo, el disolvente es DMF, NMP, o una mezcla de los mismos. En un ejemplo, la puesta en contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 50° C y 80° C. En un ejemplo, la base es NaHCO_3 , CsCO_3 o K_2CO_3 , el disolvente es DMF o NMP, y la puesta en contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 50° C y 80° C aproximadamente.

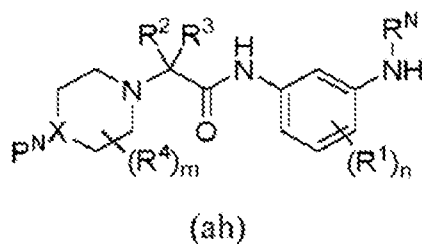
[0152] En un ejemplo, la base es DIEA. En otro ejemplo, el disolvente es DMF, NMP, o una mezcla de los mismos. En un ejemplo de este tipo, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de unos 150° C. En un ejemplo, la base es DIEA, el disolvente es DMF o NMP, y la puesta en contacto se realiza a una temperatura de unos 150° C.

[0153] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (j)



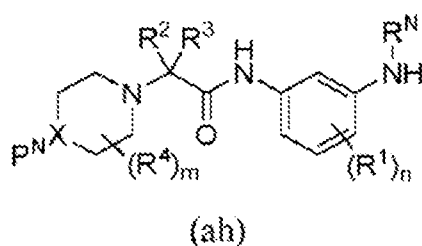
(j)

en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (ah)

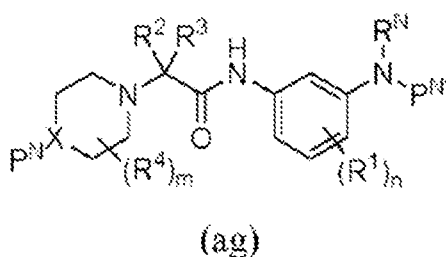


con 3-bromopiperidina-2,6-diona en presencia de una base, en un disolvente en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (j).

[0154] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (ah)



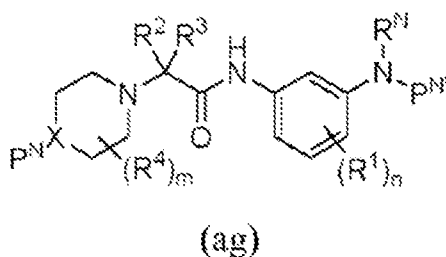
en el que el método comprende desproteger el compuesto (ag)



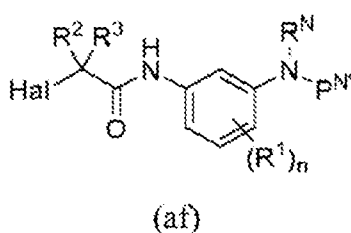
con un agente reductor, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (ah).

[0155] En un ejemplo, el agente reductor es H₂. En un ejemplo, P^{N'} es Cbz, y la desprotección se lleva a cabo en presencia de un catalizador Pd/C, Pt/C, o Pd(OH)₂, en un disolvente. En un ejemplo, el disolvente es MeOH o EtOAc.

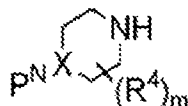
[0156] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (ag)



en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (af)



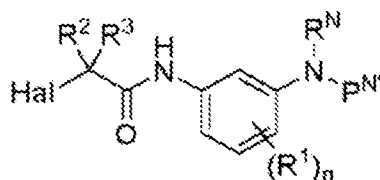
con una piperazina N-prottegida,



donde P^N es un grupo protector, en presencia de una base en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (ag).

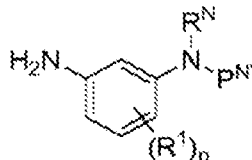
[0157] En un ejemplo, P^N es el grupo Boc. En un ejemplo, la base es DIEA o TEA. En otro ejemplo, el disolvente es DMF o NMP. En un ejemplo, la puesta en contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 60° C y 90° C. En un ejemplo, la puesta en contacto se realiza en presencia de NaI o KI.

[0158] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden preparar un compuesto de fórmula (af),



(af)

en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (ae)



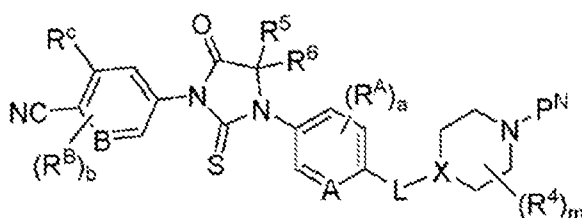
(ae)

con $\text{Hal}^2\text{-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)COY}$, donde Y es OH o Cl, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (af).

[0159] En algunos ejemplos, en los que Y es OH, el contacto se realiza en presencia de un agente de acoplamiento y una base en un disolvente. En un ejemplo, el agente de acoplamiento es HATU, HBTU, EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt. En algunos ejemplos, la base es DIEA, TEA o NMM. En un ejemplo, el disolvente es DCM, DMF, NMP o una mezcla de los mismos.

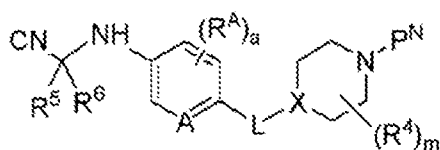
[0160] En otros ejemplos, en los que Y es Cl, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un disolvente. En algunos ejemplos, la base es TEA o DIEA. En otros ejemplos, el disolvente es DMF o NMP. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 0° C y 25° C aproximadamente.

[0161] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (a)



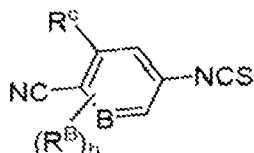
(a),

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (q)



(q),

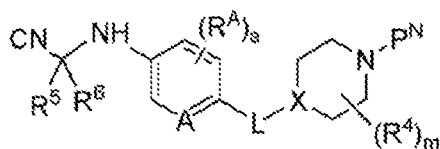
con un compuesto



en un primer disolvente, seguido de tratamiento con un ácido, en un segundo disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (a), en el que L es -O(alquilo C₁₋₆)-.

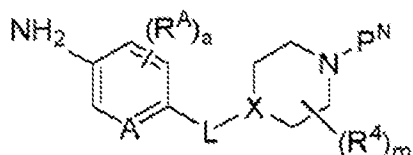
[0162] En algunos ejemplos, el primer disolvente es DMF o DMA. En algunos ejemplos, el ácido es HCl. En algunos ejemplos, el segundo disolvente es MeOH o EtOH. En algunos ejemplos, el contacto con el ácido se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura oscila entre 70° C y 80° C aproximadamente.

[0163] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (q)



(q),

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (o)

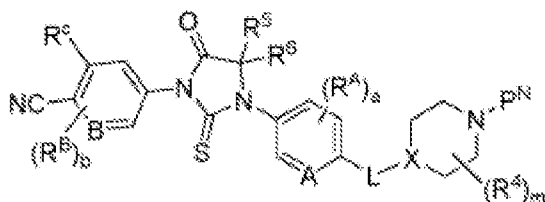


(o),

con CN-C(R⁵)(R⁶)OH, en presencia de un agente secante, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (q).

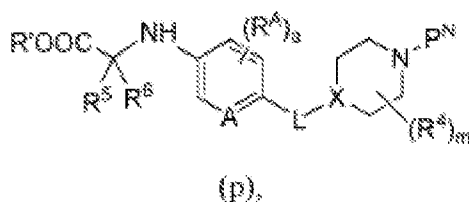
[0164] En algunos ejemplos, el agente secante es MgSO₄. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura oscila entre 50° C y 70° C aproximadamente.

[0165] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (a)

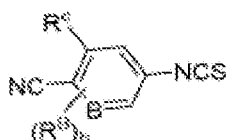


(a),

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (p)



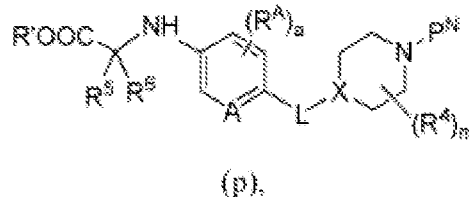
con un compuesto



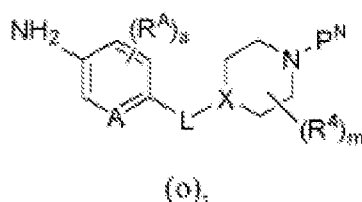
donde R' es alquilo C_{1-3} , en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (a), donde L es $-O(\text{alquilo } C_{1-6})-$.

[0166] En algunos ejemplos, la base es TEA. En otros ejemplos, el disolvente es EtOAc. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura oscila entre 70°C y 90°C aproximadamente.

[0167] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (p)



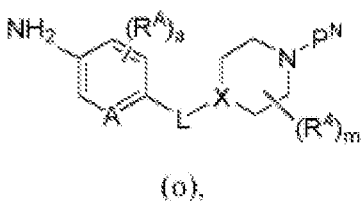
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (o)



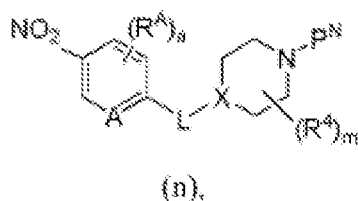
con $R'OOC-C(R^5)(R^6)Hal$, donde Hal es Br o Cl , en presencia de una base, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (p).

[0168] En algunos ejemplos, Hal es Br . En algunos ejemplos, la base es DIEA o TEA. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura oscila entre 110°C y 130°C aproximadamente.

[0169] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (o)



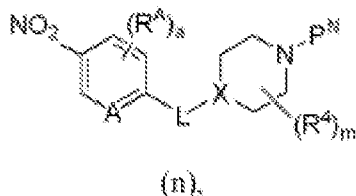
los métodos comprenden la reducción de un compuesto de fórmula (n)



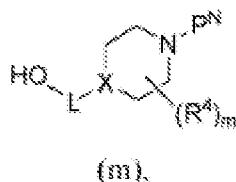
con un agente reductor, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (o).

15 **[0170]** En algunos ejemplos, el agente reductor es H₂. En algunos ejemplos, el contacto se realiza en presencia de un catalizador. En algunos ejemplos, el catalizador es Pd/C. En algunos ejemplos, el disolvente es EtOH. En otros ejemplos, el agente reductor es Fe y NH₄Cl. En algunos ejemplos, el disolvente es EtOH y H₂O. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura es de unos 80° C.

20 **[0171]** En algunos ejemplos, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula (n)



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (m)



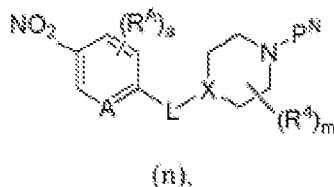
con un compuesto



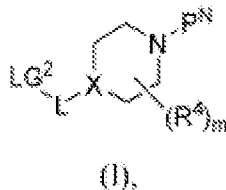
donde A es N, en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (n), donde A es N.

55 **[0172]** En algunos ejemplos, la base es CsCO₃ o K₂CO₃. En algunos ejemplos, la base es K₂CO₃. En algunos ejemplos, el disolvente es acetonitrilo, DMF, THF o NMP. En algunos ejemplos, el disolvente es acetonitrilo. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura oscila entre 50° C y 70° C aproximadamente.

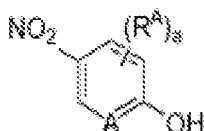
60 **[0173]** En algunos otros ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (n)



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (1)



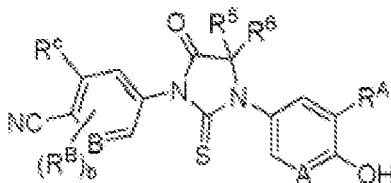
con un compuesto



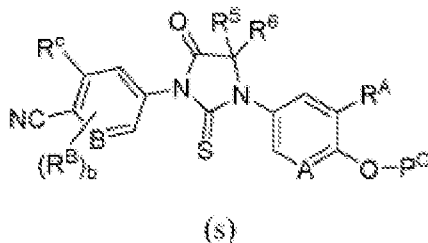
donde LG^2 es Br, Cl u OH, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (n), donde A es N.

[0174] En algunos ejemplos, LG^2 es Br o Cl, y la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un disolvente. En algunos ejemplos, la base es $CsCO_3$ o K_2CO_3 . En algunos ejemplos, la base es $CsCO_3$. En algunos ejemplos, el disolvente es acetonitrilo, DMF o NMP. En algunos ejemplos, el disolvente es acetonitrilo. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura está comprendida entre aproximadamente $50^\circ C$. y aproximadamente $80^\circ C$. En algunos ejemplos, Hal es Br, la base es $CsCO_3$, el disolvente es DMF y la temperatura es de unos $70^\circ C$. En otros ejemplos, Hal es Cl, la base es K_2CO_3 , el disolvente es acetonitrilo y la temperatura es de unos $60^\circ C$. En algunos ejemplos, LG^2 es OH, y la puesta en contacto se realiza en presencia de PPh_3 y DIAD o DEAD, en un disolvente. En algunos ejemplos, el disolvente es THF. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura ambiente.

[0175] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula V-OH



los métodos que comprenden la desprotección de un compuesto de fórmula (s)

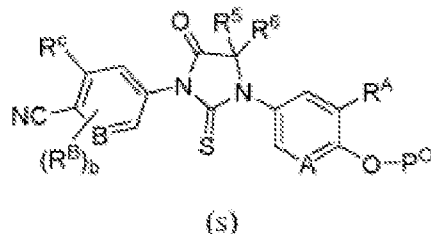


donde R^A es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido y P^O es un grupo protector fenólico, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula V-OH.

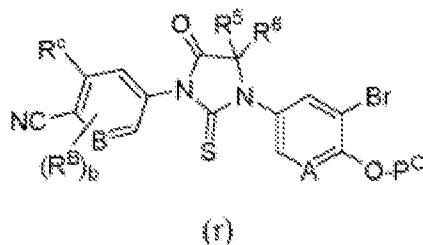
[0176] En algunos ejemplos, P^O es acetilo, y la desprotección se realiza mediante tratamiento con una base, en un disolvente. En algunos ejemplos, la base es K_2CO_3 . En algunos ejemplos, el disolvente es MeOH o EtOH. En otros ejemplos, P^O es bencilo, y la desprotección se realiza mediante tratamiento con un agente reductor en un disolvente. En

algunos ejemplos, el agente reductor es H_2 , y el contacto se realiza en presencia de un catalizador. En un ejemplo, el catalizador es Pd/C. En algunos ejemplos, el disolvente es EtOH o MeOH.

[0177] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (s)



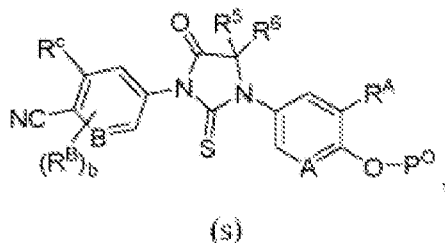
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (r)



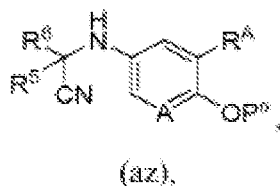
con $R^A-Zn-Br$, donde R^A es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, en presencia de un catalizador y un ligando, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (s).

[0178] En algunos ejemplos, el catalizador y el ligando son CPhosPdG3 y CPhos. En algunos ejemplos, el disolvente es tolueno. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a una temperatura más baja. En algunos ejemplos, la temperatura oscila entre $0^\circ C$ y $25^\circ C$ aproximadamente.

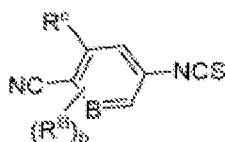
[0179] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (s)



donde A es CH o CR^A y P^O es un grupo fenol protector, los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (az)



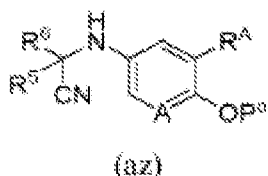
con el compuesto



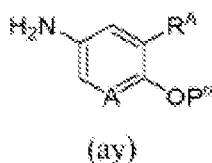
donde B es CH, CR^B o N, en un disolvente, seguido de tratamiento con un ácido en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (s).

[0180] En un ejemplo, P^O es un grupo bencílico. En un ejemplo, el disolvente es DMF o DMA. En un ejemplo, el ácido es HCl. En un ejemplo, el ácido está en un disolvente, como MeOH o EtOH. En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 70° C y 80° C aproximadamente.

[0181] En un ejemplo, se describe un método para preparar el compuesto (az)



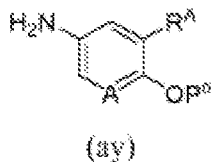
en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (ay)



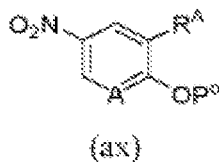
con CN-C(R⁵)(R⁶)OH en presencia de MgSO₄, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (az).

[0182] En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura entre aproximadamente 50° C. y aproximadamente 70° C.

[0183] En un ejemplo, se describe un método para preparar el compuesto (ay)



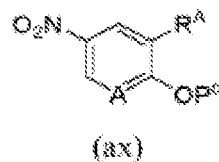
en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (ax)



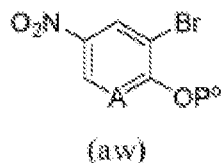
con un agente reductor en presencia de un ácido de Lewis en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (ay).

[0184] En un ejemplo, el agente reductor es hierro. En un ejemplo, el ácido de Lewis es cloruro de amonio. En un ejemplo, el disolvente es una mezcla de EtOH y agua. En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura de unos 60° C.

[0185] En un ejemplo, se describe un método para preparar el compuesto (ax)



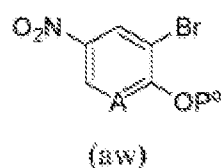
en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (aw)



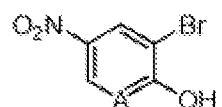
con $R^A-B(OH)_2$, en presencia de un catalizador y una base en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (ax).

[0186] En un ejemplo, el catalizador es $Pd(dppf)_2Cl_2$. En un ejemplo, la base es Cs_2CO_3 . En un ejemplo, el disolvente es una mezcla de tolueno y agua. En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura de unos 100° C.

[0187] En un ejemplo, se describe un método para preparar el compuesto (aw)



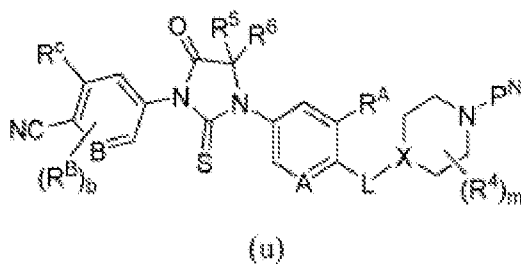
en el que el método comprende poner en contacto el compuesto



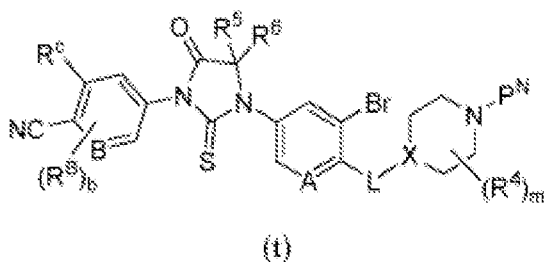
con un agente alquilante en un disolvente con una base, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (aw).

[0188] En un ejemplo, el agente alquilante es bromometilbenceno. En un ejemplo, el disolvente es acetonitrilo. En un ejemplo, la base es K_2CO_3 . En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura de unos 80° C.

[0189] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (u)



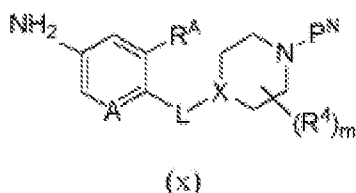
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (t)



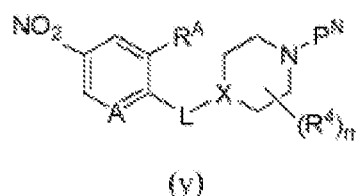
con $R^A\text{-Zn-Br}$, donde R^A es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, en presencia de un catalizador y un ligando, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (u).

[0190] En algunos ejemplos, el catalizador y el ligando son CPhosPdG3 y CPhos. En algunos ejemplos, el disolvente es tolueno. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a una temperatura más baja. En algunos ejemplos, la temperatura oscila entre 0°C y 25°C aproximadamente.

[0191] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (x)



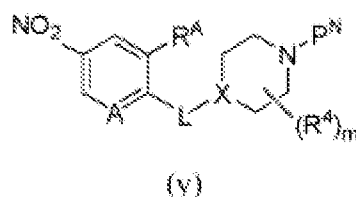
los métodos comprenden la reducción de un compuesto de fórmula (y)



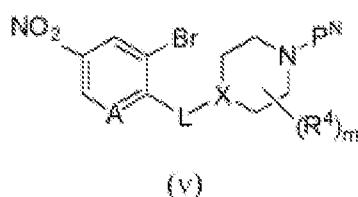
con un agente reductor, en el que L es $\text{-O(alquilo } C_{1-6}\text{)-}$, y R^A es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (x).

[0192] En algunos ejemplos, el agente reductor es H_2 , en presencia de un catalizador. En algunos ejemplos, el catalizador es Pd/C. En algunos ejemplos, el disolvente es MeOH o EtOH. En algunos ejemplos, la puesta en contacto se realiza a una temperatura comprendida entre unos 20°C . y unos 30°C .

[0193] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (y)



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (v)

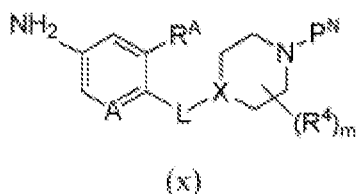


con $R^A\text{BF}_3^-\text{K}^+$, donde R^A es un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, en presencia de un catalizador y un ligando, en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de

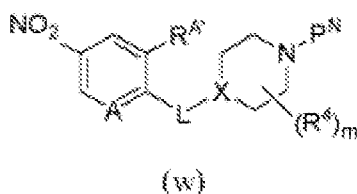
fórmula (y).

[0194] En algunos ejemplos el catalizador y el ligando son cataCXium® A Palladacycle Gen. 3 y butildi-1-adamantilfosfina. En algunos ejemplos, la base es Cs_2CO_3 o K_2CO_3 . En algunos ejemplos, la base es Cs_2CO_3 . En algunos ejemplos, el disolvente es una mezcla de tolueno/agua. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura está comprendida entre aproximadamente 90°C . y aproximadamente 110°C .

[0195] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (x)



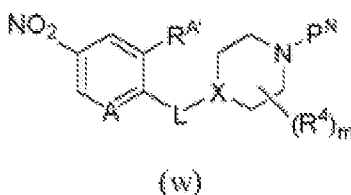
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (w)



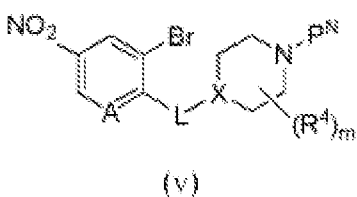
con un agente reductor, en el que L es -O(alquilo C_{1-6})-, y R^{A} es alquenoilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o cicloalquenoilo C_{5-6} sustituido o no sustituido, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (x), en el que R^{A} es alquilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_{5-6} sustituido o no sustituido, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (x).

[0196] En algunos ejemplos, el agente reductor es H_2 , en presencia de un catalizador. En algunos ejemplos, el catalizador es Pd/C. En algunos ejemplos, el disolvente es MeOH o EtOH. En algunos ejemplos, la puesta en contacto se realiza a una temperatura comprendida entre unos 20°C . y unos 30°C .

[0197] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (w)



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (v)

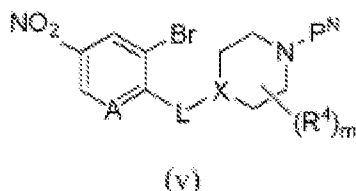


con $\text{R}^{\text{A}}[\text{B}(\text{OR}^+)_2]_2$, donde R^{A} es un alquenoilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, un ciclopropilo sustituido o no sustituido, o un cicloalquenoilo C_{5-6} sustituido o no sustituido, y R^+ junto con el átomo de boro y los átomos a los

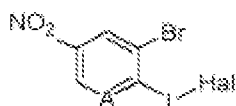
que están unidos, forma un boronato cíclico, por ejemplo, 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano, en presencia de un catalizador y una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (w).

5 **[0198]** En algunos ejemplos, el catalizador es $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. En algunos ejemplos, la base es K_3PO_4 . En algunos ejemplos, el disolvente es una mezcla de 1,4-dioxano/agua.

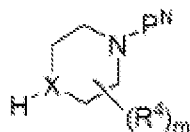
[0199] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (v)



los métodos que comprenden la contratación de un compuesto



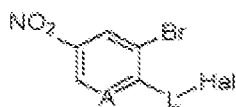
con un compuesto



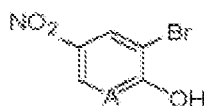
donde Hal es Br, en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (v).

40 **[0200]** En algunos ejemplos, la base es DIEA o TEA. En algunos ejemplos, el disolvente es DMF o NMP. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura oscila entre aproximadamente 50° C. y aproximadamente 70° C.

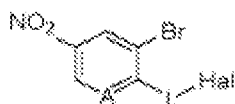
45 **[0201]** En algunos ejemplos, los métodos comprenden además preparar un compuesto de fórmula



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto

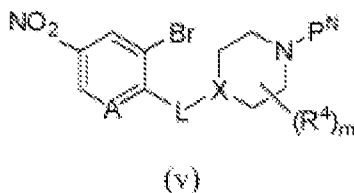


con Hal-L-Hal, donde Hal es Br, en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula



[0202] En algunos ejemplos, la base es K_2CO_3 o $CsCO_3$. En algunos ejemplos, el disolvente es acetonitrilo o DMF. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura oscila entre aproximadamente $80^\circ C$. y aproximadamente $100^\circ C$.

[0203] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (v)



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto



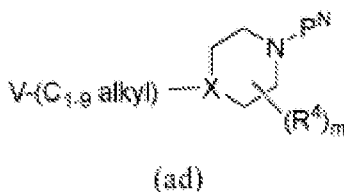
con un compuesto



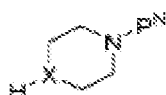
donde LG^3 es OH, Br, Cl, OTs u OMs, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (v).

[0204] En algunos ejemplos, LG^3 es Br, Cl, OTs u OMs, y la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un disolvente. En algunos ejemplos, la base $CsCO_3$ o K_2CO_3 . En algunos ejemplos, el disolvente es DMF, NMP o acetonitrilo. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura elevada. En algunos ejemplos, la temperatura está comprendida entre aproximadamente $40^\circ C$. y aproximadamente $70^\circ C$. En otros ejemplos, LG^3 es -OH, y la puesta en contacto se realiza en presencia de PPh_3 y DIAD o DEAD, en un disolvente. En algunos ejemplos, el disolvente es THIF. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a temperatura ambiente.

[0205] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (ad)



los métodos comprenden poner en contacto un compuesto

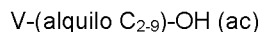


con V-(alquilo C_{1-9})-C(=O)H, donde PN es un grupo protector amina, en presencia de un agente reductor, en un

disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (ad).

[0206] En algunos ejemplos, el agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio. En otros ejemplos, el disolvente es MeOH.

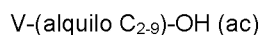
[0207] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula V-(alquilo C₁₋₉)-C(=O)H, comprendiendo los métodos poner en contacto un compuesto de fórmula (ac)



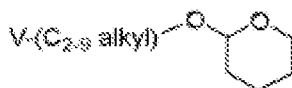
con un agente oxidante, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula V-(alquilo C₁₋₉)-C(=O)H.

[0208] En algunos ejemplos, el agente oxidante es Dess-Martin periodinano (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona). En otros ejemplos, el disolvente es DCM. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a una temperatura más baja. En un ejemplo, la temperatura es de aproximadamente 0° C.

[0209] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (ac)



los métodos que comprenden la desprotección de un compuesto de fórmula (ab)

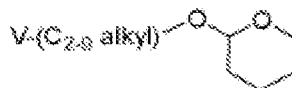


(ab)

en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (ac).

[0210] En algunos ejemplos, la desprotección se realiza mediante tratamiento con un ácido en un disolvente. En un ejemplo, el ácido es TsOH. En otro ejemplo, el disolvente es una mezcla de DCM/EtOH.

[0211] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (ab)



(ab)

los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (aa)



con THP-O(alquilo C₂₋₉)-zinc(II), en presencia de un catalizador y un ligando, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (ab).

[0212] En algunos ejemplos, el catalizador y un ligando son CPhosPdG3 y CPhos. En algunos ejemplos, el disolvente es tolueno. En algunos ejemplos, el contacto se realiza a una temperatura más baja. En algunos ejemplos, la temperatura es de aproximadamente 0° C.

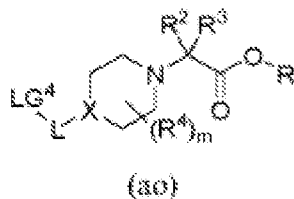
[0213] En algunos ejemplos, los métodos comprenden adicionalmente preparar un compuesto de fórmula (aa)



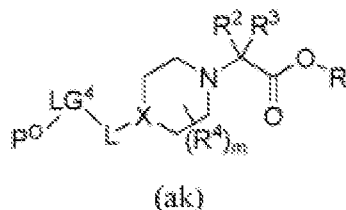
los métodos que comprenden el contacto de V-OH con Tf₂O, en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (aa).

[0214] En algunos ejemplos, la base es DIEA o TEA. En otros ejemplos, el disolvente es DCM.

[0215] En un ejemplo, se describe un método para preparar el compuesto (ao)



en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (ak)

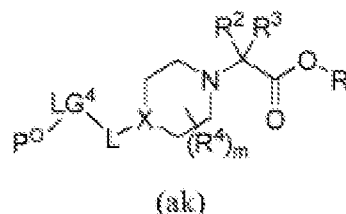


donde PO es un grupo O-protector,
con un agente reductor en presencia de un catalizador, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (ao).

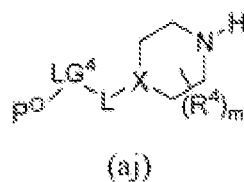
[0216] En un ejemplo, el contacto del compuesto (ak) con un agente reductor en presencia de un catalizador se realiza en un disolvente a una temperatura comprendida entre unos 20° C. y unos 30° C. a presión aumentada.

[0217] En un ejemplo, PO es un grupo bencílico. En un ejemplo, el agente reductor es H₂. En un ejemplo, el catalizador es Pd/C o Pd(OH)₂. En un ejemplo, el disolvente es MeOH o EtOAc. En un ejemplo, la presión se aumenta a unos 15 psi.

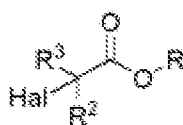
[0218] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (aj),



en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (aj)



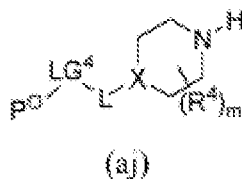
con



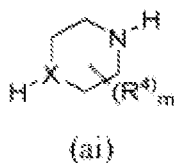
donde R es alquilo y Hal es Cl o Br, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (ak).

[0219] En algunos ejemplos, R es alquilo C₁₋₄. En un ejemplo, R es metilo, etilo o t-butilo. En algunos ejemplos, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base en un disolvente. En algunos ejemplos, la base es TEA, DBU o DIEA. En un ejemplo, el disolvente es THF, NMP o DMF. En un ejemplo, el contacto se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20° C y 80° C. En un ejemplo, el contacto se lleva a cabo en presencia de NaI o KI.

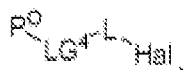
[0220] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (aj),



en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (ai)



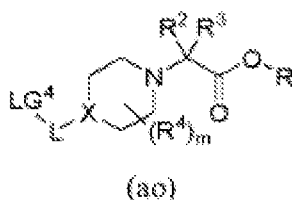
con un agente alquilante



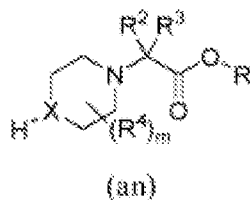
donde P^O es un grupo O-protector, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (aj).

[0221] En un ejemplo, P^O es un grupo bencílico, LG⁴ es O, y Hal es Br o Cl. En un ejemplo, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base en un disolvente. En un ejemplo, el contacto se realiza en presencia de CsCO₃ en DMF, o K₂CO₃ en acetonitrilo. En un ejemplo, el contacto se lleva a cabo a una temperatura elevada. En un ejemplo, la temperatura oscila entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 70° C.

[0222] En un ejemplo, se describe un método para preparar el compuesto (ao)



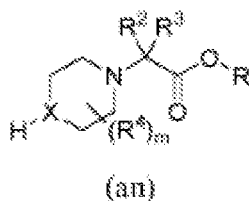
en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (an)



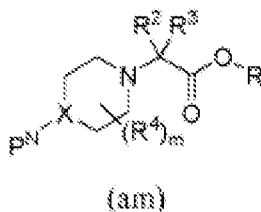
con LG⁴-L-Hal, donde LG⁴ es Br, Cl u OH, y Hal es Br o Cl, en presencia de una base en un disolvente en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (ao).

[0223] En un ejemplo, la base es DIEA, TEA o NMM. En un ejemplo, el disolvente es DMF o NMP. En un ejemplo, el contacto se lleva a cabo a una temperatura entre 50° C y 70° C aproximadamente.

[0224] En un ejemplo, se describe un método para preparar el compuesto (an)



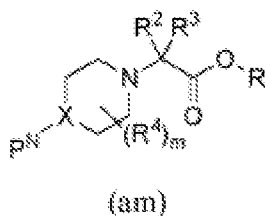
en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (an)



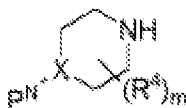
donde P^N es el grupo Boc,
con un ácido en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (an).

[0225] En un ejemplo, el ácido es TFA o HCl. En un ejemplo, el disolvente es DCM, dioxano, MeOH o EtOH. En un ejemplo, el ácido y el disolvente son TFA en DCM, o HCl en dioxano/DCM, MeOH o EtOAc.

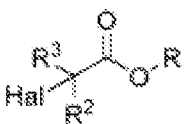
[0226] En un ejemplo, los métodos aquí proporcionados comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (am),



en el que el método comprende poner en contacto compuesto de piperacil N-protégido



Con

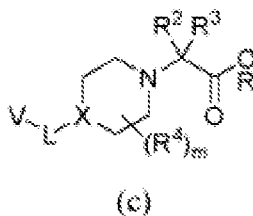


donde P^N es un grupo N-protector, R es alquilo y Hal es Cl o Br, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (am).

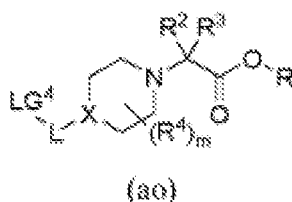
[0227] En un ejemplo, P^N es el grupo Boc. En algunos ejemplos, R es alquilo C₁₋₄. En un ejemplo, R es metilo, etilo o t-butilo. En algunos ejemplos, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base en un disolvente. En algunos ejemplos, la base es TEA, DBU o DIEA. En un ejemplo, el disolvente es THF, NMP o DMF. En un ejemplo, el contacto se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20° C y 80° C. En un ejemplo, el contacto se lleva a cabo en presencia

de NaI o KI.

[0228] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (c),



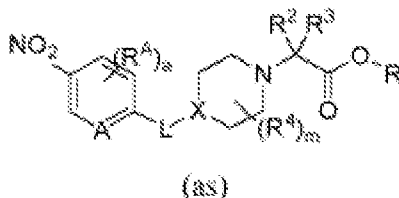
en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (ao)



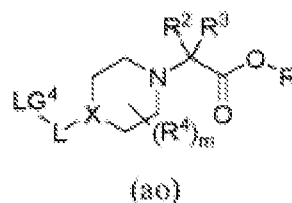
con V-OH, donde LG⁴ es un grupo saliente, y R es alquilo, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (c).

[0229] En un ejemplo, LG⁴ es -OH, y la puesta en contacto de (ao) con V-OH se lleva a cabo en condiciones Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un disolvente tal como THF, a temperatura ambiente. En un ejemplo, el grupo saliente LG⁴ en el compuesto (ao) es Br, Cl, OTs, u OMs, y la reacción con V-OH se realiza en presencia de una base, en un disolvente. En un ejemplo, la base es CsCO₃ y el disolvente es DMF. En un ejemplo, la base es K₂CO₃ y el disolvente es acetonitrilo. En un ejemplo, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada. En un ejemplo, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 40° C. y aproximadamente 70° C.

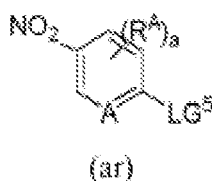
[0230] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (as),



en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (ao)



con compuesto (ar)



donde LG⁴ es Br, Cl u OH, LG⁵ es OH y A es CH o CR^A o N, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (as).

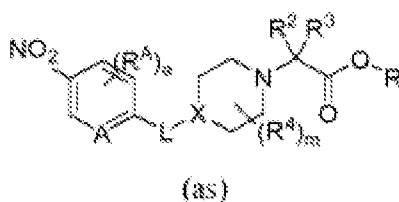
[0231] En un ejemplo, LG⁴ en el compuesto (ao) es OH, y la reacción se realiza en presencia de una base en un disolvente. En un ejemplo, la base es NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃. En un ejemplo, el disolvente es acetonitrilo, DMF o NMP. En un ejemplo, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 0° C. y aproximadamente 70° C.

[0232] En un ejemplo, LG⁴ en el compuesto (ao) es OH, y la puesta en contacto del compuesto (ao) y el compuesto (ar) se lleva a cabo en condiciones Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un disolvente tal como THF, a temperatura ambiente para obtener el compuesto (as).

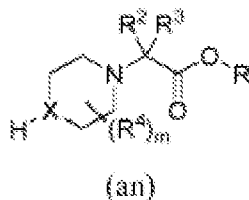
[0233] En un ejemplo, en el compuesto (ao), LG⁴ es OH; en el compuesto (ar), LG⁵ es F o Cl, y A es N; y la puesta en contacto del compuesto (ao) y el compuesto (ar) se lleva a cabo en presencia de una base, en un disolvente a una temperatura entre aproximadamente 0° C. y aproximadamente 70° C. para proporcionar el compuesto (as). En un ejemplo, la base es NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃. En un ejemplo, el disolvente es acetonitrilo, DMF, THE o NMP.

[0234] En un ejemplo, en el compuesto (ao), LG⁴ es OH; en el compuesto (ar), LG⁵ es F o Cl, y A es CH o CR^A; y la puesta en contacto del compuesto (ao) y el compuesto (ar) se lleva a cabo en presencia de una base en un disolvente a una temperatura entre aproximadamente 0° C. y aproximadamente 70° C. para proporcionar el compuesto (as). En un ejemplo, la base es NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃. En un ejemplo, el disolvente es acetonitrilo, DMF, THE o NMP.

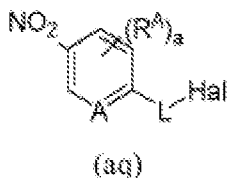
[0235] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (as),



en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (an)



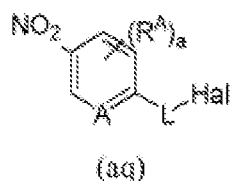
con compuesto (aq)



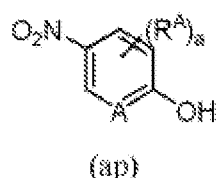
en presencia de una base, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (as).

[0236] En un ejemplo, la base es NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃. En un ejemplo, el disolvente es acetonitrilo, DMF, THF o NMP. En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 0° C y 70° C aproximadamente.

[0237] En un ejemplo, los métodos aquí descritos comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (aq),



en el que el método comprende poner en contacto el compuesto (ap)



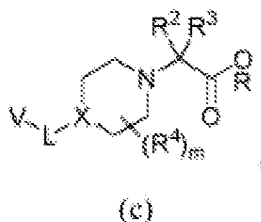
donde A es CH, CR^A o N;

con LG⁶-L-Hal, en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (aq).

[0238] En un ejemplo, LG⁶ es Br o Cl, y Hal es Cl o Br, y la puesta en contacto se realiza en presencia de una base. En algunos ejemplos, la base es NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃. En un ejemplo, el disolvente es acetonitrilo, DMF, THE o NMP. En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 0° C y 90° C aproximadamente.

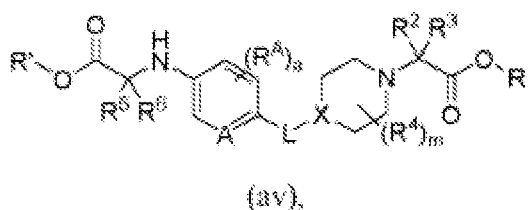
[0239] En un ejemplo, LG⁶ es OH, y el contacto se realiza en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD. En un ejemplo, el disolvente es THF. En un ejemplo, el contacto se realiza a temperatura ambiente.

[0240] En algunos ejemplos, los métodos descritos en el presente documento comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (c)

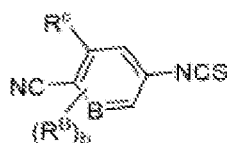


donde L es -O(alquilo C₁₋₆)-,

el método comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (av)



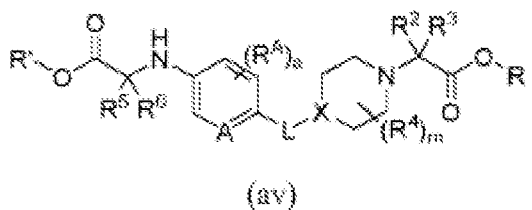
con el compuesto



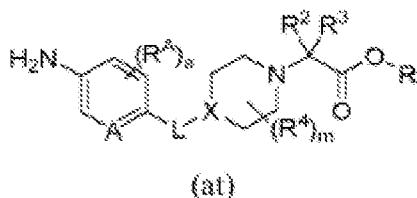
donde B es CH, CR^B o N, con base en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (c).

[0241] En un ejemplo, el disolvente es EtOAc. En un ejemplo, la base es TEA. En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 60° C y 90° C aproximadamente.

[0242] En algunos ejemplos, los métodos descritos en el presente documento comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (av)



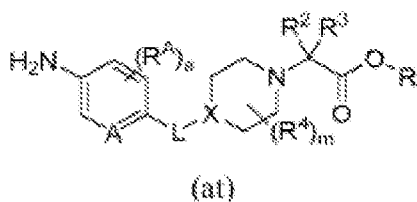
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (at)



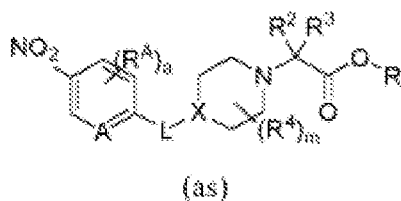
con R'OOC-C(R⁵)(R⁶)Hal, donde Hal es Br o Cl y R' es alquilo C₁₋₃, en presencia de una base en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la fórmula (av).

[0243] En un ejemplo, la base es NaHCO₃, DIEA o TEA. En un ejemplo, el contacto se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 90° C y 130° C aproximadamente.

[0244] En algunos ejemplos, los métodos descritos en el presente documento comprenden preparar un compuesto de fórmula (at)



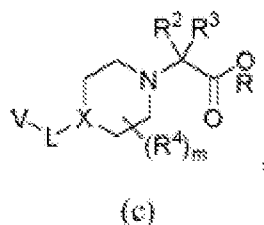
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (as)



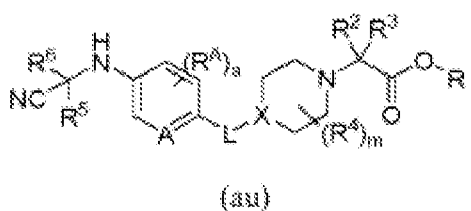
con un agente reductor, en un disolvente en presencia de un catalizador a presión aumentada, en condiciones adecuadas para obtener un compuesto de fórmula (at).

[0245] En un ejemplo, el agente reductor es H₂ en MeOH o EtOH. En un ejemplo, el catalizador es Pd/C. En un ejemplo, la presión es de aproximadamente 50 psi. En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura de unos 80° C.

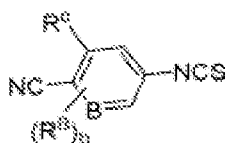
[0246] En algunos ejemplos, los métodos descritos en el presente documento comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (c)



donde L es -O(alquilo C₁₋₆)-, los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (au)



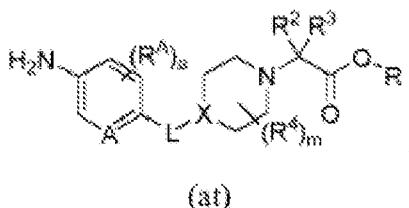
con el compuesto



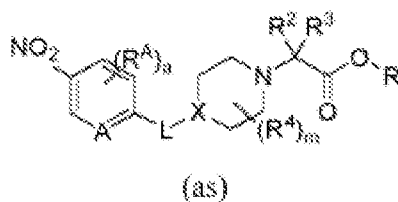
donde B es CH, CR^B o N, en un disolvente, seguido de tratamiento con un ácido en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (c).

[0247] En un ejemplo, el disolvente es DMF o DMA. En un ejemplo, el ácido es HCl. En un ejemplo, el ácido está en un disolvente, como MeOH o EtOH. En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 70° C y 80° C aproximadamente.

[0248] En algunos ejemplos, los métodos descritos en el presente documento comprenden preparar un compuesto de fórmula (at)



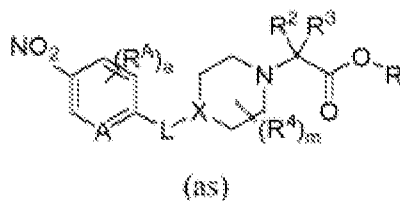
donde R^A es alquilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido, y L es -O(alquilo C₁₋₆)-, los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (as)



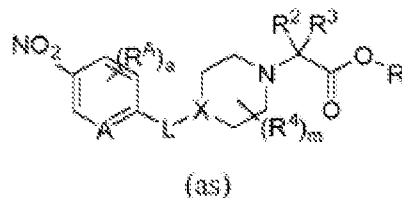
con un agente reductor, en un disolvente en presencia de un catalizador, en condiciones adecuadas para obtener un compuesto de fórmula (at).

[0249] En un ejemplo, el agente reductor es H_2 en MeOH o EtOH. En un ejemplo, el catalizador es Pd/C. En un ejemplo, el contacto se realiza a una temperatura comprendida entre 20° C y 30° C aproximadamente.

[0250] En algunos ejemplos, los métodos descritos en el presente documento comprenden la preparación de un compuesto de fórmula (as)



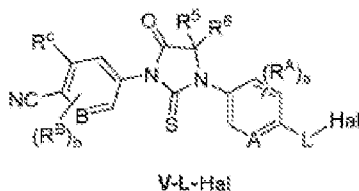
donde R^A es un alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, un ciclopropilo sustituido o no sustituido, o un cicloalquenilo C_{5-6} sustituido o no sustituido;
los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (as)



donde R^A es Br,
con un boronato $R^A[B(OR^+)_2]_2$,
en el que R^A es alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o cicloalquenilo C_{5-6} sustituido o no sustituido, y R^+ , junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forma un boronato cíclico, en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula (as), en el que R^A es un alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, un ciclopropilo sustituido o no sustituido, o un cicloalquenilo C_{5-6} sustituido o no sustituido.

[0251] En un ejemplo, el boronato cíclico es 4,4,4',4',5,5',5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano). En un ejemplo, el catalizador es $Pd(dppf)_2Cl_2$. En un ejemplo, la base es K_3PO_4 . En un ejemplo, el disolvente es una mezcla de 1,4-dioxano/agua.

[0252] En un ejemplo, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (V-L-Hal):



o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son las descritas en el presente documento.

[0253] En un ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (a), en el que

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₋₃, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

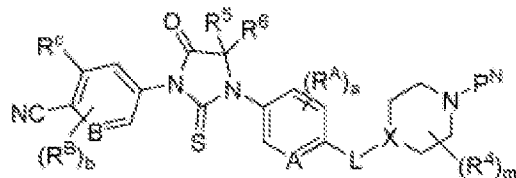
a es 0-3;

b es 0-2

L es -O(alquilo C₁₋₆)- o -(alquilo C₁₋₉)-; y

Hal es Cl, Br, OMs u OTs;

[0254] En un ejemplo, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (a):



(a)

o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son las descritas en el presente documento.

[0255] En un ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (a), en el que

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₋₃, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

a es 0-3;

b es 0-2

X es N;

L es —O(alquilo C₁₋₆)- o —(alquilo C₁₋₉)-;

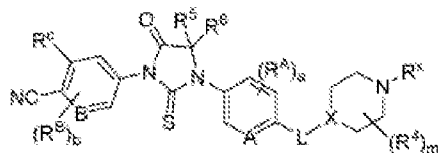
cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

m es 0-8; y

P^N es un grupo protector de amina.

[0256] En un ejemplo, P^N es terc-butiloxycarbonilo o carboxibencilo.

[0257] En un ejemplo, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (ai):



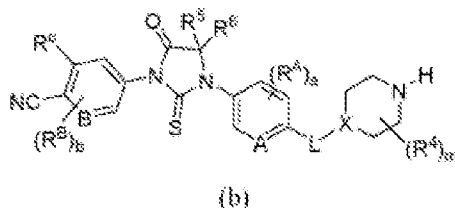
(ai)

o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^x es alquilo C_{1-4} , y las demás variables son las descritas en el presente documento.

[0258] En un ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (ai), en el que

A es N, CH o CR^A ;
 B es N, CH o CR^B ;
 cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;
 cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;
 R^C es halógeno o CF_3 ;
 R^5 y R^6 son alquilo C_{1-3} , o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;
 a es 0-3;
 b es 0-2;
 X es N;
 L es $-O(\text{alquilo } C_{1-6})-$ o $-(\text{alquilo } C_{1-9})-$;
 cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;
 m es 0-8; y
 R^x es alquilo C_{1-4} .

[0259] En un ejemplo, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (b):

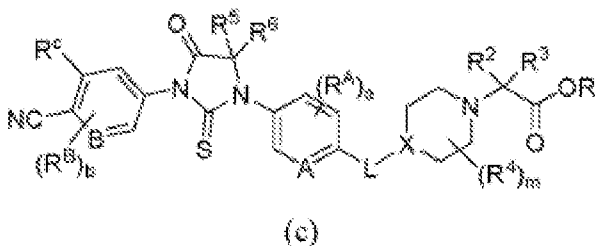


o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son las descritas en el presente documento.

[0260] En un ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (b), en el que

A es N, CH o CR^A ;
 B es N, CH o CR^B ;
 cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;
 cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;
 R^C es halógeno o CF_3 ;
 R^5 y R^6 son alquilo C_{1-3} , o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;
 a es 0-3;
 b es 0-2;
 X es N;
 L es $-O(\text{alquilo } C_{1-6})-$ o $-(\text{alquilo } C_{1-9})-$;
 cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido; y
 m es 0-8.

[0261] En un ejemplo, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (c):



o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son las descritas en el presente documento.

[0262] En un ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (c), en el que

A es N, CH o CR^A;

$$B \text{ es } N, CH \text{ o } CR^B.$$

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R^C es halógeno o CF_3 ;

R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₋₃, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

a es 0-3;

b es 0-2

 $X \in N;$

Les —O(alquilo C₁₋₆)- o —(alquilo C₁₋₉)-;

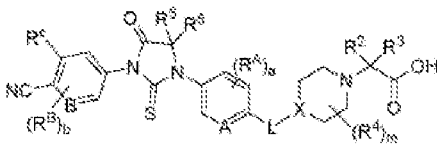
cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

m es 0-8;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C₁₋₃, o R² y R³ y el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; y

R es alquilo C₁₋₄.

[0263] En un ejemplo, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (d):



o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son las descritas en el presente documento.

[0264] En un ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (d), en el que

A es N, CH o CR^A;

$$B \text{ es } N, CH \text{ o } CR^B;$$

cada R^a se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₋₃, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

a es 0-3;

b es 0-2

X es N:

Les —O(alquilo C₁₋₆)- o —(alquilo C₁₋₉)-:

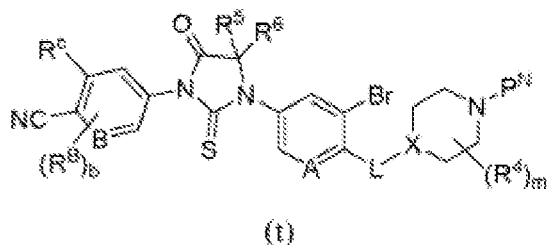
cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

mes 0-8; y

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H, y alquilo C_{1-3} , o R^2 y R^3 y el carbono al que están

unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

[0265] En un ejemplo, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (t):



o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son las descritas en el presente documento.

[0266] En un ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (t), en el que

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₋₃, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido o un heterocicilo de 3-6 miembros;

b es 0-2

X es N;

L es —O(alquilo C₁₋₆)— o —(alquilo C₁₋₉)—;

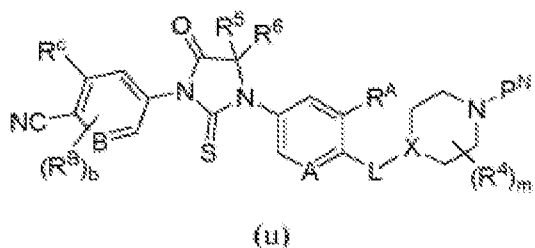
cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterocicilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

m es 0-8; y

P^N es un grupo protector de amina.

[0267] En un ejemplo, P^N es terc-butiloxycarbonilo o carboxibencilo.

[0268] En un ejemplo, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (u)



o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son las descritas en el presente documento.

[0269] En un ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (u), en el que

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₋₃, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆.

₆ sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

b es 0-2

X es N;

L es —O(alquilo C₁₋₆)— o —(alquilo C₁₋₉)—;

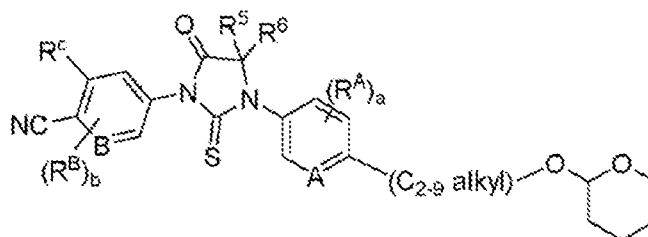
cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

m es 0-8; y

P^N es un grupo protector de amina.

[0270] En un ejemplo, P^N es terc-butiloxycarbonilo o carboxibencilo.

[0271] En un ejemplo se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (ab):



(ab)

o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son las descritas en el presente documento.

[0272] En un ejemplo, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (ab), en el que

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

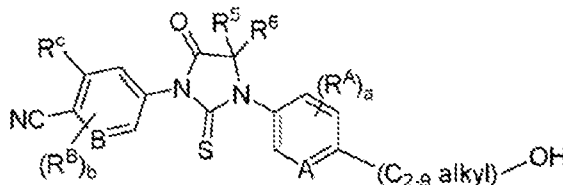
R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son alquilo C₁₋₃, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

a es 0-3; y

b es 0-2.

[0273] En un ejemplo, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (ac)



(ac)

o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son las descritas en el presente documento.

[0274] En un ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (ac), en el que

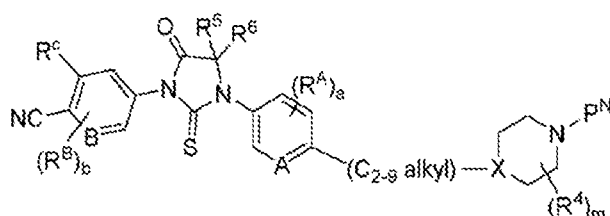
A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;
 R^C es halógeno o CF_3 ;
 R^5 y R^6 son alquilo C_{1-3} , o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;
 a es 0-3; y
 b es 0-2.

[0275] En un ejemplo, se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula (ad)



(ad)

o una sal, tautómero, isotópologo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son las descritas en el presente documento.

[0276] En un ejemplo, se describe un compuesto de fórmula (ad), en el que

A es N, CH o CR^A ;
 B es N, CH o CR^B ;
 cada R^A se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, y cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;
 cada R^B se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;
 R^C es halógeno o CF_3 ;
 R^5 y R^6 son alquilo C_{1-3} , o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;
 a es 0-3;
 b es 0-2;
 X es N;
 cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-3} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;
 m es 0-8; y
 P^N es un grupo protector de amina.

[0277] En un ejemplo, P^N es terc-butiloxycarbonilo o carboxibencilo.

MÉTODOS DE USO

[0278] Los compuestos aquí descritos tienen utilidad como productos farmacéuticos para tratar, prevenir o mejorar afecciones en animales o humanos. Los compuestos de piperidina diona descritos en el presente documento tienen utilidad como fármacos para tratar, prevenir o mejorar afecciones en animales o seres humanos. Por consiguiente, en el presente documento se describen muchos usos de los compuestos de piperidina diona, incluido el uso en el tratamiento o la prevención de las enfermedades que se exponen a continuación. En un ejemplo, los usos aquí descritos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto a un sujeto que lo necesite.

[0279] Los usos aquí descritos comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más Compuesto(s) de Piperidina Diona a un sujeto que lo necesite.

[0280] Se describe en el presente documento un compuesto para su uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad mediada por el receptor androgénico (AR) en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto como se describe en el presente documento.

[0281] Se describe aquí un Compuesto de Piperidina Diona para uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad mediada por AR en un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva del Compuesto de Piperidina Diona como se describe aquí.

[0282] También se describen compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por AR en un sujeto, comprendiendo la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina Diona como se describe en el presente documento. En algunos ejemplos, se describen en el presente documento compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por AR en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina Diona como se describe en el presente documento. En algunos ejemplos, se describen en el presente documento compuestos para su uso en la prevención de una enfermedad mediada por AR en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina Diona como se describe en el presente documento.

[0283] En algunos ejemplos, el compuesto usado en los métodos aquí descritos es un Compuesto de Piperidina Diona como se describe aquí. En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (I). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (II). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (III). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (IV). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (V). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (VI). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (VII). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (VIII). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (IX). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (X). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (a). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (b). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (c). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (d). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (t). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (u). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (ab). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (ac). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de fórmula (ad). En algunos ejemplos, el compuesto es un compuesto de la Tabla 1.

[0284] En algunos ejemplos, la enfermedad mediada por AR es una enfermedad mediada por AR de tipo salvaje. En otros ejemplos, la enfermedad mediada por AR es el resultado de la amplificación de AR.

[0285] En ciertos ejemplos, la enfermedad mediada por AR es el cáncer de próstata. En algunos de estos ejemplos, el cáncer de próstata es un cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). En algunos de estos ejemplos, el cáncer de próstata es un cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm). En otro ejemplo, el cáncer de próstata es un CPRC no metastásico (nmCPRC). En algunos ejemplos, el cáncer de próstata es refractario a las hormonas. En algunos ejemplos, el cáncer de próstata es resistente al tratamiento con un antagonista AR. Por ejemplo, el cáncer de próstata es resistente al tratamiento con enzalutamida, bicalutamida, abiraterona, ARN-509, ODM-201, EPI-001, EPI-506, AZD-3514, galeterona, ASC-J9, flutamida, hidroxi-flutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, ketoconazol o espironolactona.

[0286] Aquí se describe un Compuesto de Piperidina Diona para uso en métodos de reducción de niveles de AR, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva del Compuesto de Piperidina Diona. También se describen compuestos de piperidina diona para su uso en métodos de reducción de los niveles de AR en una célula in vivo, ex vivo o in vitro, que comprenden el contacto de la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de piperidina diona. En un ejemplo, la célula se encuentra en un paciente. En un ejemplo, la célula no se encuentra en un paciente. En un ejemplo, se describe en el presente documento un Compuesto de Piperidina Diona para su uso en métodos de reducción de los niveles de AR de tipo salvaje dentro de un tumor, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto de Piperidina Diona, para reducir el nivel de AR de tipo salvaje dentro del tumor. En un ejemplo, se describe en el presente documento un Compuesto de Piperidina Diona para su uso en métodos de reducción de los niveles de AR-longitud completa (AR-FL) dentro de un tumor, el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto de Piperidina Diona, para reducir el nivel de AR-longitud completa (AR-FL) dentro del tumor. En algunos ejemplos, los niveles de AR se reducen en comparación con los niveles de AR previos a la administración del Compuesto de Piperidina Diona. En algunos ejemplos, los niveles de AR se reducen en un 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% en comparación con los niveles de AR previos a la administración del Compuesto de Piperidina Diona.

[0287] También se describe un Compuesto de Piperidina Diona para uso en métodos para regular la actividad proteica de AR en un paciente que lo necesite, comprendiendo la administración a dicho paciente de una cantidad del Compuesto de Piperidina Diona. En algunos de tales ejemplos, se describe en el presente documento un Compuesto de Piperidina Diona para su uso en métodos para disminuir la actividad proteica de AR en un paciente que lo necesite, comprendiendo la administración a dicho paciente de una cantidad del Compuesto de Piperidina Diona. En algunos ejemplos, la actividad proteica de AR se reduce en comparación con la actividad proteica de AR antes de la administración del Compuesto de Piperidina Diona. En algunos ejemplos, la actividad proteica de AR se reduce en un 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% en comparación con la actividad proteica de la RA antes de la administración del Compuesto de Piperidina Diona.

[0288] En algunos ejemplos de los usos aquí descritos, los métodos comprenden adicionalmente la administración de uno o más segundos agentes seleccionados entre un antagonista AR (como acetato de ciproterona, espironolactona, bicalutamida y enzalutamida), un inhibidor de la 5 α -reductasa (como finasterida y dutasterida), un inhibidor de CYP17A1 (como acetato de abiraterona), un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (como leuprolrelina y cetorelix) y un antigonadotropina (como acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona).

[0289] Los compuestos aquí descritos pueden utilizarse en cualquiera de los usos mencionados.

[0290] El Compuesto de Piperidina Diona aquí descrito puede ser utilizado en cualquiera de los usos arriba mencionados.

5

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

10 **[0291]** Los compuestos aquí proporcionados pueden administrarse a un sujeto por vía oral, tópica o parenteral en la forma convencional de preparados, como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, troqueles, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, ungüentos, geles, aerosoles, soluciones y emulsiones.

15 **[0292]** Los compuestos de piperidina diona pueden administrarse a un sujeto por vía oral, tópica o parenteral en la forma convencional de preparados, como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, troqueles, píldoras, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, ungüentos, geles, aerosoles, soluciones y emulsiones. Las formulaciones adecuadas pueden prepararse mediante métodos empleados habitualmente con aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, como un excipiente (p. ej., sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato cálcico o carbonato cálcico), un aglutinante (p. ej., celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrador (p. ej., almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato sódico, fosfato cálcico o citrato cálcico), un lubricante (p. ej., estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o lauril sulfato de sodio), un agente aromatizante (p. ej., ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (p. ej., benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizador (p. ej., ácido cítrico, citrato sódico o ácido acético), un agente de suspensión (p. ej., metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente de dispersión (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (p. ej., agua) y una cera base (p. ej., manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol). La cantidad eficaz de los Compuestos de Piperidina Diona en la composición farmacéutica puede estar a un nivel que ejerza el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosis unitarias tanto para administración oral como parenteral.

35 **[0293]** La dosis de un Compuesto de Piperidina Diona a administrar a un sujeto es bastante variable y puede estar sujeta al juicio de un profesional de la salud. En general, los Compuestos de Piperidina Diona pueden administrarse de una a cuatro veces al día en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto, pero la dosis anterior puede variarse adecuadamente en función de la edad, el peso corporal y el estado médico del sujeto y del tipo de administración. En un ejemplo, la dosis es de aproximadamente 0,001 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, de aproximadamente 0,01 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, de aproximadamente 0,05 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, de aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto, de aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto, de aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, de aproximadamente 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto o aproximadamente 0,25 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 0,5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En un ejemplo, se administra una dosis al día. En cualquier caso, la cantidad administrada del Compuesto de Piperidina Diona dependerá de factores como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada y la vía de administración.

50 **[0294]** En otro ejemplo, se describe en el presente documento un compuesto de piperidina diona para uso en métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprende la administración de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 375 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, o aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 25 mg/día. 1 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, o aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día del compuesto de piperidina diona a un sujeto que lo necesite.

60 **[0295]** En otro ejemplo, se describen en el presente documento formulaciones de dosificación unitaria que comprenden entre aproximadamente 0,1 mg y 500 mg, aproximadamente 1 mg y 250 mg, aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg, aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg, o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg de un Compuesto de Piperidina Diona.

65 **[0296]** En un ejemplo particular, se describen aquí formulaciones de dosificación unitaria que comprenden aproximadamente 0,1 mg o 100 mg de un Compuesto de Piperidina Diona.

[0297] En otro ejemplo, se describen en el presente documento formulaciones de dosificación unitaria que comprenden 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg de un Compuesto de Piperidina Diona.

5 **[0298]** Un Compuesto de Piperidina Diona puede administrarse una, dos, tres, cuatro o más veces al día. En un ejemplo particular, las dosis de 100 mg o menos se administran como dosis única diaria y las dosis de más de 100 mg se administran dos veces al día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total.

10 **[0299]** Un Compuesto de Piperidina Diona puede administrarse por vía oral por razones de conveniencia. En un ejemplo, cuando se administra por vía oral, un Compuesto de Piperidina Diona se administra con una comida y agua. En otro ejemplo, el compuesto de piperidina diona se dispersa en agua o zumo (por ejemplo, zumo de manzana o de naranja) o cualquier otro líquido y se administra por vía oral como solución o suspensión.

15 **[0300]** El compuesto de piperidina diona también puede administrarse por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosa, por inhalación o tópicamente en los oídos, la nariz, los ojos o la piel. El modo de administración se deja a discreción del profesional sanitario y puede depender en parte de la localización de la enfermedad.

20 **[0301]** En un ejemplo, se describen aquí cápsulas que contienen un Compuesto de Piperidina Diona sin un portador, excipiente o vehículo adicional.

25 **[0302]** En otro ejemplo, se describen en el presente documento composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina Diona y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un excipiente, diluyente o una mezcla de los mismos. En un ejemplo, la composición es una composición farmacéutica.

30 **[0303]** Las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, troches, supositorios y suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse para contener una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una unidad de dosificación, que puede ser un solo comprimido o cápsula o un volumen conveniente de un líquido. En un ejemplo, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, como la sal clorhidrato. En general, todas las composiciones se preparan según métodos conocidos en química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse mezclando un Compuesto de Piperidina Diona con un portador o diluyente adecuado y llenando la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los portadores y diluyentes habituales incluyen, entre otros, sustancias en polvo inertes como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

40 **[0304]** Los comprimidos pueden prepararse por compresión directa, por granulación húmeda o por granulación seca. Sus formulaciones suelen incorporar diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, además del compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas como cloruro de sodio y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de la celulosa en polvo. Los aglutinantes típicos de los comprimidos son sustancias como el almidón, la gelatina y azúcares como la lactosa, la fructosa, la glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, como la acacia, los alginatos, la metilcelulosa, la polivinilpirrolidina y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes.

50 **[0305]** Puede ser necesario un lubricante en la formulación de una tableta para evitar que la tableta y los punzones se peguen en el colorante. El lubricante puede elegirse entre sólidos resbaladizos como el talco, el estearato de magnesio y de calcio, el ácido esteárico y los aceites vegetales hidrogenados. Los desintegrantes de comprimidos son sustancias que se hinchan al humedecerse para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, algas y gomas. Más concretamente, pueden utilizarse almidones de maíz y patata, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, por ejemplo, así como lauril sulfato sódico. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar como saborizante y sellador, o con agentes protectores formadores de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también pueden formularse como comprimidos masticables, por ejemplo, utilizando sustancias como el manitol en la formulación.

60 **[0306]** Cuando se desea administrar un Compuesto de Piperidina Diona como supositorio, se pueden utilizar bases típicas. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, que puede modificarse añadiendo ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. Las bases de supositorios miscibles en agua que comprenden, en particular, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares son muy utilizadas.

65 **[0307]** El efecto del Compuesto de Piperidina Diona puede retrasarse o prolongarse mediante una formulación adecuada. Por ejemplo, se puede preparar un gránulo lentamente soluble del Compuesto de Piperidina Diona e incorporarlo en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye la fabricación de gránulos de diferentes velocidades de disolución y el llenado de cápsulas con una mezcla de los gránulos. Los

comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resista la disolución durante un periodo de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción prolongada, disolviendo o suspendiendo el Compuesto de Piperidina Diona en vehículos oleosos o emulsionados que le permitan dispersarse lentamente en el suero.

5 EJEMPLOS

[0308] Los siguientes Ejemplos se presentan a modo de ilustración, sólo los Compuestos 27, 43, 45, 46 y 74 enumerados en la tabla 1 se recitan en las reivindicaciones. Los compuestos se nombran utilizando la herramienta de generación automática de nombres de ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft), que genera nombres sistemáticos para las estructuras químicas, con soporte para las reglas Cahn-Ingold-Prelog de estereoquímica. Un experto en la materia puede modificar de los procedimientos expuestos en los ejemplos ilustrativos para obtener los productos deseados.

[0309] Las sales de los compuestos aquí descritos pueden prepararse por métodos estándar, como la inclusión de un ácido (por ejemplo, TFA, ácido fórmico o HCl) en las fases móviles durante la purificación cromatográfica, o la agitación de los productos después de la purificación cromatográfica, con una solución de un ácido (por ejemplo, HCl acuoso).

[0310] Abreviaturas utilizadas:

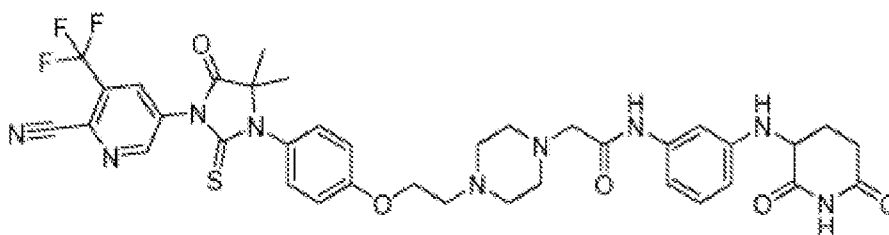
Boc	ter-butiloxycarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di-ter-butilo
nBuLi	n-butil-litio
CataCXium®A Palladacycle Gen. 3	Aducto de diclorometano de metanosulfonato(diadamantil-n-butilfosfino)-2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II)
Cbz	Carboxibencilo
CPhos	2-(2-diciclohexilfosfenilfenil)-N ¹ ,N ¹ ,N ³ ,N ³ -tetrametil-bencen-1,3-diamina
CPhosPdG3	Metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI	Ionización por electropulverización
EtOH	Etanol

EtOAc	Acetato de etilo
FeCl ₂	Cloruro de hierro(II)
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
HTRF	Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo
LCMS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
MeOH	Metanol
MS	Espectrometría de masas
MTBE	Ter-butiléter de metilo
NMP	N-metilpirrolidona
NMR	Resonancia magnética nuclear
OMs	Mesilato
OTs	Tosilato
Pd/C	Paladio sobre carbono
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
PPh ₃	Trifenilfosfina
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	Anhidrido triflico
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
TsOH	Ácido p-toluensulfónico

SÍNTESIS DE COMPUESTOS

Ejemplo 1: Formiato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0311]



[0312] 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo. A una solución de dicloruro de tiocarbonilo (75,9 g, 0,66 mol) en agua (1000 mL) se añadió 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (95,0 g, 0,508 mol) lentamente en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25° C. durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (1000 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% EtOAc en éter de petróleo) para dar 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (86,0 g, 73,9% de rendimiento) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.66 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.0 Hz, 1H).

[0313] 2-(4-Hidroxianilino)-2-metil-propanenitrilo. A una solución de 4-aminofenol (80,0 g, 0,733 mmol) en DCM (1600 mL) y acetona (400 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (8,15 g, 36,7 mmol) y trimetilsililformonitrilo (102 g, 1,03 mol). La mezcla de reacción se agitó a 25° C. durante 16 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por recristalización de MTBE (500 mL) y se secó para dar 2-(4-hidroxianilino)-2-metil-

propanenitrilo (85,0 g, 65,8% de rendimiento) como sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (s, 1H), 6.78-6.77 (m, 2H), 6.66-6.63 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 1.51 (s, 6H).

[0314] 5-[3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo. A una solución de 2-(4-hidroxianilino)-2-metil-propanenitrilo (53,0 g, 0,301 mol) en DMA (500 mL) se añadió 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (72,4 g, 0,316 mol) a 28° C. La mezcla de reacción se agitó a 28° C. durante 2 h. La solución de reacción se mezcló con MeOH (500 mL) y HCl acuoso (2 M, 500 mL), y se calentó hasta 70° C. Tras agitar durante 2 h, la solución de reacción se enfrió hasta 30° C, se mezcló con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (1000 mL $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (500 mL $\times$ 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó de EtOAc (100 mL) para dar 5-[3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo (41,5 g, 33,9% de rendimiento) como sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=2.0, 6.4 Hz, 2H), 6.97 (dd, J=2.0, 6.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 1.59 (s, 6H).

[0315] 4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se combinaron 5-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (2,00 g, 4,92 mmol), 4-(2-bromoetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,44 g, 4,92 mmol) y carbonato de cesio (2,40 g, 7,38 mmol) en DMF (12 mL). 44 g, 4,92 mmol) y carbonato de cesio (2,40 g, 7,38 mmol) en DMF (12 mL) y la mezcla se calentó a 45° C en un vial de centelleo con tapón de rosca. Tras 48 h, la solución se filtró, el sólido se lavó con MeOH adicional en DCM y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un aceite amarillo que solidificó parcialmente. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto base como sólido blanquecino (0,971 g, 1,57 mmol, 31,9% de rendimiento). MS (ESI) m/z 619 $[M+1]^+$.

[0316] Trihidrocloruro de 5-(4,4-Dimetil-5-oxo-3-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. 4-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,971 g, 1,57 mmol) se disolvió en DCM (4 mL) y se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,572 mL, 18,8 mmol). Tras 90 min, la solución se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base en forma de sólido amarillo (1,07 g, 1,7 mmol, rendimiento cuántico). MS (ESI) m/z 519 $[M+1]^+$.

[0317] 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de metilo. Se combinaron 5-(4,4-Dimetil-5-oxo-3-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo trihidrocloruro (0,400 g, 0,637 mmol) y TEA (0,444 mL, 3,19 mmol) en THE (3 mL). Tras agitar durante 2 min, se añadió 2-bromoacetato de metilo (0,065 mL, 0,637 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un matraz con tapón de rosca. Tras 30 min, la solución se cargó en una columna de gel de sílice para purificación cromatográfica (0-100% EtOAc en hexanos seguido de 10% MeOH en EtOAc) para obtener el compuesto base (0,273 g, 0,462 mmol, rendimiento del 72,6%). MS (ESI) m/z 591 $[M+1]^+$.

[0318] Ácido 2-(4-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético. Se disolvió 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de metilo (0,273 g, 0,462 mmol). 273 g, 0,462 mmol) se disolvió en THE (1 mL) y se trató con una solución de hidróxido de litio hidratado (0,213 g, 5,08 mmol) en agua (1,000 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y, a continuación, se concentró a presión reducida. Al aceite amarillo resultante se le añadió agua (3 mL) y una solución acuosa 3,0 M de HCl para bajar el pH a 4-5. El material se particionó entre MeOH al 15% en DCM y agua (75 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto base como sólido blanquecino (0,135 g, 0,234 mmol, 51,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 577 $[M+1]^+$.

[0319] N-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]carbamato de terc-butilo. A una solución de 3-bromopiperidina-2,6-diona (120 g, 0,470 mol) en DMF (1 L) se añadió N-(3-aminofenil)carbamato de terc-butilo (81,4 g, 0,390 mol) y la mezcla se agitó a 80° C. durante 12 h, después se vertió en agua (2500 mL) lentamente, y se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (200 mL) y se secó para dar N-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]carbamato de terc-butilo (56,0 g, crudo) como sólido azul. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

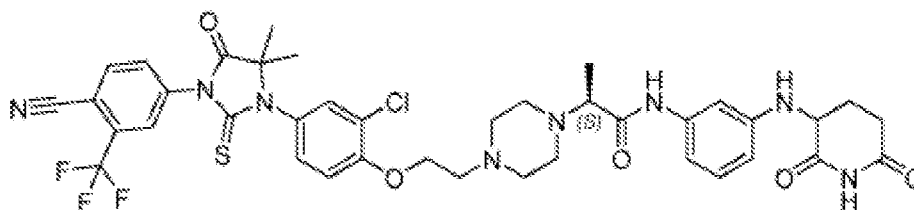
[0320] 3-(3-Aminoanilino)piperidine-2,6-diona. A una solución de N-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]carbamato de terc-butilo (55,6 g, 0,17 mol) en DCM (550 mL) se añadió TFA (385 g, 3,38 mol, 250 mL) a 0-5° C. La mezcla de reacción se agitó a 25° C durante 10 h y después se concentró hasta obtener un residuo. Al residuo se le añadió MTBE (600 mL) dando lugar a la precipitación de un sólido azul. El trifluoroacetato de 3-(3-aminoanilino)piperidina-2,6-diona (52,0 g, 89,6% de rendimiento) se recogió por filtración. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.83 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50-6.43 (m, 1H), 4.33 (dd, J=5.2 Hz, 11.6 Hz, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H).

[0321] Formiato de 2-(4-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-[(2,6-dioxopiperidin-3-il)amino]fenil)acetamida. En un vial de centelleo se añadió

ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,135 g, 0,234 mmol) y DIEA (0,074 g, 0,234 mmol), 135 g, 0,234 mmol), 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,074 g, 0,234 mmol) y DIEA (0,123 mL, 0,702 mmol) en DMF (1 mL). En último lugar se añadió HATU (0,089 g, 0,234 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la solución se diluyó con DMSO (0,5 mL) y la mezcla se purificó por métodos estándar para obtener el compuesto base (0,050 g, 0,064 mmol, rendimiento del 27,5%). MS (ESI) m/z 778 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.36-9.44 (m, 1H), 9.24 (d, J=1.22 Hz, 1H), 8.82 (d, J=1.83 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.28 (m, J=8.68 Hz, 2H), 7.12 (m, J=8.56 Hz, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 6.81 (br d, J=8.07 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.39 (d, J=7.35 Hz, 1H), 5.88 (br d, J=8.68 Hz, 1H), 4.25 (dt, J=7.15, 5.35 Hz, 1H), 4.08-4.20 (m, 2H), 3.37 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 2.95-3.19 (m, 3H), 2.58-2.87 (m, 1H), 2.54-2.81 (m, 10H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.33 (br s, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H), 1.46-1.54 (m, 7H), 1.25 (br d, J=1.47 Hz, 1H), 0.04 (br s, 1H), -0.04 (br d, J=3.18 Hz, 1H).

Ejemplo 2: Clorhidrato de (2S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)propanamida

[0322]



[0323] 2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanenitrilo. A una solución de 4-amino-2-cloro-fenol (45,0 g, 0,310 mol) en DCM (450 mL) y acetona (225 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (3,48 g, 16,0 mmol) y trimetilsililformonitrilo (43,5 g, 0,440 mol) a 10° C. Tras la adición, la reacción se agitó a 25° C. durante 16 h y se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo y EtOAc, 15:1-7:1) para obtener 2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanenitrilo (41,5 g, 62,8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.52 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 1.54 (s, 6H).

[0324] 4-[3-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanenitrilo (14,6 g, 69,0 mmol) en DMA (150 mL) se añadió 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (19,0 g, 83,0 mmol) a 20° C. Después de agitar a 20° C. durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (150 mL) y HCl acuoso (2 M), 0 g, 83,0 mmol) a 20° C., y se agitó a 70° C. durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 10° C. y se filtró. La torta filtrada se lavó con agua (200 mL) y se secó para obtener 4-[3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (20,0 g, 65,6% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.72 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 1.49 (s, 6H).

[0325] 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. El 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,424 g, 1,70 mmol, 1,50 eq) se disolvió en DMF (8,42 mL, 0,135 molar). Se añadieron carbonato de cesio (0,556 g, 1,70 mmol, 1,50 eq) y 4-(3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,500 g, 1,14 mmol, 1 eq) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La reacción se extinguió con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% MeOH en DCM), y las fracciones correspondientes se combinaron y concentraron para obtener piperazina-1-carboxilato de terc-butilo 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etilo) (0,792 g, 1,07 mmol, 95% de rendimiento) como aceite amarillo. 792 g, 1,07 mmol, 95% de rendimiento) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 652.2 [M]⁺.

[0326] Clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,701 g, 1,07 mmol, 1 eq) se suspendió en DCM (4,75 mL, 0,226 molar), y se trató con una solución de HCl en dioxano (4,03 mL, 16,1 mmol, 15 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró para obtener clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,633 g, 1,08 mmol, rendimiento del 100%) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 552.2 [M]⁺.

[0327] 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato de (S)-metilo. Se añadió 2-cloropropanoato de (R)-metilo (0,033 mL, 0,31 mmol, 1,2 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,150 g, 0,255 mmol, 1 eq), THE (2,179 mL, 0,117 molar) y TEA (0,142

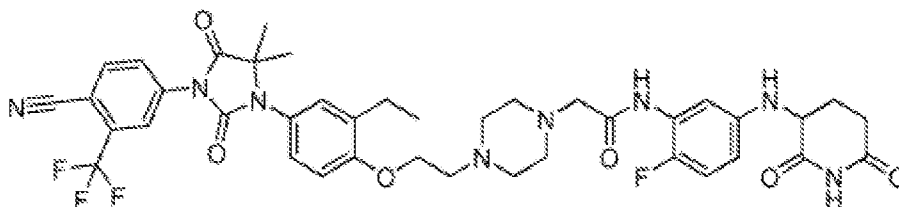
mL, 1,02 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 60° C., después se calentó a 80° C. durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80% EtOAc en hexanos) para dar 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato de (S)-metilo (0,078 g, 0,122 mmol, rendimiento del 48%) como sólido amarillo. 078 g, 0,122 mmol, 48,0% de rendimiento) como sólido amarillo. MS (ESI) m/z 638.2 [M]⁺.

[0328] Ácido (S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico. Al 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato de (S)-metilo (0,078 g, 0,12 mmol, 1 eq), suspendido en una mezcla 3:1 de THF (0,811 mL) y agua (0,270 mL) (0,113 molar) se añadió hidróxido de litio (0,031 g, 1,30 mmol, 10. eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se diluyó con EtOAc y agua. El pH se redujo a ~3 con la adición de una solución acuosa 6 M de HCl. La capa orgánica se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener ácido (S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico (0,117 g, 0,127 mmol, 104% de rendimiento) como sólido beige. MS (ESI) m/z 624.2 [M]⁺.

[0329] Clorhidrato de (2S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)propanamida. Ácido (S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico (0,076 g, 0,12 mmol, 1 eq) se combinó con trifluoroacetato de sal de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,041 g, 0,12 mmol, 1 eq), HATU (0,051 g, 0,134 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,085 mL, 0,49 mmol, 4 eq) y DMF (0,609 mL, 0,2 M), y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se extinguió con agua y se diluyó con EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y el residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de (2S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)propanamida (0,022 g de 0,027 mmol, 22% de rendimiento). MS (ESI) m/z 825.2 [M]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79 (s, 1H), 10.12 (br s, 1H), 8.40 (d, J=8.31 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.83 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.59, 8.19 Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.38 (s, 3H), 6.96-7.06 (m, 2H), 6.85 (br d, J=7.83 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=1.47, 8.19 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.26 (br dd, J=4.34, 11.19 Hz, 1H), 3.23-3.46 (m, 9H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.90 (br dq, J=4.46, 12.08 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.39 (br s, 3H).

Ejemplo 3: Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)acetamida

[0330]



[0331] (2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo, N-*tert*-butoxicarbonil-N-(2-fluoro-5-nitro-fenil)carbamato de *tert*-butilo. A una solución de 2-fluoro-5-nitroanilina (100,0 g, 640,6 mmol, 1,00 eq) y Boc₂O (279,6 g, 1,28 mol, 294 mL, 2,00 eq) en THE (600 mL) se añadió 4-dimetilaminopiridina (7,83 g, 64,1 mmol, 0,10 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 50° C. bajo nitrógeno durante 12 h. La mezcla se enfrió a 15° C. y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua (1500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo). Se obtuvo una mezcla de (2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo y N-*tert*-butoxicarbonil-N-(2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (200 g) como un aceite incoloro.

[0332] (5-amino-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo, N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butilo. A una mezcla de (2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo y N-*tert*-butoxicarbonil-N-(2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato de *tert*-butilo (80,0 g, 224,5 mmol, 1,00 eq) en MeOH (800 mL) se añadió paladio sobre alúmina (10,0 g, 224,5 mmol, pureza del 5%) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a 15° C. durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para obtener un residuo. Se obtuvo una mezcla de (5-amino-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo y N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butilo (70 g) como sólido blanco. La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ESI) m/z 171.1 [M-55]⁺.

[0333] (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo, N-*tert*-butoxicarbonil-N-[5-((2,6-dioxo-3-piperidil)amino)-2-fluoro-fenil]carbamato de *tert*-butilo. A una mezcla de (5-amino-2-fluorofenil)carbamato

de terc-butilo y N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo (30,00 g, 132,6 mmol, 1,00 Eq.00 eq) y bicarbonato sódico (22,28 g, 265,2 mmol, 2,00 eq) en DMF (250 mL) se añadió 3-bromopiperidina-2,6-diona (30,00 g, 156,2 mmol, 1,18 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 50° C. bajo nitrógeno durante 12 h. Después se diluyó con agua (1000 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL×4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL×3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10~35% EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo una mezcla de (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo y N-terc-butoxicarbonil-N-[5-((2,6-dioxo-3-piperidil)amino)-2-fluoro-fenil]carbamato de terc-butilo (43,00 g) como sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 282.1 [M-55]*.

[0334] 3-(3-Amino-4-fluorofenilamino)piperidine-2,6-diona. A una mezcla de (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo y N-terc-butoxicarbonil-N-[5-((2,6-dioxo-3-piperidil)amino)-2-fluoro-fenil]carbamato de terc-butilo (30,00 g 68,58 mmol, 1,00 eq.) en DCM (300 mL) se añadió TFA (60,0 mL, 11,8 eq.) en una porción a 0 °C. A la mezcla se añadió TFA (60,0 mL, 11,8 eq.) en una porción a 0 °C.00 g, 68,58 mmol, 1,00 eq) en DCM (300 mL) se añadió TFA (60,0 mL, 11,8 eq) en una porción a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C. durante 0,5 h y después se agitó a 20° C. durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 40 °C para eliminar el DCM. A continuación, se añadió a la mezcla solución saturada de bicarbonato sódico (500 mL) y bicarbonato sódico sólido para ajustar el pH a 7. La suspensión se filtró y se recogió la torta de filtración. La torta filtrada se lavó con EtOAc (200×5) y se secó a presión reducida para obtener un sólido gris. El compuesto 3-(3-amino-4-fluorofenilamino)piperidina-2,6-diona (10,02 g, 41,53 mmol, 60,6% de rendimiento) se obtuvo como un sólido gris. MS (ESI) m/z 238.2 [M+1]*; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.76 (s, 1H), 6.69 (dd, J=8.7, 11.2 Hz, 1H), 6.08 (dd, J=2.7, 7.9 Hz, 1H), 5.84 (td, J=3.1, 8.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.16-4.07 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.83 (dq, J=4.7, 12.0 Hz, 1H).

[0335] 4-(2-(4-((1-Metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato. Una mezcla de 4-(2-(2-bromo-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,00 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,616 g, 4.00 mmol, 2 eq), fosfato potásico (2,12 g, 9,99 mmol, 5 eq), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,292 g, 0,399 mmol, 0,2 eq) en dioxano (1 mL) y agua (0,5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 120° C. durante 12 h en atmósfera de nitrógeno y después se concentró a presión reducida a 40° C. El residuo se vertió en agua helada (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL×3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL×2), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-33% EtOAc en éter de petróleo) para dar 4-(2-(4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 1,12 mmol, 55,9% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 448.1 [M+1]*.

[0336] 4-(2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 1,12 mmol, 1 eq) en MeOH (10 mL) se añadió Pd-C (10%, 0,200 g) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a 40° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,320 g, 0,712 mmol, 63,7% de rendimiento) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 450.3 [M+1]*.

[0337] 4-(2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,319 g, 0,710 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,486 g, 2,130 mmol, 3 eq) en EtOAc (2 mL) se añadió TEA (0,359 g, 3,550 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 80° C. durante 12 h y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (67% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-(2-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,315 g, 0,488 mmol, 68,8% de rendimiento) como sólido amarillo. MS (ESI) m/z 646.4 [M+1]*.

[0338] Clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,315 g, 0,488 mmol, 1 eq) en EtOAc (2 mL) se añadió HCl en dioxano (4 M, 10 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos y se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,300 g, crudo) como sólido amarillo. MS (ESI) m/z 546.1 [M+1]*.

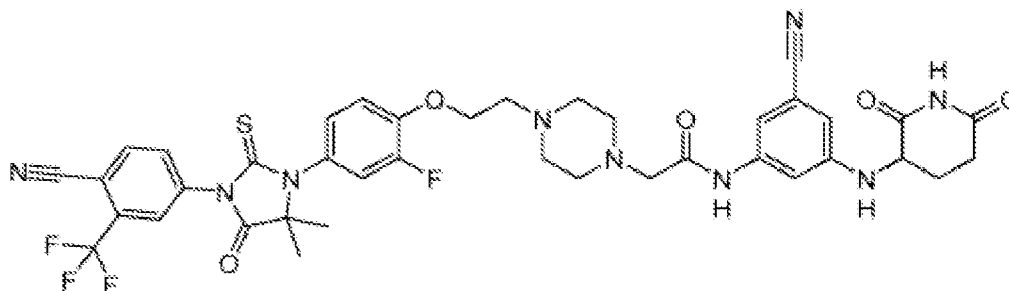
[0339] Clorhidrato de ácido 2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acético. A una solución de clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,00 g, 1,72 mmol) en THE (10 mL) se añadió DIEA (1,20 mL, 6,87 mmol) seguido de 2-bromoacetato de terc-butilo (0,26 mL, 00 g, 1,72 mmol) en THE (10 mL) se añadió DIEA (1,20 mL, 6,87 mmol) seguido de 2-bromoacetato de terc-butilo (0,266 mL, 1,80 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (125 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL). Las capas de disolvente se separaron y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en DCM (25 mL), se trató con TFA

(2,65 mL, 34,4 mmol) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (5 mL) y se reanudó la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el aceite residual se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (5 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración y se suspendió y trituró en éter dietílico durante 3 h. El material se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó en estufa de vacío durante la noche a 45°C, obteniéndose clorhidrato de ácido 2-(4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,989 g, 1,54 mmol, 90,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 604.2 [M+1]⁺.

[0340] Clorhidrato de 2-(4-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)acetamida. Clorhidrato de ácido 2-(4-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,100 g, 0,156 mmol), 3-((3-amino-4-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona 2,2,2-trifluoroacetato (0,055 g, 0,156 mmol), DIEA (0,164 mL, 0,937 mmol) y DMF (1 mL) se combinaron y agitaron durante 5 min. Se añadió HATU (0,065 g, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 h, la mezcla de reacción se filtró y purificó por métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)acetamida (0,011 g, 0,013 mmol, rendimiento del 8,2%). MS (ESI) m/z 823.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.67-10.89 (m, 1H), 8.35-8.47 (m, 1H), 8.24-8.35 (m, 1H), 8.02-8.14 (m, 1H), 7.10-7.28 (m, 4H), 6.90-7.10 (m, 1H), 6.38-6.55 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 3H), 4.18-4.29 (m, 2H), 3.49-3.81 (m, 5H), 2.56-2.79 (m, 4H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 1H), 1.40-1.57 (m, 6H), 1.00-1.25 (m, 4H).

Ejemplo 4: Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0341]



[0342] N-(3-bromo-5-nitrofenil)-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo. A una solución de 3-bromo-5-nitro-anilina (5,50 g, 25,3 mmol, 1,00 eq) en piridina (50 mL) se añadió Boc₂O (27,66 g, 126,7 mmol, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25° C. durante 12 h, después se diluyó con agua (30 mL) y EtOAc (60 mL×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL×2), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3% EtOAc en éter de petróleo) para obtener N-(3-bromo-5-nitro-fenil)-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo (8,00 g, 19,2 mmol, 76,0% de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.37 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.12 (t, J=1.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 18H).

[0343] (3-ciano-5-nitrofenil)carbamato de terc-butilo. A una mezcla de N-(3-bromo-5-nitro-fenil)-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo (4,30 g, 10,31 mmol, 1,00 eq) en DMF (5 mL) se añadió cianuro de cinc (2,42 g, 20,61 mmol, 2,00 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,38 g, 2,06 mmol, 0,20 eq), y la mezcla se agitó a 100° C. durante 10 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL×2), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4% EtOAc en éter de petróleo) para obtener (3-ciano-5-nitrofenil)carbamato de terc-butilo (1,10 g, 4,09 mmol, 30,0% de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 1.50 (s, 9H).

[0344] (3-amino-5-cianofenil)carbamato de terc-butilo. A una mezcla de N-(3-ciano-5-nitro-fenil)carbamato de terc-butilo (1,10 g, 4,2 mmol, 1,00 eq) en EtOH (30 mL) y agua (10 mL) se añadió nitrato férrico (1,40 g, 25,1 mmol, 6,00 eq) y cloruro amónico (2,24 g, 41,8 mmol, 10,00 eq) a 25° C. La mezcla se calentó a 80° C., se agitó durante 10 h bajo nitrógeno y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (3-amino-5-cianofenil)carbamato de terc-butilo (0,95 g, 4,07 mmol, 97,0% de rendimiento) como aceite marrón negro. MS (ESI) m/z 178.1 [M-55]⁺.

[0345] 3,5-Diaminobenzonitrilo. A una solución de (3-amino-5-cianofenil)carbamato de terc-butilo (0,200 g, 0,857 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (2 mL) se añadió una solución 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (2,14 mL, 10,00 eq). La mezcla se agitó a 25° C. durante 1 h, después se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL×3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 3,5-diaminobenzonitrilo (0,100 g, 0,751 mmol,

88,0% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 134.2 $[M+1]^+$.

[0346] 3-Amino-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)benzonitrilo. A una solución de 3,5-diaminobenzonitrilo (0,100 g, 0,75 mmol, 1,00 eq) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (0,288 g, 1,50 mmol, 2,00 eq) en DMF (1 mL) se añadió hidrogenocarbonato sódico (0,094 g, 1,13 mmol, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 50° C. durante 12 h. La mezcla se vertió en agua helada (20 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante TLC preparativa (50% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 3-amino-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)benzonitrilo (0,050 g, 0,204 mmol, 27,0% de rendimiento) en forma de sólido blanco. MS (ESI) m/z 245.2 $[M+1]^+$.

[0347] 2-(Difluorometil-fluoranil)-4-isotiocianato-benzonitrilo. A una solución de dicloruro de tiocarbonilo (44,2 g, 385 mmol, 29,5 mL) en agua (500 mL) se añadió 4-amino-2-(difluorometil-fluoranil)benzonitrilo (48,0 g, 256 mmol) a 15° C. Tras la adición, la reacción se agitó a 28° C. durante 12 h. A continuación, el material se extrajo con DCM (3×300 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 2-(difluorometil-fluoranil)-4-isotiocianato-benzonitrilo (52,0 g, 88,4% de rendimiento) como sólido marrón. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H).

[0348] 2-(3-Fluoro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanenitrilo. A una solución de 4-amino-2-fluoro-fenol (25,0 g, 197 mmol) en DCM (250 mL) y acetona (125 mL) se añadió trimetilsililformonitrilo (27,3 g, 275 mmol, 34,57 mL) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,19 g, 9,83 mmol, 1,78 mL) a 0-5° C. Después de la adición, la reacción se agitó a 20° C. durante 16 h, después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% EtOAc en petróleo) para dar 2-(3-fluoro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanenitrilo (20,0 g, 53,4% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.93 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=2.8$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 1.62 (s, 6H).

[0349] 4-[3-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Una solución de 2-(3-fluoro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanenitrilo (20,0 g, 103 mmol) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (31 g, 134 mmol) en DMA (300 mL) se agitó durante 3 h a 18° C., después se diluyó con MeOH (200 mL) y HCl acuoso (2 M, 200 mL), y se calentó a 70° C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (18° C.), se mezcló con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL×3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL×2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (11-16% EtOAc en éter de petróleo) para dar 4-[3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (19 g, 43,6% de rendimiento) como sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.16 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 1.60 (s, 6H).

[0350] 4-[2-[4-[3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-[3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (11,4 g, 26,9 mmol) y carbonato de cesio (13,1 g, 40,3 mmol) en DMF (330 mL) se añadió 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 40,3 mmol) a 18° C. La mezcla de reacción se agitó a 60° C durante 10 h, después se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto resultante (20 g) se purificó por HPLC preparativa para dar 4-[2-[4-[3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (12,4 g, 72,6% de rendimiento) como sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 3H), 4.24 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.89 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.47 (s, 9H).

[0351] 4-[3-(3-Fluoro-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 4-[2-[4-[3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (16,4 g, 25,8 mmol) en DCM (100 mL) se añadió TFA (26,5 g, 232 mmol, 17,2 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 20° C durante 10 h y después se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (20 mL) y el pH se ajustó a pH 8-9 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la solución resultante se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL×2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL×2), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta obtener aceite amarillo claro. El residuo se liofilizó para dar 4-[3-(3-fluoro-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (12,1 g, 87,5% de rendimiento) como sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99-7.96 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 4.24 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.94-2.86 (m, 6H), 2.59 (s, 4H), 1.59 (s, 6H).

[0352] 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil]piperazin-1-il)acetato de metilo. 4-(3-(3-Fluoro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,250 g, 0,467 mmol) se combinó con 2-bromoacetato de metilo (0,047 mL, 0,47 mmol) en THE (4 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente en un vial con tapón de rosca durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Los extractos

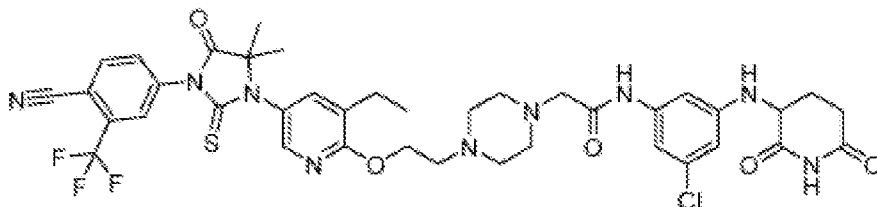
orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos, seguido de 5% MeOH en EtOAc (500 mL)) para obtener el compuesto base (0,230 g, 0,379 mmol, 81,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 608 $[M+1]^+$.

5 **[0353] Ácido 2-(4-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acético.** Una solución de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de metilo (0,230 g, 0,379 mmol) en THE (2 mL) se trató con una solución de hidrato de hidróxido de litio (0,159 g, 3,79 mmol) en agua (2,00 mL). Después de 30 min, el pH se ajustó a 5 con una solución acuosa 2,0 M de HCl y la mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto base como sólido blanco (0,183 g, 0,308 mmol, 81% de rendimiento). MS (ESI) m/z 594 $[M+1]^+$.

15 **[0354] Clorhidrato de 2-(4-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una solución de 3-amino-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)benzonitrilo (0,040 g, 0,16 mmol, 1,0 eq) y ácido 2-(4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,097 g, 0,16 mmol, 1,0 eq) en DMF (1 mL) se añadió HATU (0,093 g, 0,24 mmol, 1,5 eq) y DIEA (0,064 g, 0,49 mmol, 3,0 eq), y la mezcla se agitó a 25° C. durante 1 h bajo nitrógeno y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,050 g de 0,050 mmol, 37,0% de rendimiento). 050 g, 0,060 mmol, 37,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 820.2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.82 (s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 8.40 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.40 (br dd, $J=4.8, 11.8$ Hz, 1H), 4.19-3.76 (m, 7H), 3.60 (br s, 5H), 3.40 (br s, 2H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.52 (s, 6H).

Ejemplo 5: Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetamida

[0355]



45 **[0356] 6-Cloro-5-vinilpiridin-3-amina.** Una mezcla de 5-bromo-6-cloropiridin-3-amina (0,750 g, 3,62 mmol, 1 eq), tributylestaniletileno (1,52 mL, 5,19 mmol, 1,43 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,209 g, 0,181 mmol, 5 mol %) y cloruro de litio (0,476 g, 11,2 mmol, 3,10 eq) en dioxano (19,0 mL, 0,190 molar) se calentó a reflujo durante 24 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0-15% MeOH en DCM) para obtener 6-cloro-5-vinilpiridin-3-amina (0,804 g, 3,20 mmol, 89,0% de rendimiento) como sólido amarillo MS (ESI) m/z 155.0 $[M+1]^+$.

50 **[0357] Clorhidrato de 6-cloro-5-etilpiridin-3-amina.** Una solución de 6-cloro-5-vinilpiridin-3-amina (0,194 g, 1,25 mmol, 1 eq) en EtOH (12,5 mL, 0,1 molar) se purgó con gas nitrógeno y se trató con Pd/C al 10% (0,099 g, 0,094 mmol, 7,5 mol %). La suspensión se purgó con gas hidrógeno y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró para obtener un aceite amarillo pálido que se suspendió en DCM (5,17 mL, 0,226 molar), y se trató con una solución de HCl en dioxano (4,38 mL, 17,53 mmol, 15 eq), y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se concentró para obtener clorhidrato de 6-cloro-5-etilpiridin-3-amina (0,226 g, 1,171 mmol, 93,7% de rendimiento) como sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 157.0 $[M+1]^+$.

60 **[0358] 2-((6-cloro-5-etilpiridin-3-il)amino)-2-metilpropanenitrilo.** Se añadieron cianohidrina de acetona (0,307 mL, 3,36 mmol, 2,87 eq) y sulfato de magnesio (0,324 g, 2,69 mmol, 2,3 eq) al clorhidrato de 6-cloro-5-etilpiridin-3-amina (0,226 g, 1,17 mmol, 1 eq), TEA (0,280 mL, 1,17 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó a 80° C durante 18 h. La mezcla de reacción se extinguió con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80% EtOAc en hexanos) para obtener 2-((6-cloro-5-etilpiridin-3-il)amino)-2-metilpropanenitrilo (0,232 g, 1,04 mmol, 30,9% de rendimiento) como residuo amarillo. MS (ESI) m/z 224.2 $[M+1]^+$.

[0359] 4-(3-(6-cloro-5-etilpiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una

solución de 2-((6-cloro-5-etilpiridin-3-il)amino)-2-metilpropanenitrilo (0,232 g, 1,04 mmol, 1 eq) en DMA (2,19 mL) se añadió 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,284 g, 1,24 mmol, 1,19 eq) a 25° C., y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 18 h, y después a 70° C. durante 4 h. A la solución de la reacción se añadieron MeOH (2,188 mL, 0,474 molar) y una solución acuosa 3 M de HCl (1,46 mL, 4,38 mmol, 4,22 eq), y se reanudó el calentamiento a 70° C. Tras 18 h, la reacción se extinguió con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% MeOH en DCM). Las fracciones correspondientes se combinaron y concentraron para dar 4-(3-(6-cloro-5-etilpiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,117 g, 0,258 mmol, 24,91% de rendimiento) como sólido naranja. MS (ESI) m/z 453,2 [M+1]⁺.

[0360] 4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo. El 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,028 g, 0,12 mmol, 1 eq) y el 4-(3-(6-cloro-5-etilpiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,056 g, 0,12 mmol, 1 eq) se disolvieron en THE (2,86 mL, 0,043 molar). 056 g, 0,12 mmol, 1 eq se disolvieron en THE (2,86 mL, 0,043 molar). Se añadió una solución 1,0 M de terc-butoxido potásico en THE (0,618 mL, 0,62 mmol, 5 eq), y la reacción se calentó a 60° C. durante 36 h, dando lugar a una desprotección parcial del producto. La reacción se enfrió a 25° C. y se añadió Boc₂O (0,034 mL, 0,15 mmol, 1,2 eq). Tras 4 h, la reacción se extinguió con agua, se diluyó con DCM y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (04% MeOH en DCM). Las fracciones correspondientes se combinaron y concentraron para obtener 4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,033 g, 0,051 mmol, 41,3% de rendimiento) como sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 647,2 [M+1]⁺.

[0361] Clorhidrato de 4-(3-(5-etil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Una suspensión de 4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,033 g, 0,051 mmol, 1 eq) en DCM (0,226 mL, 0,226 molar) se trató con una solución de HCl en dioxano (0,191 mL, 0,765 mmol, 15 eq), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 4-(3-(5-etil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,030 g, 0,051 mmol, 101% de rendimiento) como sólido beige. MS (ESI) m/z 547,2 [M+1]⁺.

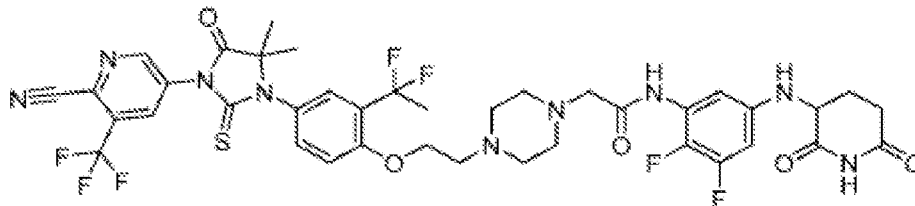
[0362] 2-(4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo. Se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (9,97 µl, 0,062 mmol, 1,2 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(3-(5-etil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,030 g, 0,051 mmol, 1 eq), THE (0,440 mL, 0,117 molar) y TEA (0,029 mL, 0,206 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 60° C. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-4% en DCM) para dar 2-(4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,014,2 g, 0,021 mmol, 41,8% de rendimiento) como sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 661,4 [M+1]⁺.

[0363] Clorhidrato de ácido 2-(4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acético. Una suspensión de 2-(4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,014 g, 0,021 mmol, 1 eq) en DCM (0,500 mL) se trató con una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,081 mL, 0,322 mmol, 15 eq), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de ácido 2-(4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,014 g, 0,022 mmol, 102% de rendimiento) como sólido beige. MS (ESI) m/z 605,2 [M+1]⁺.

[0364] Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetamida. El clorhidrato de ácido 2-(4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acético (14 mg, 0,023 mmol, 1 eq), 0,023 mmol, 1 eq se combinó con sal de trifluoroacetato de 3-((3-amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (8,51 mg, 0,023 mmol, 1 eq), HATU (9,68 mg, 0,025 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,016 mL, 0,093 mmol, 4 eq), y DMF (0,116 mL), y la reacción se agitó a 25° C. durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua, se diluyó con EtOAc y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetamida (5 mg, 5,47 µmol, rendimiento del 23,6%). MS (ESI) m/z 840,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (500 MHz, acetónitrilo-d₃) δ ppm 9.12 (br s, 1H), 8.7-8.8 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.04 (br d, 1H, J=6.6 Hz), 4.54 (t, 2H, J=5.5 Hz), 4.24 (ddd, 1H, J=5.2, 6.7, 12.1 Hz), 3.06 (s, 2H), 2.86 (br t, 2H, J=5.7 Hz), 2.77 (ddd, 2H, J=5.4, 12.6, 17.3 Hz), 2.7-2.7 (m, 4H), 2.67 (q, 4H, J=7.3 Hz), 2.60 (br s, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.25 (t, 3H, J=7.6 Hz).

Ejemplo 6: 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)acetamida

[0365]



[0366] 2-(1,1-Difluoroetil)-4-nitrofenol. Una solución de 1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)etanona (1,27 g, 7,00 mmol) en DCM (18 mL) se enfrió a 0° C. y se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (Deoxo-Fluor®, 2,58 mL, 14,0 mmol) gota a gota durante 2 minutos. La mezcla se agitó durante 2,5 h, tiempo durante el cual la temperatura aumentó gradualmente hasta 20 °C. La mezcla se vertió en agua helada (30 mL) y se mezcló durante 5 min. Se eliminó la capa orgánica, se extrajo la capa acuosa con DCM y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato sódico y carbón activado. La solución se filtró, se concentró y el sólido residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-40% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto base como un sólido beige claro (1,23 g, 86,0% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (d, J=2.57 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=8.99, 2.63 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.05 Hz, 1H), 6.51-6.92 (br s, 1H), 2.08 (t, J=18.9 Hz, 3H).

[0367] 4-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 2-(1,1-difluoroetil)-4-nitrofenol (1,20 g, 5,91 mmol) y 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,08 g, 7,09 mmol) en DMF seco (12 mL) se añadió carbonato de cesio (3,85 g, 11,81 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 65° C. durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada (60 mL) y se mezcló. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio con carbón activado. La solución se filtró a través de un tapón de gel de sílice, se eluyó con EtOAc, se concentró y el residuo se secó al vacío para dar 4-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como sólido de color canela claro (2,33 g, 95% de rendimiento). MS (ESI) m/z 416.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.44 (d, J=2.81 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=9.11, 2.75 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.17 Hz, 1H), 4.26 (t, J=5.56 Hz, 2H), 3.40-3.47 (m, 4H), 2.88 (t, J=5.56 Hz, 2H), 2.49-2.58 (m, 4H), 2.00 (t, J=18.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H).

[0368] 4-(2-(4-amino-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 5,54 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C al 10% con agua al 50% en peso (1,18 g, 0,554 mmol) y la mezcla se purgó con gas H₂. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ (globo) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se purgó con gas nitrógeno, se filtró a través de celita empacada y se concentró. El jarabe residual se disolvió en éter dietílico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (25-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(2-(4-amino-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un jarabe dorado claro (1,85 g, 87,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 386.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.87 (d, J=2.81 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.68 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.61 Hz, 1H), 4.05 (t, J=5.69 Hz, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.38-3.46 (m, 4H), 2.78 (t, J=5.69 Hz, 2H), 2.44-2.58 (m, 4H), 1.99 (t, J=18.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H).

[0369] 4-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se enfrió a 0 °C una solución de 4-(2-(4-amino-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,59 g, 4,13 mmol) en acetona (15 mL) y se añadió cianuro de trimetilsililo (0,774 mL, 6,19 mmol) seguido de trifluormetilsulfonato de trimetilsililo (0,037 mL, 0,21 mmol). La mezcla se agitó durante 7 h, tiempo durante el cual la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente tras aproximadamente 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se particionó en bicarbonato sódico acuoso saturado y EtOAc y se mezcló. La capa orgánica se eliminó y la acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio con carbón activado y se filtraron a través de un tapón de gel de sílice con elución de EtOAc. La solución se concentró y el residuo se secó al vacío para proporcionar 4-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido rosa tenue (1,77 g, 95,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 453.4 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.02-7.19 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.68 Hz, 1H), 4.11 (t, J=5.56 Hz, 2H), 3.35-3.52 (m, 4H), 2.82 (t, J=5.62 Hz, 2H), 2.44-2.60 (m, 4H), 2.01 (t, J=18.8 Hz, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.46 (s, 9H).

[0370] 4-(3-(3-(1,1-Difluoroetil)-4-(2-(piperazina-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 4-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,200 g, 0,442 mmol) en DMF (1,0 mL) se añadió 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,121 g, 0,530 mmol) y la mezcla se agitó a 60° C durante 3 h. Se añadió 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo adicional (0,020 g) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (3 mL). Se añadió una solución acuosa 2,0 M de HCl (1,11 mL, 2,21 mmol) y la mezcla se agitó a 60° C. durante 23 h. La mezcla se concentró, el jarabe residual se disolvió en HCl acuoso 5,0 M en alcohol isopropílico (3 mL) y se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, el residuo se repartió entre EtOAc y agua y se enfrió a 0 °C. La mezcla se trató con solución acuosa 1,0 M de hidróxido sódico hasta pH=9-10, se eliminó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de

magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-100% EtOAc en hexanos y luego 5-50% MeOH en DCM) para obtener 4-(3-(3-(1,1-difluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como sólido blanco (0.112 g, 44,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 582.2 [M+1].

[0371] 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo. A una solución de 5-(3-(3-(1,1-difluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,140 g, 0,240 mmol) y DIEA (0,092 mL, 0,529 mmol) en THE seco (2 mL) se añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (0,039 mL, 0,264 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (4 mL), se añadió a agua (10 mL) y se mezcló. La capa orgánica se eliminó y la acuosa se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% de una solución al 10% de hidróxido de amonio en MeOH en DCM) para proporcionar 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-*terc*-butil,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato como una espuma incolora (0.085 g, 51,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 697.2 [M+1]⁺.

[0372] Ácido 2-(4-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético trifluoroacetato. A una solución de 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo (0.083 g, 0,12 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el cristal residual se soncó en éter dietílico para dar un sólido granular. El sólido se recogió, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para obtener trifluoroacetato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético como sólido blanco (0,083 g, 92,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 641.2 [M+1]⁺.

[0373] (N-3-nitro-5,6-difluorofenil)iminodicarbonato de *bis-terc*-butilo. La 2,3-Difluoro-5-nitroanilina (1,0 g, 5,74 mmol) se colocó en un vial con Boc₂O (3,33 mL, 14,36 mmol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,351 g, 2,87 mmol), TEA (1,60 mL, 11,49 mmol) y THE (50,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25° C. durante 18 h. Los orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un aceite naranja oscuro. El aceite se disolvió en EtOAc y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida para dar (N-3-nitro-5,6-difluorofenil)iminodicarbonato de *bis-terc*-butilo (1,29 g, 3,45 mmol, 60,0% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (ddd, J=2.81, 6.72, 9.78 Hz, 1H), 8.42 (td, J=2.34, 5.84 Hz, 1H), 1.34-1.46 (m, 18H); MS (ESI) m/z 397.0 [M+Na]⁺.

[0374] (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)iminodicarbonato de *bis-terc*-butilo. (N-3-nitro-5,6-difluorofenil)iminodicarbonato de *bis-terc*-butilo (0,200 g, 0,534 mmol), 3-bromopiperidina-2,6-diona (0,513 g, 2,67 mmol), cinc (0,175 g, 2,67 mmol) y cloruro de hierro(II) tetrahidratado (0,032 g, 0,16 mmol) se combinaron en NMP (1,5 mL). Después de desgasificar durante unos minutos con argón y tratar con cloruro de trimetilsililo (0,171 mL, 1,34 mmol), la mezcla de reacción se agitó herméticamente durante una noche a 90° C., después se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (15 mL). La mezcla bifásica se filtró a través de celita. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL) seguida de salmuera (2x50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite verde oscuro. El aceite se disolvió en EtOAc y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80% EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron a presión reducida para dar (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)iminodicarbonato de *bis-terc*-butilo (0,075 g, 0,16 mmol, 30,8% de rendimiento) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 300.0 [M-(Boc+t-butilo)]⁺.

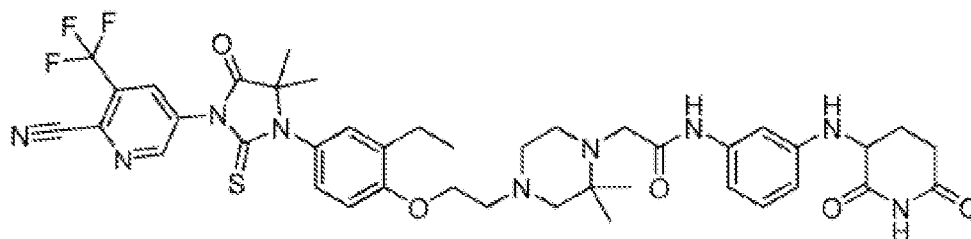
[0375] Dihidrocloreuro de 3-((3-amino-4,5-difluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona. El (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)iminodicarbonato de *bis-terc*-butilo (0,075 g, 0,165 mmol) en solución en DCM (1,0 mL) se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (1,0 mL, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25° C. durante 18 h. Los orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida para dar 3-((3-amino-4,5-difluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona dihidrocloreuro (0,074 g, 0,23 mmol, 137% de rendimiento) como sólido naranja claro. MS (ESI) m/z 256.0 [M+1]⁺.

[0376] 2-(4-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)acetamida. A una solución de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético trifluoro acetato (0,113 g, 0,150 mmol) y 3-((3-amino-4,5-difluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona dihidrocloreuro (0,054 g, 0,165 mmol) en DMF seca (1,0 mL) se añadieron secuencialmente HATU (0,068 g, 0,180 mmol) y DIEA (0,131 mL, 0,749 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se utilizó además 3-((3-amino-4,5-difluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona dihidrocloreuro (0,025 g), HATU (0,035 g) y DIEA (0,070 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua helada (10 mL) con agitación y la suspensión resultante se filtró. El sólido recogido se lavó con agua y éter dietílico y se disolvió en una solución al 25% de ácido fórmico en DMSO (2 mL). La solución se filtró (membrana de nailon de 45 µm) y se purificó por métodos estándar para obtener 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-

tioxiimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)acetamida (0,010 g, 8,0% de rendimiento). 010 g, 8,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 878.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.82 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 7.17-7.65 (m, 4H), 6.98 (br s, 1H), 6.22 (br s, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.28 (br s, 1H), 3.08-3.16 (m, 4H), 2.67-2.77 (m, 4H), 2.02-2.16 (m, 5H), 1.90 (br s, 3H), 1.55 (br s, 9H).

Ejemplo 7: Clorhidrato de 2-(4-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0377]



[0378] 1-(Benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenzeno. A la mezcla de 2-bromo-4-nitrofenol (30,00 g, 137,61 mmol, 1 eq) y carbonato potásico (57,06 g, 412,8 mmol, 3 eq) en acetonitrilo (300 mL) se añadió (bromometil)benceno (25,89 g, 151,4 mmol, 17,98 mL, 1,1 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-20% EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto, 1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenzeno (35,80 g, 116,2 mmol, 84,4% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 332.0 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.44 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 1H), 5.37 (s, 2H).

[0379] 1-(Benciloxi)-4-nitro-2-vinilbenzeno. A una mezcla de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenzeno (20,00 g, 64,91 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (19,99 g, 129,82 mmol, 22,02 mL, 2,0 eq) y fosfato potásico (41,33 g, 194,72 mmol, 3 eq) en dioxano (300 mL) y agua (150 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II) (4,75 g, 6,49 mmol, 0,1 eq) a temperatura ambiente (25° C.). La mezcla de reacción se desgasificó y después se calentó a 100 °C durante 12 h bajo nitrógeno, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-1% EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto, 1-(benciloxi)-4-nitro-2-vinilbenzeno (12,50 g, 48,97 mmol, 75,4% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 278.1 [M+Na]⁺.

[0380] 4-Amino-2-etilfenol. A una solución de 1-(benciloxi)-4-nitro-2-vinilbenzeno (12,50 g, 48,97 mmol, 1 eq) en MeOH (50 mL) y THE (50 mL) se añadió Pd/C (2,00 g, pureza del 10%) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó con hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante 12 h, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-2% EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto, 4-amino-2-etilfenol (6,40 g, 46,65 mmol, 95,3% de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 170.2 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (s, 1H), 6.46 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.23 (dd, J=2.8, 8.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.41 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.07 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[0381] 5-Isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución de 5-amino-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (20,00 g, 106,88 mmol, 1 eq) en tolueno (200 mL) se añadió dicloruro de tiocarbonilo (24,58 g, 213,76 mmol, 16,39 mL, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 12 h y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5% EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto, 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (18,90 g, 82,47 mmol, 77,2% de rendimiento) que se obtuvo como un líquido amarillo. MS (ESI) m/z 230.1 [M+1]⁺.

[0382] 2-((3-etil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo. A una solución de 2-hidroxi-2-metilpropanenitrilo (18,64 g, 219,00 mmol, 20 mL, 4,69 eq) en 4-amino-2-etilfenol (6,400 g, 46,65 mmol, 1 eq) se añadió sulfato de magnesio (14,04 g, 116,62 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60° C. durante 12 h, después se vertió en EtOAc-agua (v/v=1/1, 100 mL) y se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL×5), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo 2-((3-etil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (12,00 g, crudo) como sólido marrón. MS (ESI) m/z 205.1 [M+1]⁺.

[0383] 5-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. Una solución de 2-((3-etil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (9,50 g, 46,51 mmol, 1 eq) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (8,53 g, 37,21 mmol, 0,8 eq) en DMF (100 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. A continuación, se añadió una solución 4,0 M de HCl/MeOH (100 mL, 2,15 eq). La mezcla resultante se agitó a 70° C. durante 12 h, después se concentró al vacío para eliminar el MeOH. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con

EtOAc (200 mL×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL×2), se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-30% EtOAc en éter de petróleo) para dar el producto, 5-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (13,30 g, 30,61 mmol, 65,8% de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 457.2 [M+Na]⁺.

[0384] 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se combinaron 5-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,800 g, 1,84 mmol), 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,887 g, 2,76 mmol), yoduro sódico (0,276 g, 1,84 mmol) y carbonato de cesio (0,900 g, 2,76 mmol). 887 g, 2,76 mmol, yoduro sódico (0,276 g, 1,84 mmol) y carbonato de cesio (0,900 g, 2,76 mmol) se combinaron en DMF (7,366 mL) y se calentaron a 60° C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (150 mL) y agua (50 mL). Tras la separación, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% EtOAc en hexanos). Las fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,45 g, 2,15 mmol, 117% de rendimiento) como aceite. MS (ESI) m/z 675.4 [M+1]⁺.

[0385] 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. El 2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,60 g, 16,8 mmol) y el ácido fosfórico, sal potásica (10,70 g, 50,4 mmol) se combinaron en THE (168 mL). A esta mezcla se añadió 1,2-dibromoetano (21,7 mL, 252 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 48 h, se filtró y se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite que se disolvió en un mínimo de DCM y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-70% EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían producto se combinaron y concentraron para obtener 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,93 g, 9,12 mmol, 54,3% de rendimiento) como un aceite que se secó al vacío durante la noche. MS (ESI) m/z 321.2, 323.2 [M+1, M+3]⁺.

[0386] Clorhidrato de 5-(3-(4-(2-(3,3-Dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. 4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1.456 g, 2,158 mmol) se disolvió en DCM (40 mL) y se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (10,8 mL, 43,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró hasta obtener un aceite a presión reducida, que se trituró en éter dietílico a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante, clorhidrato de 5-(3-(4-(2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,24 g, 2,02 mmol, 94,0% de rendimiento), se recogió por filtración y se secó en estufa de vacío durante 1,5 h. MS (ESI) m/z 575.2 [M+1]⁺.

[0387] 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo. El clorhidrato de 5-(3-(4-(2-(3,3-Dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1.24 g, 2,02 mmol) se disolvió en THE (15 mL) y se trató con DIEA (1,77 mL, 10,11 mmol) seguido de 2-bromoacetato de terc-butilo (0,314 mL, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 50° C. A esta mezcla se añadió yoduro sódico (0,303 g, 2,02 mmol, 1 eq), DMF (1 mL), y 0,75 equivalentes de DIEA y 2-bromoacetato de terc-butilo, y se reanudó el calentamiento a 50° C. toda la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para dar 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,32 g, 1,92 mmol, rendimiento del 95 %). 32 g, 1,92 mmol, 95,0% de rendimiento) como un aceite que se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 689.3 [M+1]⁺.

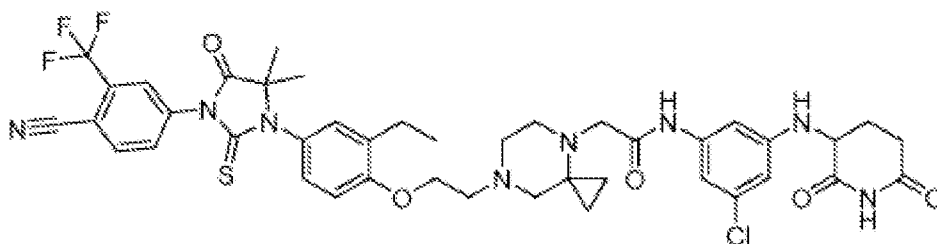
[0388] Ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acético trihidrocloruro. Una solución de 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1.32 g, 1,92 mmol) en DCM (10 mL) con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (15,6 mL, 62,3 mmol). Tras 6 h, se aumentó la temperatura a 45-50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida obteniéndose trihidrocloruro de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acético como sólido de color canela (1,37 g, 1,84 mmol, 96,0% de rendimiento). MS(ESI) m/z 633 [M+1]⁺.

[0389] Clorhidrato de 2-(4-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. El ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acético tri-cloruro (0,125 g, 0.168 mmol, 1 eq) se combinó con sal de trifluoroacetato de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,056 g, 0,17 mmol, 1 eq), HATU (0,070 g, 0,18 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,177 mL, 1,01 mmol, 6 eq), y DMF (0,842 mL, 0,2 M), y la reacción se agitó a 25° C. durante 1 h. La reacción se extinguió con agua y la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-

ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,073 g de 0,076 mmol, rendimiento del 45,1%). 063 g, 0,076 mmol, 45,1% de rendimiento). MS (ESI) m/z 834.4 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H), 9.25 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 8.82 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.04 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.01 (br s, 1H), 6.83 (br d, 1H, $J=8.3$ Hz), 6.45 (dd, 1H, $J=1.8, 8.0$ Hz), 4.42 (br s, 2H), 4.27 (br dd, 1H, $J=4.8, 11.4$ Hz), 3.3-3.5 (m, 6H), 3.2-3.3 (m, 4H), 2.6-2.8 (m, 5H), 2.10 (td, 1H, $J=4.1, 8.5$ Hz), 1.91 (dq, 1H, $J=4.8, 12.1$ Hz), 1.52 (s, 6H), 1.41 (br s, 3H), 1.35 (br s, 3H), 1.18 (t, 3H, $J=7.5$ Hz).

Ejemplo 8: Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(7-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)acetamida

[0390]



[0391] 2-Bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenzeno. A una solución de 2-bromo-4-nitrofenol (10 g, 45,9 mmol) en DMF (115 mL) se añadió carbonato de cesio (29,9 g, 92 mmol) seguido de 1,2-dibromoetano (39,5 mL, 460 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a 70° C. La reacción se diluyó con EtOAc (400 mL), agua (75 mL) y salmuera (75 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (3×100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto base (9,20 g, 28,3 mmol, 61,7% de rendimiento). MS (ESI) m/z 325.9 $[M+1]^+$.

[0392] 7-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenzeno (6,20 g, 19,08 mmol) en DMF (47,7 mL) se añadieron DIEA (6,66 mL, 38,2 mmol) y 4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo (4,86 g, 22,90 mmol), y la mezcla se agitó a 60° C. durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (400 mL), agua (75 mL) y salmuera (75 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (3×100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base que se utilizó sin purificación adicional (8,29 g, 18,18 mmol, 95,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 456.2 $[M+1]^+$.

[0393] 7-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo. 7-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo (8,71 g, 19,1 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (7,67 g, 57.3 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (3,12 g, 3,82 mmol) y carbonato de cesio (18,66 g, 57,3 mmol) se combinaron en una mezcla 4:1 de THF (100 mL) y agua (25 mL), y se calentaron durante 6 h a 70° C. bajo una atmósfera de nitrógeno y después se dejaron enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL). Se separaron las capas de disolvente y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice [EtOAc al 0-70% (conteniendo un 10% de una solución de amoníaco 7 N en MeOH) en hexanos] para obtener el compuesto base asumiendo el rendimiento teórico. MS (ESI) m/z 404.2 $[M+1]^+$.

[0394] 7-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo. Se purgó con nitrógeno una solución de 7-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo (7,92 g, 19,63 mmol) en MeOH (196 mL) y se trató con Pd/C al 10% humedecido (2,09 g, 1,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. Para alcanzar la conversión completa fueron necesarios un 10% más de paladio humedecido (2 g) y 12 h de agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 7-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo (6,52 g, 17,36 mmol, 88% de rendimiento). MS (ESI) m/z 376.2 $[M+1]^+$.

[0395] Clorhidrato de 4-(3-(4-(2-(4,7-Diazaspiro[2.5]octan-7-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. 7-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de *terc*-butilo (3,50 g, 7,91 mmol) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,80 g, 7,91 mmol) se combinaron en DMA (26,4 mL) y se mezclaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con MeOH (10 mL) y una solución acuosa 3 N de HCl (10 mL), y se agitó a 70° C. durante 6 h, después se diluyó con EtOAc (400 mL) y agua (50 mL), y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL). Se separaron las capas

de disolvente y se comprobó el pH de la capa acuosa para asegurar su basicidad. La capa orgánica se lavó con salmuera (2×75 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite. Este aceite se disolvió en DCM (30 mL) y se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (29,6 mL, 119 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a sequedad a presión reducida. El material se trituró con éter dietílico durante una noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto base (3,193 g, 5,25 mmol, 66,5% de rendimiento). MS (ESI) m/z 572.2 [M+1]⁺.

[0396] 5-Clorobenceno-1,3-diamina. 1,3-Dibromo-5-clorobenceno (30,00 g, 111 mmol, 1 eq), difenilmetaanimina (44,7 mL, 266 mmol, 2,4 eq), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (2,03 g, 2,22 mmol, 2 mol %), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (4,15 g, 6,66 mmol, 6 mol %) y t-butoxido sódico (27,7 g, 289 mmol, 2,6 eq) en tolueno (556 mL, 0,067 M) se calentaron a 80° C. durante 18 h. La reacción se extinguió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió en THE (444 mL, 0,049 molar), se trató con una solución acuosa 1,0 N de HCl (388 mL, 388 mmol, 3,5 eq), y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla 3:1 de EtOAc y hexano y la capa acuosa se lavó con una mezcla 3:1 de EtOAc y hexano. El pH de la capa acuosa se ajustó a 11 con una solución acuosa 1,0 N de NaOH y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 5-clorobenceno-1,3-diamina (13,48 g, 95 mmol, 85,0% de rendimiento) como sólido beige. MS (ESI) m/z 143.0 [M+1]⁺.

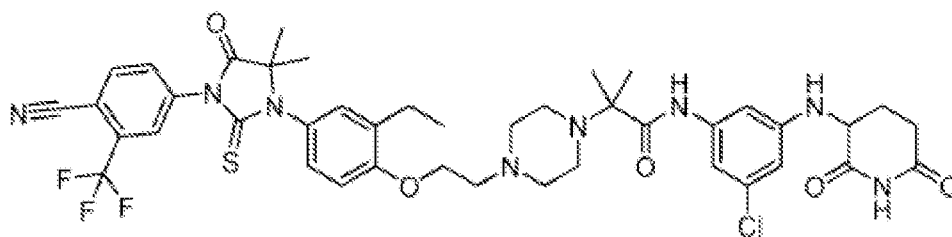
[0397] 3-((3-Amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona. Se combinaron 5-clorobenceno-1,3-diamina (13,48 g, 95 mmol, 1 eq), 3-bromopiperidina-2,6-diona (18,15 g, 95 mmol, 1 eq) y bicarbonato sódico (9,53 g, 113 mmol, 1,2 eq) en DMF (95 mL, 1 molar) y se calentaron a 50° C. durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos, seguido de 20% MeOH en EtOAc) para obtener 3-((3-amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (2,38 g, 9,37 mmol, 9,9% de rendimiento) como sólido azul verdoso. MS (ESI) m/z 254.0 [M+1]⁺.

[0398] 2-Cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. 3-((3-Amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (3,74 g, 14,74 mmol, 1 eq), ácido 2-cloroacético (1,06 mL, 17,69 mmol, 1,2 eq), HATU (8,41 g, 22,11 mmol, 1,5 eq), y DIEA (7,72 mL, 44,2 mmol, 3 eq) se combinaron en DMF (42,1 mL, 0,350 molar) y se agitaron a temperatura ambiente. Tras 10 min, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50-100% EtOAc en hexanos) para obtener un aceite verde, que se trituró en DCM y hexanos. Tras eliminar los disolventes a presión reducida y secar al vacío, se aisló la 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (3,25 g, 9,84 mmol, 66,7% de rendimiento) como sólido verde claro. MS (ESI) m/z 330.0 [M]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 6.92 (t, 1H, J=1.7 Hz), 6.82 (t, 1H, J=1.8 Hz), 6.47 (t, 1H, J=1.9 Hz), 6.32 (d, 1H, J=8.1 Hz), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.90 (dq, 1H, J=4.7, 12.4 Hz).

[0399] Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(7-(2-(4-(4-(ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)acetamida. Se añadió 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,285 g, 0,863 mmol, 1,5 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(3-(4-(2-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,350 g, 0,576 mmol, 1 eq), yoduro sódico (0,129 g, 0,863 mmol, 1,5 eq), DMF (4,80 mL, 0,12 molar) y DIEA (0,402 mL, 2,302 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 60 °C. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(7-(2-(4-(3-(4-(ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)acetamida (0,122 g, 0,141 mmol, rendimiento del 24,5%). MS (ESI) m/z 865.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.29 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.08 (dd, 1H, J=1.6, 8.2 Hz), 7.1-7.2 (m, 3H), 6.9-7.0 (m, 2H), 6.45 (t, 1H, J=1.8 Hz), 4.4-4.6 (m, 2H), 4.32 (dd, 1H, J=4.8, 11.7 Hz), 3.3-3.5 (m, 6H), 3.11 (br d, 1H, J=12.8 Hz), 2.92 (br d, 1H, J=12.1 Hz), 2.5-2.8 (m, 4H), 2.5-2.5 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.90 (dq, 1H, J=4.9, 12.3 Hz), 1.50 (s, 6H), 1.17 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.02 (br s, 1H), 0.87 (br s, 2H), 0.6-0.7 (m, 1H).

Ejemplo 9: Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-(ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida

[0400]



[0401] 4-(2-(4-((1-Metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato. Una mezcla de 4-(2-(2-bromo-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,00 mmol, 1 eq) (preparado como se describe en el presente documento), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,62 g, 4,00 mmol, 2 eq), fosfato potásico (2,12 g, 9,99 mmol, 5 eq), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,29 g, 0,40 mmol, 0,2 eq) en dioxano (1 mL) y agua (0,5 mL) se desgaseó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 120° C. durante 12 h en atmósfera de nitrógeno y después se concentró a presión reducida a 40° C. El residuo se vertió en agua helada (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL×2), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20%-33% EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-(4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 1,12 mmol, 55,9% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 448.1 [M+1]⁺.

[0402] 4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 1,120 mmol, 1 eq) en MeOH (10 mL) se añadió Pd-C (10%, 0,2 g) bajo nitrógeno. La suspensión se desgaseó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a 40° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para obtener 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,320 g, 0,712 mmol, 63,7% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 450.3 [M+1]⁺.

[0403] 4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,319 g, 0,71 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,486 g, 2,13 mmol, 3 eq) en EtOAc (2 mL) se añadió TEA (0,359 g, 3,55 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 80° C. durante 12 h y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (66,7% EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,315 g, 0,488 mmol, 68,8% de rendimiento) como sólido amarillo. MS (ESI) m/z 646.4 [M+1]⁺.

[0404] Clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazina-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,315 g, 0,488 mmol, 1 eq) en EtOAc (2 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 10 mL). La mezcla se agitó a 25° C. durante 30 min y, a continuación, se concentró a presión reducida. El material bruto se utilizó sin más purificación, obteniéndose clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazina-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,300 g, bruto) como sólido amarillo. MS (ESI) m/z 546.1 [M+1]⁺.

[0405] 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-il)-2-metilpropanoato de terc-butilo. Se añadió 2-bromo-2-metilpropanoato de terc-butilo (0,077 mL, 0,41 mmol, 12 eq) se añadió a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazina-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,34 mmol, 1 eq), THE (2,94 mL, 0,12 molar) y TEA (0,192 mL, 1,37 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a 85° C. Se añadieron a la reacción 4,8 eq adicionales de 2-bromo-2-metilpropanoato de terc-butilo, y la reacción se agitó a 85° C durante otros 4 días. La reacción se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-100% EtOAc en hexanos seguido de 0-5% MeOH en DCM) para dar 2-(4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-il)-2-metilpropanoato de terc-butilo (0,026 g de 0,038 mmol de rendimiento, 11% de rendimiento). 026 g, 0,038 mmol, 11,0% de rendimiento) como sólido beige contaminado con algún producto de hidantoína. MS (ESI) m/z 688.2 [M+1]⁺.

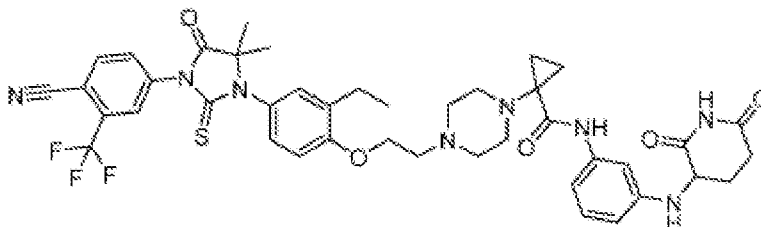
[0406] Ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-il)-2-metilpropanoico trihidrocloruro. Una suspensión de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-il)-2-metilpropanoato de terc-butilo (0,026 g, 0,038 mmol, 1 eq.) en DCM (0,170 mL, 0,226 M) se trató con una solución de HCl en dioxano (142 µL, 0,567 mmol, 15 eq), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se concentró para obtener trihidrocloruro de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-il)-2-metilpropanoico (0,028 g, 0,038 mmol, 100% de rendimiento) como sólido marrón. MS (ESI)

m/z 632.2 [M+1]⁺.

[0407] Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(4-(4-(ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida. Una mezcla de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico trihidrocloruro (0,028 g, 0,038 mmol, 1 eq) combinado con 3-((3-amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,011 g, 0,038 mmol, 1 eq), HATU (0,016 g, 0,042 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,040 mL, 0,23 mmol, 6 eq), y DMF (0,189 mL, 0,2 molar) se agitó a 25° C. durante 4 días. La reacción se extinguió con agua y la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El material se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida (0,002 g de 0,002 mmol, rendimiento del 5,2%). 002 g, 0,002 mmol, 5,2% de rendimiento). MS (ESI) m/z 867.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 8.39 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.29 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.07 (dd, 1H, J=1.8, 8.3 Hz), 7.1-7.2 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.35 (br dd, 1H, J=4.7, 11.7 Hz), 3.6-3.6 (m, 4H), 3.2-3.3 (m, 4H), 2.9-3.0 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.67 (q, 2H, J=7.5 Hz), 2.62 (td, 1H, J=4.0, 13.6 Hz), 2.07 (tt, 1H, J=3.9, 8.1 Hz), 1.90 (dq, 1H, J=4.0, 11.9 Hz), 1.50 (s, 6H), 1.2-1.2 (m, 6H), 1.17 (br t, 3H, J=7.5 Hz).

Ejemplo 10: Clorhidrato de 1-(4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxamida

[0408]



[0409] 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo. Se añadió clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (0,500 g, 3,02 mmol, 1 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina (0,886 g, 3,30 mmol, 1,09 eq), EtOH (6,66 mL, 0,453 molar) y DIEA (5,30 mL, 30,3 mmol, 10,05 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 78 °C y, a continuación, se concentró a presión reducida. El material bruto se particionó entre DCM y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-10% EtOAc en hexanos) para dar 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (0,409 g, 1,42 mmol, 47,0% de rendimiento) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 289.2 [M+1]⁺.

[0410] Clorhidrato de 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo. A una solución de 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (0,200 g, 0,694 mmol, 1 eq) en DCM anhidro (1,692 mL, 0,410 molar) enfriado a 0° C., se añadió lentamente carbonocloruro de 1-cloroetil (0,110 mL, 1,02 mmol, 1,465 eq) para mantener la temperatura por debajo de 0° C. La mezcla se agitó a 18° C. durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en EtOH (1,69 mL, 0,410 M). La solución resultante se agitó a 78° C. durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. A continuación, el residuo se agitó en una mezcla 5:1 de EtOH y MTBE, y el precipitado se recogió por filtración para dar clorhidrato de 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (0,107 g, 0,456 mmol, 65,7% de rendimiento) como sólido beige. MS (ESI) m/z 199.2 [M+1]⁺.

[0411] 2-((3-Bromo-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo. A una solución de 4-amino-2-bromofenol (5,00 g, 26,6 mmol) en DCM (177 mL) y acetona (89 mL) se añadió cianuro de trimetilsililo (4,66 mL, 37,2 mmol) y trifluorometilsulfonato de trimetilsililo (0,241 mL, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se concentró para eliminar el disolvente. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener 2-((3-bromo-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (4,56 g, 17,87 mmol, 67,2% de rendimiento) como sólido marrón. MS (ESI) m/z 256.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.55-9.66 (m, 1H), 7.05 (d, J=2.69 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 1.55 (s, 6H).

[0412] 4-(3-(3-Bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. 2-((3-Bromo-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (1,00 g, 3,92 mmol) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,894 g, 3,92 mmol) se combinaron en DMA (13,07 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron MeOH (5 mL) y una solución acuosa 3,0 N de HCl (5 mL) y la reacción se calentó a 70° C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc antes de que las capas orgánicas combinadas se secaran sobre sulfato de magnesio, se filtraran y se concentraran a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener 4-(3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,23 g, 2,423 mmol, 62,0% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 484,0 [M+1]⁺.

[0413] Acetato de 2-bromo-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenilo. Se agitó a temperatura ambiente una solución de 4-(3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,75 g, 1,55 mmol) en DCM (7,74 mL) tratada con DIEA (0,541 mL, 3,10 mmol) y cloruro de acetilo (0,132 mL, 1,86 mmol). Tras 12 h, la reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2×100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite incoloro que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-50% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto base (0,766 g, 1,455 mmol, 94% de rendimiento). MS (ESI) m/z 526.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).

[0414] Acetato de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenilo. A una mezcla de acetato de 2-bromo-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenilo (2 g, 3.80 mmol), [(2-diclorohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] metanosulfonato de paladio(II) (0.311 g, 0.380 mmol) y 2-(2-diclorohexilfosfenil)-N¹,N³,N³-tetrametilbenceno-1,3-diamina (0,166 g, 0,38 mmol) combinados en un matraz schlenk y purgado con argón, se añadió tolueno (15,20 mL). La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo durante 5 min, después se trató con una solución 0,5 M de bromuro de etilzinc(II) en THE (6,08 mL, 3,04 mmol, 0,8 equiv). Después de 30 min, se utilizó un equivalente 0,5 adicional de solución de bromuro de etilzinc(II) (3,80 mL, 1,90 mmol) a 0° C. durante 30 min, la reacción se extinguió con la adición de una solución acuosa 2,0 M de HCl (2,470 mL, 4,94 mmol) y la mezcla se diluyó con EtOAc (350 mL). La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-45% EtOAc en hexanos) para obtener acetato de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenilo (0,986 g, 2,07 mmol, 55,0% de rendimiento). MS(ESI) m/z 476 [M+1]⁺.

[0415] 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Se agitó a temperatura ambiente una suspensión de acetato de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenilo (0,876 g, 1,84 mmol) y carbonato potásico (0,255 g, 1,84 mmol) en MeOH (20 mL). Tras 40 min, la solución se diluyó con EtOAc (200 mL) y se particionó con agua (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto base (0,766 g, 1,76 mmol, 96,0% de rendimiento). MS(ESI) m/z 434 [M+1]⁺.

[0416] 4-(3-(4-(2-Bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Se disolvieron 1,2-dibromoetano (2,99 mL, 34,6 mmol, 20,0 eq), carbonato de cesio (1,97 g, 6,06 mmol, 3,5 eq) y 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,750 g, 1,73 mmol, 1 eq) en DMF (20,36 mL, 0,085 M) en un matraz precalentado. 750 g, 1,73 mmol, 1 eq) se disolvieron en DMF (20,36 mL, 0,085 M) en un matraz precalentado, y la reacción se agitó a 60° C. durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se extinguió con agua y la mezcla se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexano). Las fracciones se concentraron hasta un residuo que se trituró con DCM y hexano para obtener 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,296 g, 0,548 mmol, 31,7% de rendimiento) como sólido beige. MS (ESI) m/z 540.0 [M]⁺.

[0417] 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo. A una solución de clorhidrato de 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (0,107 g, 0,456 mmol, 1 eq) en DMF (4,56 mL, 0.1 molar) se añadió 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,296 g, 0,547 mmol, 1,2 eq) y DIEA (0,279 mL, 1,596 mmol, 3,5 eq). El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 60° C con agitación durante 18 h. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% MeOH en DCM) para dar 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (0.090 g, 0,137 mmol, 30,0% de rendimiento) como aceite naranja. MS (ESI) m/z 658.2 [M+1]⁺.

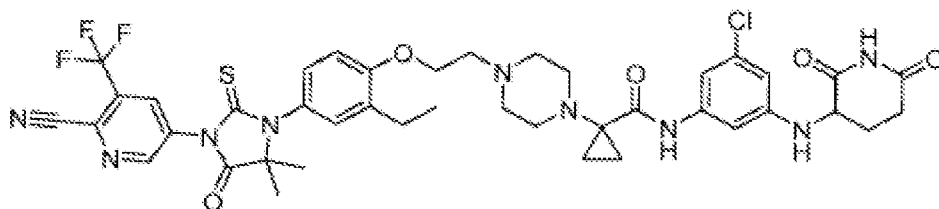
[0418] (S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperidin-1-il)ácido propanoico tetrahidrocloruro. Al 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (0,090 g, 0,137 mmol) se añadió lentamente a 0 °C una solución acuosa 6 M de HCl (1,140 mL, 6,84 mmol). 0,90 g, 0,137 mmol) se añadió lentamente una solución acuosa 6 M de HCl (1,140 mL, 6,84 mmol) a 0° C. La reacción se calentó gradualmente hasta 100° C. y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener ácido 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico, tetrahidrocloruro (0,108 g, 0,139 mmol, 102% de rendimiento) como sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 630.2 [M+1]⁺.

[0419] 1-(4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxamida clorhidrato. El ácido 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-

il)ciclopropanocarboxílico tetrahidrocloreuro (0,108 g, 0,139 mmol, 1 eq) se combinó con sal de trifluoroacetato de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,046 g, 0,139 mmol, 1 eq), HATU (0,058 g, 0,153 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,170 mL, 0,975 mmol, 7 eq) en DMF (0,696 mL, 0,2 molar), y la reacción se agitó a 25° C durante 15 min. La reacción se extinguió con agua y la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El material bruto se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 1-(4-(2-(4-(4-(ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxamida (0,027 g de 0,032 mmol, rendimiento del 22,7%). 027 g, 0,032 mmol, 22,7% de rendimiento). MS (ESI) m/z 831.6 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.78 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.29 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.07 (dd, 1H, J=1.7, 8.3 Hz), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.02 (t, 1H, J=8.0 Hz), 6.79 (dd, 1H, J=1.0, 8.1 Hz), 6.43 (dd, 1H, J=1.7, 8.1 Hz), 4.49 (t, 2H, J=4.4 Hz), 4.30 (dd, 1H, J=4.8, 11.3 Hz), 3.58 (br s, 2H), 3.44 (t, 4H, J=10.6 Hz), 2.97 (br d, 2H, J=12.2 Hz), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.66 (q, 2H, J=7.4 Hz), 2.59 (td, 1H, J=4.3, 17.2 Hz), 2.1-2.1 (m, 1H), 1.89 (dq, 1H, J=4.5, 12.2 Hz), 1.50 (s, 6H), 1.17 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.0-1.1 (m, 2H).

Ejemplo 11: Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-1-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropano-1-carboxamida

[0420]



[0421] 5-(3-(4-(2-Bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. 1,2-Dibromoetano (2,39 mL, 27,6 mmol, 20 eq), carbonato de cesio (1,57 g, 4,83 mmol, 3,5 eq) y 5-[3-(3-etil-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo (0,600 g, 1,38 mmol, 1 eq) se disolvieron en DMF (16,2 mL, 0,085 molar) en un matraz precalentado. 600 g, 1,38 mmol, 1 eq se disolvieron en DMF (16,2 mL, 0,085 molar) en un matraz precalentado, y la reacción se agitó a 60° C. durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se extinguió con agua y se diluyó con EtOAc, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos). Las fracciones se concentraron y el residuo se trituró en DCM y hexanos para obtener 5-[3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etil-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo (0,324 g, 0,60 mmol, 43,3% de rendimiento) como sólido rosa pálido. MS (ESI) m/z 539.8 [M]⁺.

[0422] 1-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo. A una solución de clorhidrato de 1-piperazin-1-ilciclopropanocarboxilato de etilo (0,181 g, 0,69 mmol, 1,15 eq) en DMF (6,00 mL, 0,100 molar) se añadió 5-[3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etil-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo (0,324 g, 0,60 mmol, 1 eq) y DIEA (0,36 mL, 2,09 mmol, 3,5 eq). La reacción se selló y se calentó a 60° C. con agitación durante 18 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar 1-[4-[2-[4-[3-(6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il)-2-etil-fenoxi]etil]piperazin-1-il]ciclopropanocarboxilato de etilo (0,036 g de 0,05 mmol, rendimiento del 9,1%) como semisólido amarillo claro. 036 g, 0,05 mmol, 9,1% de rendimiento) como semisólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 496.0 [M+1]⁺.

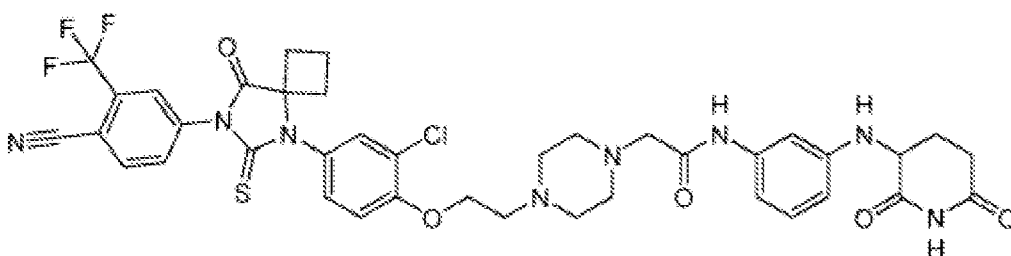
[0423] Trihidrocloreuro del ácido 1-(4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropano-1-carboxílico. Al 1-[4-[2-[4-[3-(6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-fenoxi]etil]piperazin-1-il]ciclopropanocarboxilato de etilo (0,036 g, 0,05 mmol, 1 eq) se le añadió lentamente una solución acuosa de HCl 6,0 N (0,46 mL, 2,73 mmol, 50 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 100 °C y se agitó durante 18 horas. Luego se concentró para obtener trihidrocloreuro de ácido 1-[4-[2-[4-[3-(6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-fenoxi]etil]piperazin-1-il]ciclopropanocarboxílico (0,040 g, 0,05 mmol, rendimiento del 99,9%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 629.8 [M+1]⁺.

[0424] Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-1-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropano-1-carboxamida. El ácido 1-[4-[2-[4-[3-(6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il)-2-etil-fenoxi]etil]piperazin-1-il]ciclopropanocarboxílico trihidrocloreuro (0,040 g, 0,050 mmol, 1 eq.) se combinó con 3-(3-amino-5-cloro-anilino)piperidina-2,6-diona (13,8 mg, 0,050 mmol, 1 eq.), 050 mmol, 1 eq.) se combinó con 3-(3-amino-5-cloro-anilino)piperidina-2,6-diona (13,8 mg, 0,050 mmol, 1 eq), HATU (22,8 mg, 0,060 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,05 mL, 0,270

mmol, 5 eq) y DMF (0,273 mL, 0,200 M), y la reacción se agitó a 25° C. durante 18 h. La reacción se extinguió con agua y se diluyó con EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron por métodos estándar para obtener N-[3-cloro-5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-[4-[2-[4-[3-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-etil-fenoxi]etil]ciclopropanocarboxamida-5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-etil-fenoxi]etil]piperazin-1-il]ciclopropanocarboxamida clorhidrato (0,005 g, 5,8^{×10}-2 mmol, 10,6% de rendimiento). MS (ESI) m/z 866.7 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.81 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.45 (br s, 1H), 9.22 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.76 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.57 (t, 1H, J=1.8 Hz), 6.36 (br s, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 4.34 (br dd, 1H, J=4.8, 11.9 Hz), 3.69 (br d, 2H, J=10.8 Hz), 3.58 (br dd, 2H, J=4.4, 7.7 Hz), 3.22 (q, 2H, J=9.8 Hz), 2.5-2.8 (m, 7H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 6H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.18 (t, 3H, J=7.5 Hz).

Ejemplo 12: Clorhidrato de 2-(4-(2-(2-cloro-4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0425]



[0426] 3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)carbamato A una solución de 3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (10,00 g, 48,02 mmol, 1 eq) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (9,22 g, 48,02 mmol, 1 eq) en DMF (100 mL) se añadió bicarbonato sódico (4,03 g, 48,02 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50° C. durante 10 h y después se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (25%-55% acetonitrilo en agua+0,225% ácido fórmico, 30 min) para dar el 3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (6,04 g, 18,91 mmol, 39,4% de rendimiento) como sólido verde. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.76 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 6.92 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H).

[0427] 3-((3-Aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona. A una solución de 3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)carbamato de terc-butilo (6,04 g, 18,91 mmol, 1 eq) en DCM (50 mL) se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (28,37 mL, 6 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20° C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El clorhidrato de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (4,50 g, 17,60 mmol, 93,1% de rendimiento) se aisló como un sólido verde claro y se utilizó en el siguiente paso sin purificación. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.81 (s, 1H), 10.12 (s, 3H), 7.16 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 6.55-6.53 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H).

[0428] 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)acético (1,05 g, 4,30 mmol, 1,1 eq), HATU (1,78 g, 4,69 mmol, 1,2 eq) y DIEA (1,26 g, 9,78 mmol, 2,5 eq) en DMF (10 mL) se añadió clorhidrato de 3-(3-aminoanilino)piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,91 mmol, 1 eq). 5 eq) en DMF (10 mL) se añadió clorhidrato de 3-(3-aminoanilino)piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,91 mmol, 1 eq) a 0° C. La mezcla se agitó a 15° C. durante 10 h. A la mezcla se añadió agua (60 mL) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (40 mL×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL×5), se secaron, se filtraron y se concentraron para dar 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,37 g, 3,08 mmol, 78,6% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.84 (br, 1H), 7.01 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.92 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.63-3.33 (m, 10H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

[0429] N-(3-((2,6-Dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(piperazin-1-il)acetamida. A una solución de 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,35 g, 3,03 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (3,79 mL, 5 eq). La reacción se agitó a 15° C durante 12 h. A la suspensión se le añadió EtOAc (20 mL) y la suspensión resultante se filtró. La torta filtrada se lavó con EtOAc (20 mL) y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(piperazin-1-il)acetamida (1,26 g, crudo) como sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.82 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 10.01 (br, 1H), 7.05 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.29-4.26 (m, 3H), 3.73-3.57 (m, 4H), 3.44-3.35 (m, 4H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H).

[0430] 1-((3-cloro-4-hidroxifenil)amino)ciclobutanocarbonitrilo. Se añadió gota a gota trimetilsililformonitrilo (0,249 g,

2,51 mmol, 1,20 eq) a una mezcla de 4-amino-2-clorofenol (0,300 g, 2,09 mmol, 1 eq) y ciclobutanona (0,293 g, 4,18 mmol, 2 eq) en DCM (3 mL). La mezcla se agitó a 25° C. durante 10 h. Al final de la adición gota a gota de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0,5 mL), la mezcla se concentró hasta un residuo que se purificó por cromatografía en columna (0-50% EtOAc en éter de petróleo) para producir 1-((3-cloro-4-hidroxifenil)amino)ciclobutanocarbonitrilo (0,320 g, 1,44 mmol, 68,8% de rendimiento) como sólido rojo. MS (ESI) m/z 223.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.34 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.47-6.40 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.29 (br d, J=10.5 Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H).

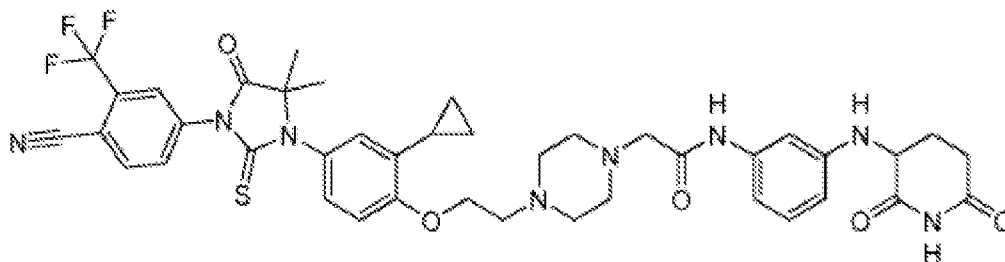
[0431] 4-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Se añadió dicloruro de tiocarbonilo (0,108 g, 0,943 mmol, 1 eq) gota a gota a una mezcla de 1-((3-cloro-4-hidroxifenil)amino)ciclobutanocarbonitrilo (0,210 g, 0,943 mmol, 1 eq) y 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,176 g, 0,943 mmol, 1 eq) en DMA (3 mL). La mezcla se agitó a 60° C. durante 12 h, después se diluyó con MeOH (0,6 mL) y una solución acuosa de HCl (2M, 0,4 mL), y se agitó a 15° C. durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (10 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL×2), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto bruto. El material se purificó mediante TLC preparativa seguida de cromatografía flash en gel de sílice (0-50% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,208 g, 0,460 mmol, 48,8% de rendimiento) como sólido marrón. MS (ESI) m/z 451.9 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.76 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.09-7.97 (m, 1H), 7.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H).

[0432] 4-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-clorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una mezcla de 4-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,44 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (7 mL) se añadió carbonato potásico (0,245 g, 1,77 mmol, 4 eq) y 1,2-dibromoetano (0,416 g, 2,21 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 80° C. durante 12 h, después se concentró y se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL×2), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto bruto. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-clorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,170 g, 0,285 mmol, 64,4% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 558.1 [M+1, M+2]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01-7.95 (m, 2H), 7.84 (dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.75 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H).

[0433] Clorhidrato de 2-(4-(2-(2-cloro-4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una solución de 4-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-clorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,161 g, 0,288 mmol, 11 eq) y clorhidrato de N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(piperazin-1-il)acetamida (0,100 g, 0,262 mmol, 1,00 eq) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (0,169 g, 1,310 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 60° C. durante 12 h, después se trató con yoduro potásico (0,087 g, 0,524 mmol, 2 eq) y se agitó a 80° C. durante 8 h. El material se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-(4-(2-(2-cloro-4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,046 g, 0,052 mmol, 20,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 823.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.46-10.03 (m, 1H), 8.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.10-7.97 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.50-6.38 (m, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 3.93 (br s, 13H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.62 (br s, 2H), 2.43 (br d, J=10.3 Hz, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H).

Ejemplo 13: Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0434]



[0435] 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc-butilo*. A una mezcla de 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de *terc-butilo* (5,71 g, 22,94 mmol, 1 eq) y 2-bromo-4-nitrofenol (5,00 g, 22,94 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (50 mL) se añadió carbonato potásico (15,85 g, 114,68 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 60° C. durante

2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (30 mL) y agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 mL×1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL×3) y salmuera (10 mL×1), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (8,22 g, 19,10 mmol, 83,3% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo y se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 432.0 [M+3]⁺.

[0436] 4-(2-(4-amino-2-bromofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Al 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6,00 g, 13,94 mmol, 1 eq) en MeOH (60 mL) se añadió cinc (4,56 g, 69,72 mmol, 5 eq) y cloruro de amonio (14,92 g, 278,88 mmol, 20 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 48 h, después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (5%-35% acetonitrilo+0,225% ácido fórmico en agua). Las fracciones recogidas se concentraron para eliminar la mayor parte del acetonitrilo, y se trataron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para ajustar el pH a 7. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL×3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL×1), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo 4-(2-(4-amino-2-bromofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,02 g, 7,55 mmol, 54,2% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 400.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.90 (br s, 2H), 3.97 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.29 (br s, 4H), 2.67 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.47-2.41 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

[0437] 4-(2-(2-bromo-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Al 4-(2-(4-amino-2-bromofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,90 g, 4,13 mmol, 1 eq) en DIEA (15 mL) se añadió 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (2,24 g, 12,39 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 120° C. durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL×2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL×1), se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30-60% EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo 4-(2-(2-bromo-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,90 g, 3,80 mmol, 92,0% de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 6.36 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.99 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (br s, 4H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 15H).

[0438] 4-(2-(2-ciclopropil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 4-(2-(2-bromo-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, 0,599 mmol, 1 eq) y 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,201 g, 1,200 mmol, 2 eq) en dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió fosfato potásico (0,636 g, 3,000 mmol, 5 eq) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,088 g, 0,120 mmol, 0,2 eq) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 120° C. durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (50% EtOAc en éter de petróleo) seguida de HPLC de fase inversa semipreparativa (10%-40% acetonitrilo+0,225% ácido fórmico en agua, 10 min). A continuación, las fracciones recogidas se concentraron para eliminar la mayor parte del acetonitrilo y se liofilizaron. El 4-(2-(2-ciclopropil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,108 g, 0,234 mmol, 39,0% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 462.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (s, 1H), 6.68 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J=2.8, 8.6 Hz, 1H), 5.95 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 3.96 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.38 (br s, 4H), 2.69 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.47-2.40 (m, 4H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 15H), 0.90-0.75 (m, 1H), 0.79 (s, 1H), 0.50-0.36 (m, 1H), 0.50 (s, 1H).

[0439] 4-(2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 4-(2-(2-ciclopropil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,108 g, 0,234 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,160 g, 0,702 mmol, 3 eq) en EtOAc (1 mL) se añadió TEA (0,118 g, 1,170 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 80° C. durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (66,7% EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,090 g, 0,137 mmol, rendimiento del 58,5%) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 658.1 [M+1]⁺.

[0440] Clorhidrato de 4-(3-(3-ciclopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,09 g, 0,1374 mmol, 1 eq) en EtOAc (2 mL) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla se agitó a 25° C. durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El clorhidrato de 4-(3-(3-ciclopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,10 g, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 558.1 [M+1]⁺.

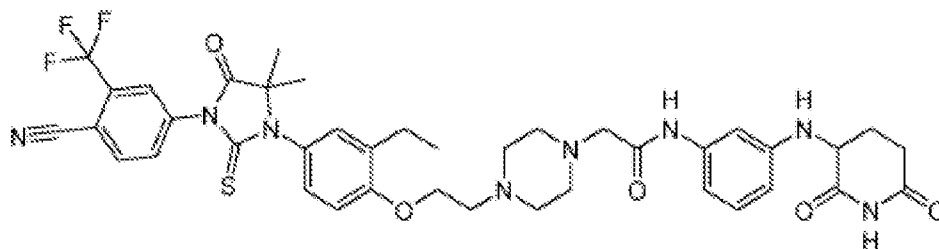
[0441] 2-Cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de ácido 2-cloroacético (1,39 g, 14,66 mmol, 1,1 eq), HATU (5,57 g, 14,66 mmol, 1,1 eq) y DMF (40 mL), agitada a 15° C durante 2 h, se añadió hidrobromuro de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (4,00 g, 13,33 mmol, 1 eq) y DIEA (5,17 g, 39,98 mmol, 6,96 mL, 3 eq). La mezcla se agitó a 15° C durante 1 h, se diluyó con salmuera (150 mL) y EtOAc (150 mL), y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL×2). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se

purificó por HPLC semipreparativa de fase inversa (10-40% acetonitrilo en agua+0,05% HCl, 26 min) para dar 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (2,60 g, 8,79 mmol, 66,0% de rendimiento) como sólido gris. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.81 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.59 (dt, J=17.6, 4.0 Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.91 (qd, J=12.4, 4.8 Hz, 1H).

[0442] Clorhidrato de 2-(4-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de clorhidrato de 4-(3-(3-ciclopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,100 g, 0.168 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,060 g, 0,202 mmol, 1,2 eq) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (0,109 g, 0,842 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 50° C. durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,07 g de 0,095 mmol, rendimiento del 56,5%). 079 g, 0,095 mmol, 56,5% de rendimiento). MS (ESI) m/z 817.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (br s, 2H), 6.46 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.25 (br dd, J=4.8, 11.2 Hz, 1H), 4.09 (br s, 4H), 3.83 (br s, 8H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.10 (td, J=4.4, 8.5 Hz, 1H), 1.91 (dq, J=4.8, 12.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.00-0.88 (m, 2H), 0.66-0.54 (m, 2H).

Ejemplo 14: Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

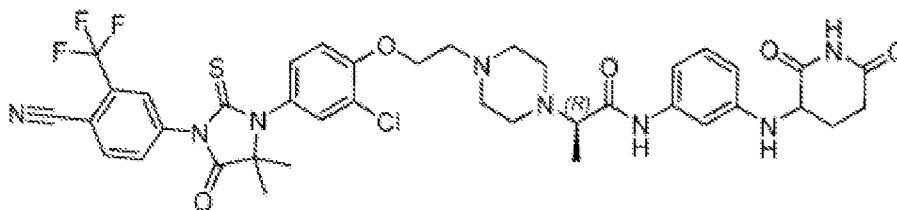
[0443]



[0444] Clorhidrato de 2-(4-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,150 g, 0.258 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,091 g, 0,309 mmol, 1,2 eq) en DMF (2 mL), (preparado como se describe aquí), se añadió DIEA (0,167 g, 1,29 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 50° C. durante 10 h y luego se filtró. El filtrado se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(4-(ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,106 g de 0,131 mmol, rendimiento del 50,8%). 106 g, 0,131 mmol, rendimiento del 50,8%). MS (ESI) m/z 805.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.48 (br s, 1H), 8.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.47 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.26 (br dd, J=4.8, 11.4 Hz, 1H), 4.16 (br s, 4H), 3.70 (br s, 8H), 2.80-2.66 (m, 3H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.10 (td, J=4.0, 8.8 Hz, 1H), 1.91 (dq, J=4.0, 12.0 Hz, 1H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.50 (s, 5H), 1.17 (t, J=7.6 Hz, 3H).

Ejemplo 15: Clorhidrato de (2R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)propanamida

[0445]



[0446] 2-(3-Cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanenitrilo. A una solución de 4-amino-2-cloro-fenol (45 g, 0,31 mol) en DCM (450 mL) y acetona (225 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (3,48 g, 16 mmol) y trimetilsililformonitrilo (43,5 g, 440 mmol) a 10° C. Tras la adición, la reacción se agitó a 25° C. durante 16 h, después se

concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo y EtOAc, 15:1-7:1) para obtener 2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanenitrilo (41,5 g, 62,8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.52 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 1.54 (s, 6H).

[0447] 4-[3-(3-Cloro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanenitrilo (14,6 g, 69 mmol) en DMA (150 mL) se añadió 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (19,0 g, 83 mmol) a 20° C. Tras agitar a 20° C. durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (150 mL) y HCl acuoso (2 M, 150).0 g, 83 mmol) a 20° C., y se agitó a 70° C. durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 10° C. y se filtró. La torta filtrada se lavó con agua (200 mL) y se secó para obtener 4-[3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (20,0 g, 65,6% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.72 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 1.49 (s, 6H).

[0448] 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. El 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,424 g, 1,705 mmol, 1,5 eq) se disolvió en DMF (8,42 mL, 0,135 molar). Se añadieron carbonato de cesio (0,556 g, 1,705 mmol, 1,5 eq) y 4-(3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,500 g, 1,137 mmol, 1 eq) y la reacción se calentó a 60° C durante 18 h. La reacción se extinguió con agua, se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% MeOH en DCM), y las fracciones puras se combinaron y concentraron para obtener 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,792 g, 1,075 mmol, rendimiento del 95%) como aceite amarillo. 792 g, 1,075 mmol, 95,0% de rendimiento) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 652.2 [M]⁺.

[0449] Clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,701 g, 1,075 mmol, 1 eq) se suspendió en DCM (4,75 mL, 0,226 M), y se trató con una solución de HCl en dioxano (4,03 mL, 16,13 mmol, 15 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró para obtener clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,633 g, 1,076 mmol, 100% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 552.2 [M]⁺.

[0450] 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato de (R)-metilo. Se añadió 2-cloropropanoato de (S)-metilo (0,044 mL, 0,408 mmol, 1,2 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,340 mmol, 1 eq, THE (2,90 mL, 0,117 M) y TEA (0,189 mL, 1,359 mmol, 4 eq). 200 g, 0,340 mmol, 1 eq), THE (2,90 mL, 0,117 M) y TEA (0,189 mL, 1,359 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 60 h a 80° C. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-40% EtOAc/hexanos) para dar 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato de (R)-metilo (0,105 g, 0,165 mmol, 48,4% de rendimiento) como sólido amarillo. MS (ESI) m/z 638.2 [M]⁺.

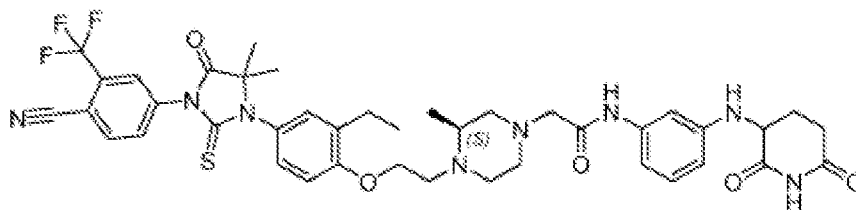
[0451] Ácido (R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico. El 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato de (R)-metilo (0,105 g, 0,165 mmol, 1 eq) se suspendió en una mezcla 3:1 de THF (1,592 mL) y agua (0,531 mL) (0,078 molar), se trató con hidróxido de litio (0,041 g, 1,715 mmol, 10,42 eq), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, y el pH se ajustó a ~3 con una solución acuosa 6 M de HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para obtener ácido (R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico (0,120 g, 0,133 mmol, 81,0% de rendimiento) como sólido beige. MS (ESI) m/z 624.2 [M]⁺.

[0452] Clorhidrato de (2R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)propanamida. El ácido (R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico (0,103 g, 0,165 mmol, 1 eq) se combinó con sal de trifluoroacetato de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,055 g, 0,165 mmol, 1 eq), HATU (0,069 g, 0,182 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,115 mL, 0,660 mmol, 4 eq) y DMF (0,825 mL, 0,2 molar). La mezcla de reacción se agitó a 25° C durante 2 h, se extinguió con agua y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de (2R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)propanamida (0,041 g, 0,049 mmol, 29,9% de rendimiento). MS (ESI) m/z 825.2 [M]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.31 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.71 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.59, 8.31 Hz, 1H), 7.55 (t, J=1.16 Hz, 1H), 7.37 (d, J=0.98 Hz, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 6.84 (br d, J=7.95 Hz, 1H), 6.43 (dd, J=1.28, 8.13 Hz, 1H), 4.51 (br s, 2H), 4.26 (br dd, J=4.71, 11.55 Hz, 1H), 3.40 (br s, 4H), 3.14-3.34 (m, 8H), 2.74 (br ddd, J=5.62, 11.98, 17.85 Hz, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.08-2.13

(m, 1H), 1.90 (br dq, J=4.65, 12.19 Hz, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.35 (br s, 3H).

Ejemplo 16: 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0453]



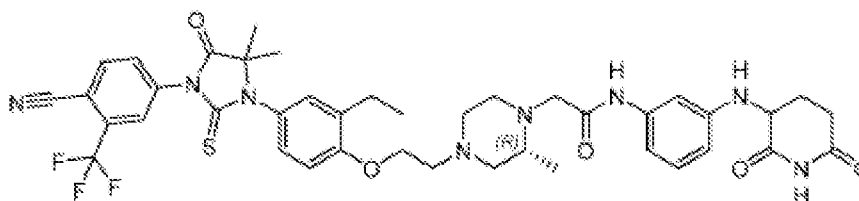
[0454] (S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se combinaron 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,09 g, 0,167 mmol) (preparado como se describe aquí), 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,040 g, 0,200 mmol) y DIEA (0,073 mL, 0,416 mmol) en DMF (1,25 mL). 040 g, 0,200 mmol) y DIEA (0,073 mL, 0,416 mmol) se combinaron en DMF (1,25 mL) y la mezcla se calentó a 70° C. en un recipiente sellado. Tras 16 h, la solución se concentró a presión reducida para obtener un residuo anaranjado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-90% EtOAc en hexanos) para obtener (S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,084 g, 0,127 mmol, 69,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 660 [M+1]⁺.

[0455] Dihidrocloruro de (S)-4-(3-(3-etil-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. El 4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (0,084 g, 0,13 mmol) se disolvió en DCM (0,5 mL). A la solución se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,637 mL, 2,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en un vial sellado. Tras 45 min, la solución se concentró a presión reducida para obtener dihidrocloruro de (S)-4-(3-(3-etil-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como sólido blanco (0,085 g, 0,13 mmol, rendimiento del 106%). MS (ESI) m/z 560 [M+1]⁺.

[0456] 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de (S)-4-(3-(3-etil-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo dihidrocloruro (0,086 g, 0,136 mmol) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,040 g, 0,136 mmol) en DMF (0,340 mL) se añadió DIEA (0,071 mL, 0,408 mmol). La solución de reacción se calentó a 45° C. Después de 3 h, la solución se diluyó con DMSO y se purificó por métodos estándar para obtener el compuesto base (0,073 g, 0,076 mmol, 56,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 819.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.77 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.19 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 6.96-7.03 (m, 2H), 6.80 (br d, J=7.95 Hz, 1H), 6.36-6.42 (m, 1H), 5.88 (d, J=7.82 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.12 (br t, J=5.14 Hz, 2H), 3.33 (br dd, J=2.45, 1.59 Hz, 4H), 3.00-3.22 (m, 4H), 2.92 (br d, J=11.62 Hz, 1H), 2.53-2.78 (m, 10H), 2.25-2.46 (m, 1H), 1.99-2.14 (m, 2H), 1.89 (td, J=12.07, 7.64 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.24 (br s, 2H), 1.16 (t, J=7.46 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.11 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.60 Hz, 1H), 0.80-0.90 (m, 2H).

Ejemplo 17: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0457]



[0458] 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. A una solución de 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenzoceno (9,00 g, 27,70 mmol, 1 eq) (preparada como se describe aquí), y 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (5,55 g, 27,70 mmol, 1 eq) en DMF (70 mL) se añadió DIEA (7,16 g, 55,39 mmol, 2 eq). La reacción se agitó a 60° C. durante 12 h, después se diluyó con agua (300 mL) y EtOAc (200 mL), y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

salmuera (100 mL×4), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30% EtOAc en éter de petróleo) para dar 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (10,97 g, 24,69 mmol, 89,1% de rendimiento) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 3H), 3.82 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.08 (td, J=12.4, 3.2 Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 3H), 2.75 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.39 (dd, J=10.8, 3.6 Hz, 1H), 2.20 (td, J=12.0, 3.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0459] 2-metil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Una mezcla de 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (10,96 g, 24,67 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (7,60 g, 49,33 mmol, 2 eq), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II) (0,90 g, 1,23 mmol, 0,05 eq), fosfato potásico (15,71 g, 74,00 mmol, 3 eq), dioxano (100 mL) y agua (50 mL) se agitó a 90° C. bajo nitrógeno durante 12 h. A la mezcla se añadió salmuera (100 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-20% EtOAc en éter de petróleo) para dar 2-metil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (9,62 g, 24,57 mmol, 99,6% de rendimiento) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 5.91 (dd, J=17.6, 0.8 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=11.2, 0.8 Hz, 1H), 4.23-4.20 (m, 3H), 3.82 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.09 (td, J=12.8, 3.6 Hz, 1H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.69 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.35 (dd, J=11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.16 (td, J=11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H).

[0460] 4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Una mezcla de 2-metil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (11,60 g, 29,63 mmol, 1 eq), paladio sobre carbón activado (1,00 g, 10% de pureza,) y MeOH (120 mL) se agitó a 30° C. bajo hidrógeno (50 psi) durante 12 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto (R)-terc-butil 4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (10,75 g, 29,57 mmol, 99,8% de rendimiento) se aisló como un aceite marrón y se utilizó para el paso siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 4.01 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.10 (td, J=12.8, 3.2 Hz, 1H), 2.87 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 3H), 2.57 (q, J=7.6 Hz, 1H), 2.31 (dd, J=11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.12 (td, J=12.0, 3.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (t, J=7.6 Hz, 1H).

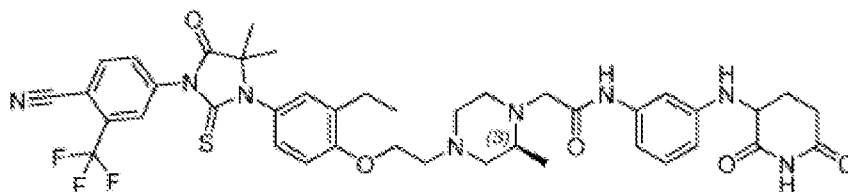
[0461] 4-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Una mezcla de 4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (5,00 g, 13,76 mmol, 1 eq), sulfato de magnesio (4,140 g, 34,39 mmol, 2,5 eq) y 2-hidroxi-2-metilpropanenitrilo (13,98 g, 164,27 mmol, 15,00 mL, 11,94 eq) se agitó a 60° C. durante 12 h. A la mezcla se añadieron agua (60 mL) y EtOAc (40 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL×4), se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto bruto (R)-tert-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (5,92 g, crudo) aislado como un aceite amarillo, se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 431.3 [M+1]⁺.

[0462] (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Una mezcla de (R)-terc-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (5,92 g, 13,75 mmol, 1 eq), 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,14 g, 13,75 mmol, 1 eq) y DMF (50 mL) se agitó a 20° C. durante 1 h. A la mezcla se añadió una solución de HCl en MeOH (4 M, 17,19 mL, 5 eq) y la reacción se agitó a 80° C. durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. La solución restante se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (10-45% de acetonitrilo en agua+0,05% de HCl, 29 min). Las fracciones recogidas se concentraron para eliminar la mayor parte de los volátiles orgánicos. A la solución acuosa se le añadió bicarbonato sódico para ajustar el pH a 8. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron para dar (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,71 g, 6,560 mmol, 47,7% de rendimiento) como sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 560.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99-7.96 (m, 2H), 7.85 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.16 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.87 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.68 (q, J=7.6 Hz, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.96 (t, J=10.8 Hz, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0463] Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. Una mezcla de (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,50 g, 6,25 mmol, 1 eq), 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (2,07 g, 7,00 mmol, 1,12 eq), DIEA (2,02 g, 15,63 mmol, 2,72 mL, 2,5 eq) y DMF (15 mL) se agitó a 60° C. durante 8 h. La solución se filtró y el filtrado se purificó por métodos estándar para dar clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (2,61 g, 3,5 mmol, 48,5% de rendimiento). 61 g, 3,03 mmol, 48,5% de rendimiento). MS (ESI) m/z 819.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.78 (s, 1H), 10.37 (br, 1H), 8.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.50 (br, 2H), 4.27 (dd, J=11.2, 5.6 Hz, 1H), 4.14-3.84 (m, 5H), 3.49-3.20 (m, 6H), 2.75-2.57 (m, 4H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.90 (qd, J=12.4, 4.8 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.32 (br, 3H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 18 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0464]



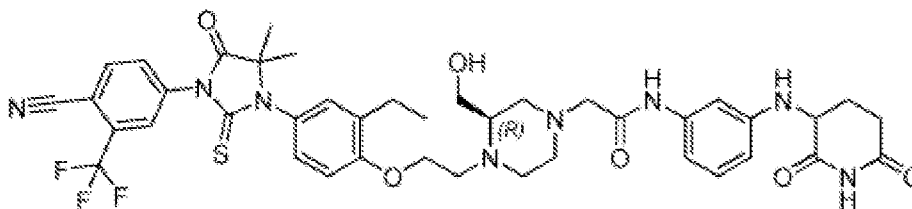
[0465] (S)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se combinaron 4-(3-(4-(2-bromoeto)3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,100 g, 0,185 mmol), 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,044 g, 0,222 mmol) y DIEA (0,081 mL, 0,463 mmol) en DMF (1,5 mL). 0,044 g, 0,222 mmol) y DIEA (0,081 mL, 0,463 mmol) se combinaron en DMF (1,5 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C en un vial de centelleo con tapón de rosca. Tras 16 h, la solución se concentró a presión reducida para obtener un residuo anaranjado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto base (0,087 g, 0,132 mmol, 71% de rendimiento). MS (ESI) m/z 660 [M+1]⁺.

[0466] Dihidrocloruro de (S)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-etilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. El 4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (0,087 g, 0,132 mmol) se disolvió en DCM (0,5 mL). A la solución se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,659 mL, 2,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en un vial de centelleo con tapón de rosca. Tras 45 min, la solución se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base (0,085 g, 0,134 mmol, 102% de rendimiento). MS (ESI) m/z 560 [M+1]⁺.

[0467] 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A un vial de 1 gramo que contenía (S)-4-(3-(3-metil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo dihidrocloruro (0,085 g, 0,134 mmol) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,040 g, 0,134 mmol) se añadió DMF (0,336 mL) seguido de DIEA (0,070 mL, 0,403 mmol). La solución de reacción se calentó a 45° C., y después a 60° C. tras 45 min. Después de 16 h, la solución se diluyó con DMSO y se purificó por métodos estándar para obtener el compuesto base (0,084 g, 0,088 mmol, 65,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 819.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.77 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.19 Hz, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.74 Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 3H), 6.97-7.03 (m, 2H), 6.80 (br d, J=8.31 Hz, 1H), 6.39 (d, J=8.52 Hz, 1H), 5.88 (d, J=7.70 Hz, 1H), 4.27 (br s, 1H), 4.16 (br t, J=5.26 Hz, 2H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.00 (br d, J=16.02 Hz, 2H), 2.67-2.88 (m, 6H), 2.53-2.66 (m, 5H), 2.27-2.46 (m, 1H), 1.99-2.19 (m, 2H), 1.90 (br s, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.24 (br s, 1H), 1.16 (t, J=7.46 Hz, 3H), 0.93-1.06 (m, 3H), 0.85 (br d, J=10.76 Hz, 1H); MS(ESI) m/z 819 [M+1]⁺.

Ejemplo 19 Formiato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0468]



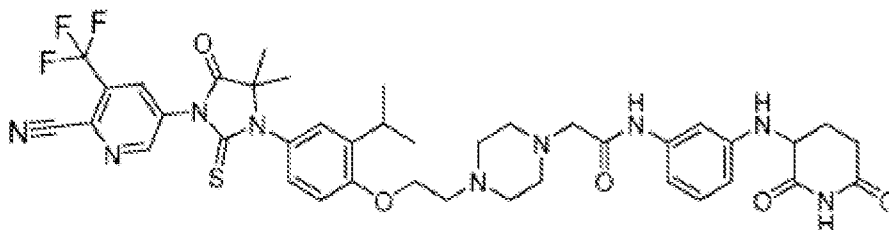
[0469] (R)-4-(2-(4-(4-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se combinaron 4-(3-(4-(2-bromoeto)3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,095 g, 0,176 mmol), (R)-*terc*-butil-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato (0,046 g, 0,211 mmol) y DIEA (0,077 mL, 0,439 mmol). 0,046 g, 0,211 mmol) y DIEA (0,077 mL, 0,439 mmol) se combinaron en DMF (1,25 mL) y la mezcla se calentó a 70° C. en un vial de centelleo con tapón de rosca. Tras 16 h, la solución se concentró a presión reducida para obtener un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto base (0,063 g, 0,093 mmol, 53,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 676 [M+1]⁺.

[0470] Dihidrocloruro de (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Se disolvió 4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,063 g, 0,093 mmol) se disolvió en DCM (0,5 mL) y a la solución se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,466 mL, 1,865 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente. Tras 90 min, la solución se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base como sal de clorhidrato (0,065 g, 0,095 mmol, rendimiento cuántico). MS (ESI) m/z 576 $[M+1]^+$.

[0471] Formiato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. Se combinaron (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo dihidrocloruro (0,068 g, 0,105 mmol) y DIEA (0,092 mL, 0,524 mmol) en DMF (0,262 mL). A continuación, se añadió a la solución 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,031 g, 0,105 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C en un vial de centelleo con tapón de rosca. Tras 3 h, la solución se diluyó con DMSO (1 mL) y se purificó por métodos estándar para obtener el compuesto base (0,033 g, 0,034 mmol, rendimiento del 32,3%). MS (ESI) m/z 835,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,78 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,38 (d, $J=8.19$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=1.71$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J=8.25, 1.65$ Hz, 1H), 7,07-7,17 (m, 3H), 6,96-7,03 (m, 2H), 6,81 (d, $J=7.95$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J=8.13, 1.53$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J=7.82$ Hz, 1H), 4,43-4,63 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,12 (br t, $J=5.38$ Hz, 2H), 3,68 (br dd, $J=10.64, 3.91$ Hz, 1H), 3,39-3,54 (m, 2H), 3,11-3,26 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,94 (br dd, $J=11.19, 4.10$ Hz, 1H), 2,56-2,84 (m, 9H), 2,30-2,47 (m, 2H), 2,21 (br t, $J=9.41$ Hz, 1H), 2,02-2,15 (m, 1H), 1,88 (br dd, $J=12.29, 4.34$ Hz, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,24 (br s, 1H), 1,16 (t, $J=7.52$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J=6.60$ Hz, 1H), 0,81-0,89 (m, 1H).

Ejemplo 20 Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0472]



[0473] 2-((3-Bromo-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo. A una solución de 4-amino-2-bromofenol (5,00 g, 26,6 mmol) en DCM (177 mL) y acetona (89 mL) se añadió cianuro de trimetilsililo (4,66 mL, 37,2 mmol) y trifluorometilsulfonato de trimetilsililo (0,241 mL, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró para eliminar el disolvente. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexano) para obtener 2-((3-bromo-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (4,56 g, 17,9 mmol, 67,2% de rendimiento) como sólido marrón. MS (ESI) m/z 256,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,55-9,66 (m, 1H), 7,05 (d, $J=2.69$ Hz, 1H), 6,83-6,87 (m, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 1,55 (s, 6H).

[0474] 5-(3-(3-Bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. 2-((3-Bromo-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (1 g, 3,92 mmol) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,898 g, 3,92 mmol) se combinaron en DMA (13,07 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron MeOH (5 mL) y una solución acuosa 3,0 N de HCl y la reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener 5-(3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,2 g, 2,40 mmol, 61,4% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 484,0 $[M+1]^+$.

[0475] 4-(2-(2-bromo-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se combinaron 5-(3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,20 g, 2,47 mmol), 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,725 g, 2,47 mmol), yoduro sódico (0,371 g, 2,47 mmol) y carbonato de cesio (1,6 g, 4,95 mmol). 725 g, 2,47 mmol, yoduro sódico (0,371 g, 2,47 mmol), y carbonato de cesio (1,611 g, 4,95 mmol) se combinaron en DMF (12,36 mL) y se calentaron a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (3x) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-15% MeOH en DCM) para obtener 4-(2-(2-bromo-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,31 g, 1,60 mmol, 64,6% de rendimiento) como polvo amarillo. MS

(ESI) m/z 697.8 [M+1]⁺.

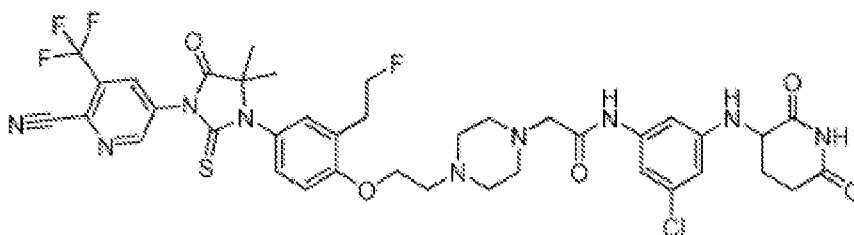
[0476] 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 4-(2-(2-bromo-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,250 g, 0,358 mmol), [(2-diclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] metanosulfonato de paladio(II) (0,088 g, 0,108 mmol) y 2-(2-diclohexilfosfenil)-N¹, N¹, N³, N³-tetrametilbenceno-1,3-diamina (0,047 g, 0,108 mmol) se purgó con nitrógeno, se suspendió en tolueno (1,434 mL) y se purgó con argón. La reacción se enfrió en un baño de hielo durante 10 min, antes de añadir gota a gota una solución de bromuro de isopropilzinc(II) en THE (1,075 mL, 0,538 mmol). La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. Tras un total de 2 h, se añadió 1,5 eq adicionales de bromuro de isopropilzinc, y la reacción se agitó a temperatura ambiente, lo que condujo a una conversión completa tras un total de 5 h. Se añadió una solución acuosa 1,0 M de HCl (1 mL), seguida de EtOAc (60 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2×50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para obtener un aceite de color ámbar oscuro, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0,7-1,5% MeOH en DCM con 0,2% de trietilamina) para dar 4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,190 g, 0,224 mmol, 62,6% de rendimiento), contaminado con parte del ligando 2-(2-diclohexilfosfenil)-N¹, N¹, N³, N³-tetrametilbenceno-1,3-diamina oxidado. MS (ESI) m/z 661.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.14-9.04 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.88-6.79 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.38-3.28 (m, 1H), 2.89 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.57 (br s, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.24 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0477] 5-(3-(3-Isopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución de 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,12 g, 0,18 mmol) en DCM (0,908 mL) se añadió TFA (0,420 mL, 5,45 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2×50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 5-(3-(3-isopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,094 g, 0,17 mmol, 92,0% de rendimiento) como un aceite amarillo. El material se transportó sin más purificación. MS (ESI) m/z 561.2 [M+1]⁺.

[0478] Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. Una mezcla de 5-(3-(3-isopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,098 g, 0,175 mmol) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,052 g, 0,175 mmol) en DMF (0,438 mL) se trató con DIEA (0,122 mL, 0,700 mmol) y se calentó a 45 °C. Después de 18 h, la solución de la reacción se diluyó con DMSO hasta un volumen total de 2 mL, se filtró y se purificó por métodos estándar para obtener 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)clorhidrato de acetamida (0,057 g, 0,069 mmol, 40,0%). MS (ESI) m/z 820.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.37-10.18 (m, 1H), 9.26 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.46 (dd, J=1.9, 8.1 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 3H), 4.31-4.22 (m, 3H), 4.06-3.55 (m, 10H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H).

Ejemplo 21 Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida

[0479]



[0480] 2-(2-(Benciloxi)-5-nitrofenil)etan-1-ol. El 1-(benciloxi)-4-nitro-2-vinilbenceno (3,12 g, 12,22 mmol) se disolvió en THE (61,1 mL), se puso bajo nitrógeno y se enfrió a 0 °C. antes de añadir 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (26,9 mL, 13,44 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de añadir NaOH (2,69 mL, 13,44 mmol) y peróxido de hidrógeno (1,37 mL, 13,44 mmol). Se retiró el baño de hielo. Tras 1 h, la reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa 1,0 N de HCl. La capa orgánica se lavó con salmuera y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se condensaron. El material bruto se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80% EtOAc en hexanos) para obtener 2-(2-(benciloxi)-5-nitrofenil)etan-1-ol (1,33 g, 4,87 mmol, 39,8% de rendimiento) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 274.2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.10-8.16 (m, 2H) 7.47-7.52 (m, 2H) 7.40-7.45 (m, 2H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.27 (d, $J=8.93$ Hz, 1H) 5.30 (s, 2H) 4.69 (t, $J=5.26$ Hz, 1H) 3.61-3.70 (m, 2H) 2.84 (t, $J=6.60$ Hz, 2H).

[0481] 1-(Benciloxi)-2-(2-fluoroetil)-4-nitrobenzeno. 2-(2-(benciloxi)-5-nitrofenil)EtOH (1,16 g, 4,24 mmol) se disolvió en DCM (21,22 mL), se colocó bajo nitrógeno y se enfrió a 0° C., antes de añadir gota a gota una solución 1,0 M en DCM de trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST, 8,49 mL, 8,49 mmol). Tras 30 min, la reacción se vertió en agua helada, se agitó durante 2 min y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30% EtOAc en hexanos) para obtener 1-(benciloxi)-2-(2-fluoroetil)-4-nitrobenzeno (0,560 g, 2,03 mmol, 47,9% de rendimiento) como sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11-8.19 (m, 2H) 7.36-7.46 (m, 5H) 6.96-7.02 (m, 1H) 5.20 (s, 2H) 4.58-4.75 (m, 2H) 3.06-3.21 (m, 2H).

[0482] 4-Amino-2-(2-fluoroetil)fenol. El 1-(benciloxi)-2-(2-fluoroetil)-4-nitrobenzeno (0,560 g, 2,04 mmol) se disolvió en MeOH (20,3 mL), se trató con una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purgó con hidrógeno. Se mantuvo una atmósfera de hidrógeno sobre la reacción con un globo. Tras 2 h, la reacción se desgasificó con nitrógeno y el catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-amino-2-(2-fluoroetil)fenol (0,316 g, 2,04 mmol, rendimiento del 100%) como sólido de color púrpura claro. MS (ESI) m/z 156.2 $[M+1]^+$.

[0483] 2-((3-(2-Fluoroetil)-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo. El 4-amino-2-(2-fluoroetil)fenol (0,316 g, 2,04 mmol) se disolvió en DCM (10,20 mL) y acetona (10,20 mL), y se trató con cianuro de trimetilsililo (0,357 mL, 2,85 mmol) y trifluorometilsulfonato de trimetilsililo (0,018 mL, 0,10 mmol). Se mantuvo la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en aceite a presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener 2-((3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (0,209 g, 0,94 mmol, 46,2% de rendimiento) como sólido marrón. MS (ESI) m/z 241.2 $[M+1]^+$.

[0484] 5-(3-(3-(2-Fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. 2-((3-(2-Fluoroetil)-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (0,209 g, 0,940 mmol) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,216 g, 0,94 mmol) se combinaron en DMA (3,13 mL) y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió una solución acuosa 3,0 N de HCl (0,628 mL, 1,88 mmol) y MeOH (0,6 mL) y la solución se calentó a 70° C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para obtener 5-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,193 g, 0,427 mmol, 45,3% de rendimiento) como sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 453,2 $[M+1]^+$.

[0485] 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se combinaron 5-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,180 g, 0,398 mmol), 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,117 g, 0,398 mmol) y carbonato de cesio (0,156 g, 0,477 mmol) en DMF (2,65 mL) y se calentaron a 70° C. Después de 90 min, se utilizó 0,1 eq adicional de 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Tras 30 min, la reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se condensaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% EtOAc en hexanos) para obtener 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,100 g, 0,150 mmol, 37,8% de rendimiento) como sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 665.3 $[M+1]^+$.

[0486] Clorhidrato de 5-(3-(2-Fluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. 4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,100 g, 0,150 mmol) se disolvió en DCM (3 mL) y se trató con una solución acuosa 4,0 M de HCl (0,752 mL) en dioxano. Tras agitar a temperatura ambiente durante 90 min, se evaporaron los disolventes para obtener 5-(3-(2-fluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo dihidrocloruro (0,096 g, 0,151 mmol, rendimiento del 100%) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 565.2 $[M+1]^+$.

[0487] 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-il)acetato de terc-butilo. Una solución de 5-(3-(2-fluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo dihidrocloruro (0,096 g de 0,151 mmol) en THE (1,5 mL) se trató con 2-bromoacetato de terc-butilo (0,025 mL, 0,166 mmol) y DIEA (0,105 mL, 0,602 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica

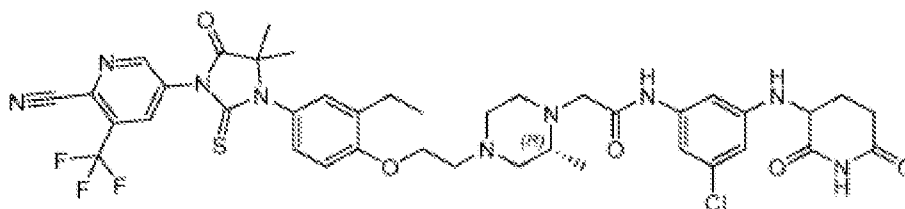
se lavó con salmuera y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo bruto (0,101 g de 0,149 mmol, 99,0% de rendimiento) como sólido blanquecino. 101 g, 0,149 mmol, 99,0% de rendimiento) como sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 679.3 $[M+1]^+$.

[0488] Ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético. A una solución de 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,101 g, 0,149 mmol) en THE (0,992 mL) se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,744 mL, 2,98 mmol). Tras agitar a 50 °C durante la noche, se eliminaron los disolventes a presión reducida para dar un aceite incoloro. Se añadió éter dietílico para inducir la formación de un precipitado blanco. Tras la trituración, se eliminaron los disolventes y se aisló dihidrocloruro de ácido 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,104 g, 0,150 mmol, rendimiento del 100%) como un aceite incoloro. MS (ESI) m/z 623.2 $[M+1]^+$.

[0489] Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida. Dihidrocloruro de ácido 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,050 g, 0,072 mmol), clorhidrato de 3-((3-amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,023 g, 0,079 mmol), HATU (0,041 g, 0,108 mmol) y DIEA (0,046 g, 0,359 mmol) se combinaron en DMF (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente. Tras 90 min, la mezcla de reacción se diluyó con DMSO (1 mL), se filtró y se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida (0,020 g, 0,021 mmol, 29,9% de rendimiento). MS (ESI) m/z 858.6 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.81 (s, 1H) 9.20-9.31 (m, 1H) 8.83 (d, $J=1.96$ Hz, 1H) 7.15-7.33 (m, 3H) 6.97 (s, 1H) 6.89 (br s, 1H) 6.48 (s, 1H) 4.54-4.78 (m, 4H) 4.26-4.39 (m, 2H) 3.65-3.83 (m, 6H) 3.42-3.53 (m, 4H) 3.00-3.15 (m, 3H) 2.62-2.82 (m, 2H) 2.02-2.14 (m, 1H) 1.84-1.96 (m, 1H) 1.52 (s, 6H).

Ejemplo 22: Clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida

[0490]



[0491] 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. A una solución de 4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (5,00 g, 13,76 mmol, 1,00 eq.00 eq) (preparado como se describe aquí), y 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (5,04 g, 27,84 mmol, 3,6 mL, 2,02 eq) se añadió DIEA (17,81 g, 137,79 mmol, 24 mL, 10,02 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 127° C. bajo nitrógeno durante 12 h, después se diluyó con agua (800 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL×2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-25% EtOAc en éter de petróleo). El compuesto (R)-terc-butil 4-(2-(2-etil-4-((1-metil-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (6,40 g, 13,80 mmol, 50,2% de rendimiento) se obtuvo como un aceite marrón oscuro. MS (ESI) m/z 464.3 $[M+1]^+$.

[0492] 5-Isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución de 5-amino-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (10,00 g, 53,44 mmol, 1,00 eq) en tolueno (100 mL) se añadió tiofosgeno (9,22 g, 80,16 mmol, 6 mL, 1,50 eq) en una porción bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 110° C. durante 2 h, se concentró a presión reducida a 60° C. para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5% EtOAc en éter de petróleo). El compuesto 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (14,00 g, 61,09 mmol, 57,2% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[0493] 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (R)-terc-butilo. A una solución de 4-(2-(2-etil-4-((1-metil-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (8,00 g, 17,26 mmol, 1,00 eq.00 eq) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (7,91 g, 34,51 mmol, 2,00 eq) en EtOAc (20 mL) se añadió TEA (10,91 g, 107,77 mmol, 15 mL, 6,25 eq) en una porción bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 80° C. durante 12 h, se diluyó con agua (800 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL×4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL×2), se secaron

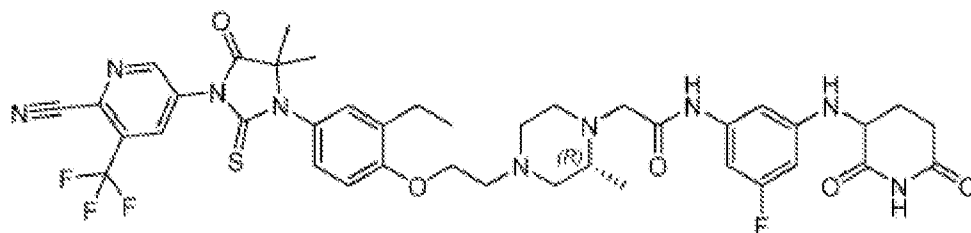
sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-20% EtOAc en éter de petróleo). El compuesto (R)-terc-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (9,500 g, 12,39 mmol, 71,8% de rendimiento, 86,2% de pureza) se obtuvo como un aceite marrón oscuro. MS (ESI) m/z 661.3 [M+1]⁺.

[0494] (R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución de (R)-terc-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (9.50 g, 14,38 mmol, 1,00 eq) en DCM (10 mL) se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (95 mL, 26,43 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 20° C. durante 2 h, después se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico (250 mL) y se añadió bicarbonato sódico como sólido para ajustar el pH a 7. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL×5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% MeOH en DCM). El compuesto (R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (7,100 g, 11,70 mmol, 81,4% de rendimiento, 92,4% de pureza) se obtuvo como un sólido rojo oscuro. MS (ESI) m/z 561.1 [M+1]⁺.

[0495] N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida. A una solución de (R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (3,00 g, 5,35 mmol, 1,00 eq) y 2-cloro-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (1,86 g, 5,62 mmol, 1,05 eq) en DMF (30 mL) se añadió DIEA (2,07 g, 16,05 mmol, 2,80 mL, 3,00 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 50° C. bajo nitrógeno durante 12 h, después se enfrió a 20° C. Se vertió agua (200 mL) en la mezcla. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtración se secó a presión reducida y se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida (2,73 g, 3,05 mmol, 57,0% de rendimiento). 73 g, 3,05 mmol, 57,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 854.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.42 (br s, 1H), 9.24 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 4.33 (dd, J=4.8, 11.5 Hz, 1H), 4.03 (br s, 10H), 2.80-2.66 (m, 3H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.91 (dq, J=4.7, 12.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (br s, 3H), 1.17 (t, J=7.5 Hz, 3H).

Ejemplo 23: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida

[0496]



[0497] 5-Fluorobenceno-1,3-diamina. A una solución de 3-fluoro-5-nitro-anilina (10,00 g, 64,06 mmol, 1 eq) en MeOH (200 mL) se añadió Pd/C (10%, 1,00 g) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó con hidrógeno (50 psi) a 25 °C durante 12 h, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 5-fluorobenceno-1,3-diamina (6,50 g, 51,53 mmol, 80,4% de rendimiento) en forma de aceite marrón. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.53-5.50 (m, 2H), 4.96 (m, 4H).

[0498] 3-(3-Amino-5-fluoro-anilino)piperidina-2,6-diona. A una solución de 5-fluorobenceno-1,3-diamina (0,10 g, 0,793 mmol, 1 eq) en DMF (2 mL) se añadió 3-bromopiperidina-2,6-diona (0,137 g, 0,713 mmol, 0,9 eq). La mezcla se agitó a 70° C. durante 3 h y luego se vertió en agua helada (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL×3), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (50% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 3-(3-amino-5-fluoro-anilino)piperidina-2,6-diona (0,067 g, 0,282 mmol, 35,6% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 238.1 [M+1]⁺.

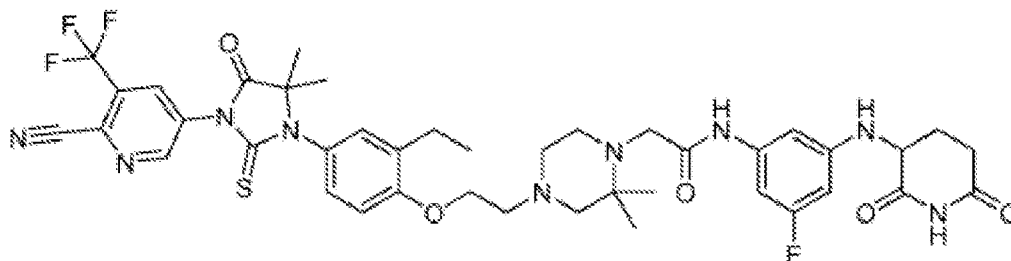
[0499] 2-Cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida. A una solución de 3-((3-amino-5-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (18,00 g, 75,88 mmol, 1 eq) y ácido 2-cloroacético (7,17 g, 75,88 mmol, 1 eq) en DMF (200 mL) se añadieron HATU (57,70 g, 151,75 mmol, 2 eq) y DIEA (49,03 g, 379,4 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 25° C. durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (500 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (500

mL×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 mL×3), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (33-50% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 2-cloro-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (12,00 g, 38,25 mmol, 50,4% de rendimiento) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.81 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 6.77-6.66 (m, 2H), 6.33 (d, J=7.96 Hz, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 4.39-4.26 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.78 (d, J=5.36 Hz, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H).

[0500] Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida. A una solución de (R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (3,00 g, 5.35 mmol, 1 eq) (preparado como se describe aquí) en DMF (30 mL) se añadió DIEA (2,07 g, 16,05 mmol, 2,80 mL, 3 eq) y 2-cloro-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (2,52 g, 5,62 mmol, 1,05 eq). La mezcla se agitó a 50° C. durante 12 h y luego se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (1,53 g, 1,82 mmol, 53 g, 1,82 mmol, 34,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 838.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.81 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.25 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.29 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J=11.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.56-3.52 (m, 11H), 2.74-2.60 (m, 6H), 2.07-2.06 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (d, J=7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 24 Clorhidrato de 2-(4-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida

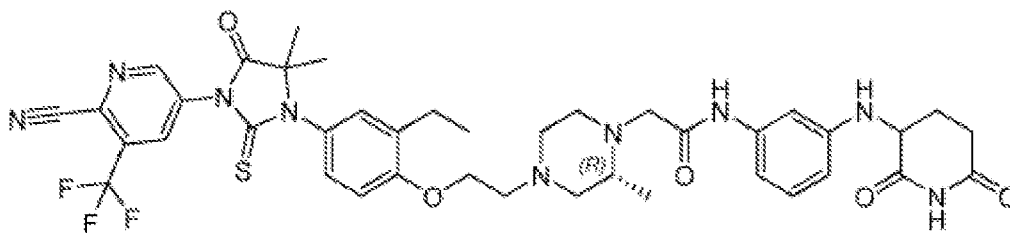
[0501]



[0502] Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida. A una solución de clorhidrato de 5-(3-(4-(2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (3,60 g, 5,89 mmol, 1,0 eq.0 eq) (preparado como se describe aquí) y 2-cloro-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (4,62 g, 14,73 mmol, 2,5 eq), (preparado como se describe aquí), en DMF (30 mL) se añadió DIEA (3,81 g, 29,45 mmol, 5,13 mL, 5,0 eq) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 60° C. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por métodos estándar para producir clorhidrato de 2-(4-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (2,63 g, 2,92 mmol, 63 g, 2,92 mmol, 49,5% de rendimiento). MS (ESI) m/z 852.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79 (s, 1H), 10.67-9.66 (m, 1H), 9.24 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.31-7.04 (m, 3H), 6.89-6.63 (m, 2H), 6.27 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.34-4.30 (br dd, J=4.8, 11.6 Hz, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.40-3.33 (m, 7H), 2.82-2.54 (m, 5H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.18 (t, J=7.6 Hz, 3H).

Ejemplo 25 Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

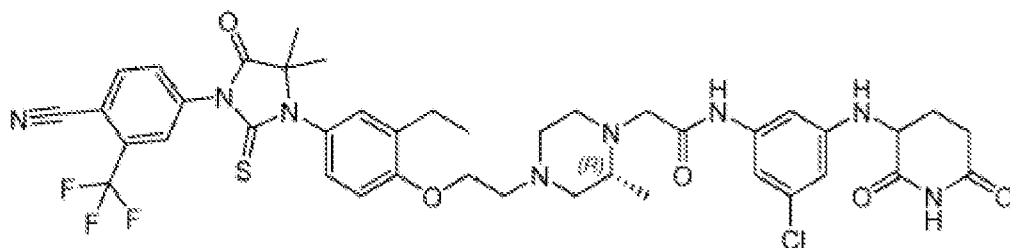
[0503]



[0504] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. Una mezcla de (R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (3,00 g, 5.35 mmol, 1 eq), clorhidrato de 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (1,78 g, 5.35 mmol, 1 eq), (preparado como se describe aquí), DIEA (1,73 g, 13,38 mmol, 2,33 mL, 2,5 eq) y DMF (15 mL) se agitó a 60° C. durante 8 h. La solución se filtró. El filtrado se purificó por métodos estándar para dar clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (2,97 g, 3,44 mmol, rendimiento del 64,3%). 97 g, 3,44 mmol, 64,3% de rendimiento). MS (ESI) m/z 820.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.66 (br, 1H), 9.24 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.53 (br, 2H), 4.38-4.25 (m, 5H), 3.69-3.51 (m, 7H), 2.78-2.65 (m, 3H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.91 (qd, J=12.4, 4.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.39 (d, J=5.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 26 Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(4-(ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida

[0505]



[0506] 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Una solución de 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,50 g, 6.48 mmol, 1 eq), (preparado como se describe aquí), 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,43 g, 7,12 mmol, 1,1 eq) y DIEA (2,51 g, 19,43 mmol, 3,38 mL, 3 eq) en DMF (10 mL) se agitó a 60° C. durante 12 h. La mezcla se diluyó en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL×2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL×3) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de cromatografía en gel de sílice (10-16% EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (3,20 g, 4,85 mmol). 20 g, 4,85 mmol, 74,9% de rendimiento). MS (ESI) m/z [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03-7.94 (m, 2H), 7.85 (dd, J=1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.84 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 3.12 (br s, 1H), 3.01-2.71 (m, 4H), 2.68 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.49-2.09 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.52-1.42 (m, 9H), 1.27-1.18 (m, 6H).

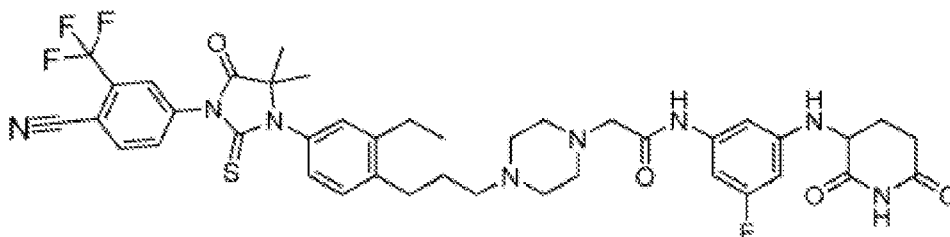
[0507] (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de (R)-terc-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (3,20 g, 4,85 mmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (10 mL, 8,25 eq) y la solución resultante se agitó a 20° C. durante 2 h. La mezcla se concentró para obtener clorhidrato de (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,50 g, crudo) como sólido blanco que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. MS (ESI) m/z 560.2 [M+1]⁺.

[0508] Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida. A una solución de clorhidrato de (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,50 g, 5.87 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (1,94 g, 5,87 mmol, 1 eq) en DMF (20 mL) se añadió DIEA (3,79 g, 29,36 mmol, 5,11 mL, 5 eq), y la solución resultante se agitó a 60° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con

EtOAc (50 mL×2), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL×3) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida (2,16 g, 2,39 mmol, rendimiento del 40,7%). 16 g, 2,39 mmol, rendimiento del 40,7%). MS (ESI) m/z 853.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ ppm 10.77 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H), 8.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.25-7.06 (m, 3H), 6.97 (t, J=1.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.49 (t, J=1.8 Hz, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.31 (dd, J=5.0, 11.7 Hz, 1H), 4.05 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 3.83 (br d, J=15.8 Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.59-3.42 (m, 4H), 3.32 (br t, J=11.1 Hz, 1H), 2.79-2.55 (m, 4H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.90 (dq, J=4.6, 12.3 Hz, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.26 (br d, J=6.0 Hz, 3H), 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3H).

Ejemplo 27 Clorhidrato de 2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida

[0509]



[0510] Trifluorometanosulfonato de 4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil. Una solución de 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,45 g, 1,04 mmol) (preparada como se describe aquí), en DCM (10,4 mL) se trató con DIEA (0,91 mL, 5,19 mmol), después se enfrió a 0° C. antes de añadir anhídrido trifluorometanosulfónico (0,193 mL, 1,14 mmol). Después de 2 h, la reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2×100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite vítreo ámbar que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15-30% EtOAc en hexanos) para dar 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,45 g, 1,04 mmol) como sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 566.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=2.6, 8.7 Hz, 1H), 2.82 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.31 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[0511] 4-(3-(3-etil-4-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Una mezcla de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil trifluorometanosulfonato (0,400 g, 0,707 mmol), [(2-diclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] metanosulfonato de paladio(II) (0,077 g, 0,177 mmol), y [(2-diclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] metansulfonato de paladio(II) (0,143 g, 0,177 mmol) se suspendió en tolueno (2,021 mL), se purgó con argón y se enfrió a 0°C antes de añadir una solución 0,5 M de 3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)bromuro de zinc(II) en THE (2,122 mL, 1,061 mmol). Después de 1,5 h, se añadió un equivalente de 0,5 de 3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)bromuro de zinc(II) en THE (0,353 mmol, 0,707 mL) y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se extinguió con la adición de una solución acuosa saturada de cloruro amónico (1 mL), después se diluyó con EtOAc (50 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2×50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-30% EtOAc en hexanos) para dar 4-(3-(3-etil-4-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,36 g, 0,64 mmol, 91,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 582.2 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01-7.95 (m, 2H), 7.85 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 4.62 (dd, J=2.7, 4.4 Hz, 1H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.72 (q, J=7.7 Hz, 3H), 1.99-1.69 (m, 5H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.26 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[0512] 4-(3-(3-etil-4-(3-hidroxipropil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 4-(3-(3-etil-4-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,400 g, 0,715 mmol) en DCM (3,57 mL) y EtOH (3,57 mL) se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,014 g, 0,071 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2×100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un aceite amarillo claro que se continuó sin más purificación. MS (ESI) m/z 476.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02-7.93 (m, 2H), 7.85 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 3.76 (br t, J=6.2 Hz, 2H), 2.82-2.67 (m, 4H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.42 (br d, J=1.3 Hz, 1H), 1.26 (t, J=7.6 Hz, 3H).

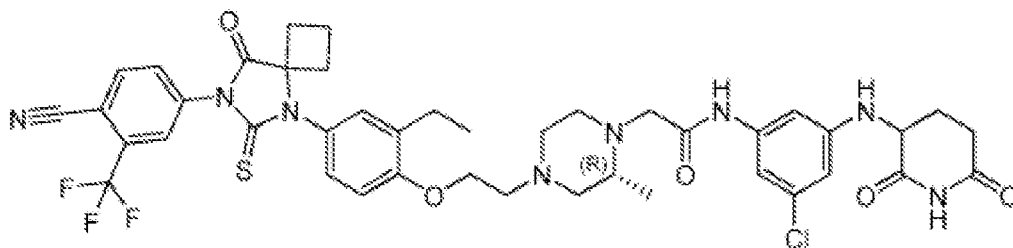
[0513] 4-(3-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazina-1-carboxilato de *terc-butilo*. A un recipiente que contenía 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (Dess-Martin Periodinane, 0,177 g, 0,416 mmol) se añadió una solución de 4-(3-(3-etil-4-(3-hidroxipropil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,180 g, 0,379 mmol) en DCM (3,79 mL). Tras 1 h a 0 °C, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,241 g, 1,136 mmol), seguido de una solución de piperazina-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,210 g, 0,326 mmol) en MeOH (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2×50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1-3% de MeOH en DCM con 0,2% de trietil amina). 2% de trietilamina para dar 4-(3-(4-(4-(ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,210 g, 0,326 mmol, 86,0% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 643,8 [*M*+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00-7.92 (m, 2H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.50-2.37 (m, 6H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (t, *J*=7.6 Hz, 3H).

[0514] Clorhidrato de 4-(3-(3-(piperazin-1-il)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 4-(3-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-carboxilato de *terc-butilo* (0,210 g, 0,326 mmol) en DCM (3,26 mL) se añadió TFA (0,754 mL, 9,79 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluyó con EtOAc (50 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2×100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 4-(3-(3-etil-4-(3-(piperazin-1-il)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,167 g, 0,307 mmol, 94,0% de rendimiento) como un aceite ámbar que se llevó adelante sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 544,0 [*M*+1]⁺.

[0515] Clorhidrato de 2-(4-(3-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida. A una mezcla de 4-(3-(3-etil-4-(3-(piperazin-1-il)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,080 g, 0,147 mmol) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (0,046 g, 0,147 mmol) en DMF (0,368 mL) se añadió DIEA (0,129 mL, 0,736 mmol). La solución de reacción se agitó a 45° C. durante 18 h, después se diluyó con DMSO hasta un volumen total de 2 mL, se filtró y se purificó por métodos estándar para dar clorhidrato de 2-(4-(3-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (0,039 g, 0,047 mmol, 32,0%). MS (ESI) *m/z* 821,4 [*M*+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.82 (s, 1H), 10.36-10.19 (m, 1H), 8.40 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.77 (dd, *J*=2.1, 11.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.34-6.19 (m, 1H), 4.62-4.38 (m, 3H), 4.35-4.25 (m, 3H), 4.18-3.62 (m, 6H), 3.48-3.12 (m, 6H), 2.71 (br d, *J*=7.3 Hz, 4H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 3H), 1.91 (dq, *J*=4.8, 12.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 5H), 1.21 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

Ejemplo 28: Clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida

[0516]



[0517] 4-(2-(4-((1-cianociclobutil)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-*terc-butilo*. A una solución de 4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-*terc-butilo* (6,00 g, 16,51 mmol, 1,00 eq), (preparada como se describe aquí) y ciclobutanona (4,69 g, 66,91 mmol, 5 mL, 4,05 eq) en DCM (60 mL) se añadió cianuro de trimetilsililo (4,76 g, 47,96 mmol, 6 mL, 2,91 eq) en una porción gota a gota a 0° C. bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 20° C. durante 48 h, después se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con DCM (60 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-23% EtOAc en éter de petróleo). El compuesto (R)-*terc-butil* 4-(2-(4-((1-cianociclobutil)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (5,70 g, 12,54 mmol, 76,0% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 443,4 [*M*+1]⁺.

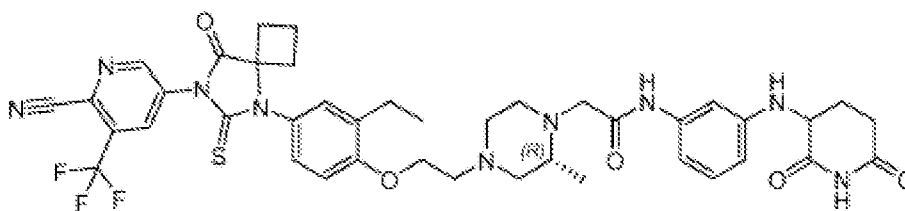
[0518] (R)-4-(5-(3-Etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo. Una solución de 4-(4-((1-cianociclobutil)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,50 g, 5,65 mmol, 1,00 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,93 g, 8,47 mmol, 1,50 eq) en DMF (20 mL) se agitó a 20° C. bajo nitrógeno durante 1 h, después se trató con una solución 4,0 M de HCl en MeOH (15,0 mL, 10,62 eq) y MeOH (10 mL) a 70° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL×3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% MeOH en DCM) para obtener (R)-4-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2,75 g, 4,77 mmol, 84,4% de rendimiento) aislado como sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 572.1 [M+1]⁺.

[0519] Clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida. A una solución de (R)-4-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,100 g, 0,175 mmol, 1,00 eq) y 2-cloro-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,064 g, 0,192 mmol, 1,10 eq) en DMF (3 mL) se añadió DIEA (0,074 g, 0,574 mmol, 0,100 mL, 3,28 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 50° C. bajo nitrógeno durante 12 h, después se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (40 mL×4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida (0,128 g, 0,142 mmol, 81,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 865.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H), 8.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 4.33 (br dd, J=4.8, 11.7 Hz, 1H), 3.18 (br s, 10H), 2.81-2.65 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 3H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 6H).

Ejemplo 29: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0520]

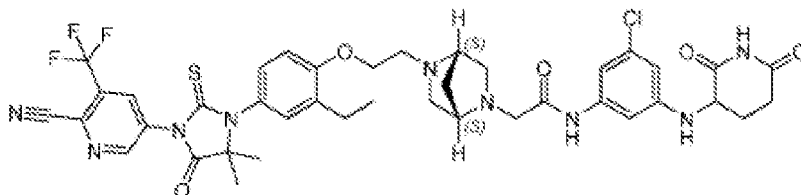


[0521] (R)-5-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. Una mezcla de 4-(2-(4-((1-cianociclobutil)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (3,00 g, 6,78 mmol, 1 eq), intermedio preparado como se describe aquí y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (2,33 g, 10,17 mmol, 1,5 eq) en DMF (15 mL) se agitó a 20° C. bajo nitrógeno durante 2 h, después se trató con MeOH (5 mL) y una solución acuosa 4,0 M de HCl en MeOH (20 mL, 11,80 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 11 h y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% EtOAc en éter de petróleo seguido de 0-20% MeOH en DCM). Se obtuvo (R)-5-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (3,90 g, 6,69 mmol, 98,7% de rendimiento) como sólido blanco tras la concentración de las fracciones. MS (ESI) m/z 573.3 [M+1]⁺.

[0522] 2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida clorhidrato. Una mezcla de (R)-5-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,070 g, 0,122 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,038 g, 0,128 mmol, 1,05 eq) en DMF (2 mL) se trató con DIEA (0,047 g, 0,367 mmol, 0,064 mL, 3 eq), y se agitó a 50° C. durante 8 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,076 g, 0,086 mmol, 70,6% de rendimiento). MS (ESI) m/z 832.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79 (s, 1H), 10.26 (br s, 1H), 9.23 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.46 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.27 (br dd, J=4.9, 11.2 Hz, 1H), 3.73 (br s, 3H), 3.62 (br s, 4H), 3.30 (br s, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.71 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.68 (br s, 1H), 2.65-2.56 (m, 3H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.46 (br d, J=9.9 Hz, 2H), 2.11 (br dd, J=4.8, 12.8 Hz, 1H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.30 (br s, 3H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H).

Ejemplo 30: Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamida

[0523]



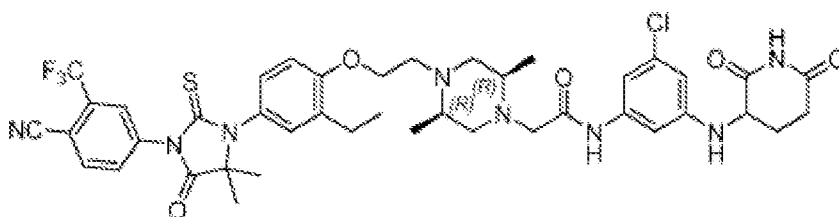
[0524] 5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)-terc-butilo. A una solución de 5-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,300 g, 0.554 mmol, 1 eq) (preparado como se describe aquí) en acetonitrilo (5 mL) se añadió (1S,4S)-terc-butil 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (0,110 g, 0.554 mmol, 1 eq) y carbonato potásico (0,230 g, 1.660 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h, después se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-4% MeOH en DCM) para dar 5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (1S,4S)terc-butilo (0,320 g, 0.486 mmol) como aceite marrón. 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (0,320 g, 0.486 mmol, 87,7% de rendimiento) como aceite marrón. MS (ESI) m/z 659.4 [M+1]⁺.

[0525] 5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. Una solución de (1S,4S)-terc-butil 5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (0,320 g, 0.486 mmol, 1 eq) en dioxano (10 mL) se trató con una solución 4.0 de HCl en dioxano (20,0 mL, 165 eq) y se agitó a 20° C. durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC semipreparativa de fase inversa (17-37% acetonitrilo+0,05% HCl en agua, 9 min). La fracción seleccionada se concentró para eliminar la mayor parte del acetonitrilo y la suspensión resultante se liofilizó para obtener 5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo dihidrocloruro (0,227 g, 0.376 mmol, 77,4% de rendimiento) obtenido como un sólido blanco. MS (ESI) m/z=559.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.79-11.87 (m, 1H), 10.55-9.53 (m, 2H), 9.26 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 4.73-4.44 (m, 4H), 3.93-3.66 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.67 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.38 (d, J=7.8 Hz, 1H), 2.16 (d, J=11.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[0526] Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamida. A una solución de 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,111 g, 0.336 mmol, 1 eq) en DMF (2 mL) se añadió 5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,200 g, 0.336 mmol, 1 eq, HCl) y DIEA (0,130 g, 1,010 mmol, 175,62 µL, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60° C. durante 12 h. A continuación, se ajustó el pH de la reacción a pH=6 con la adición de ácido fórmico (0,3 mL). La mezcla se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamida (0,163 g, 0.173 mmol, 51,5% de rendimiento). MS (ESI) m/z 852.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.19-11.24 (m, 1H), 10.80 (s, 2H), 9.25 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.29-7.11 (m, 3H), 7.09-6.75 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.56 (s, 6H), 4.32 (dd, J=4.9, 11.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.08 (td, J=4.0, 8.4 Hz, 1H), 1.91 (dq, J=4.7, 12.3 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3H).

Ejemplo 31; Trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida

[0527]



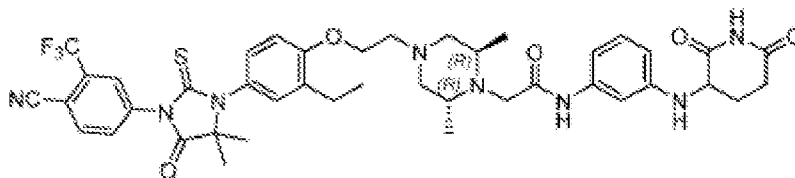
[0528] A. (2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se combinaron 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,370 mmol) (preparado como se describe aquí), 2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2R,5R)-*tert*-butilo (0,095 g, 0,444 mmol) y DIEA (0,162 mL, 0,944 mmol) en DMF (1,5 mL). 0,095 g, 0,444 mmol) y DIEA (0,162 mL, 0,925 mmol) se combinaron en DMF (1,5 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C en un vial con tapón de rosca. Tras 16 h, la solución se concentró a presión reducida para obtener un residuo naranja que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto base (0,204 g, 0,299 mmol, 81,0% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 674 [M+1]⁺.

[0529] Dihidrocloruro de 4-(3-(4-(2-(2R,5R)-2,5-Dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. (El 4-(2-(4-(4-(ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,204 g, 0,303 mmol) se disolvió en DCM (1,5 mL). A la solución se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (1,89 mL, 7,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras 45 min, la solución se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base (0,200 g, 0,309 mmol, rendimiento cuantitico). MS (ESI) *m/z* 574 [M+1]⁺.

[0530] Trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida. Dihidrocloruro de 4-(3-(4-(2-(2R,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,110 g, 0,170 mmol), 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,067 g, 0,204 mmol), yoduro sódico (0,026 g, 0,170 mmol) y DIEA (0,149 mL, 0,851 mmol) se combinaron en DMF (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 60° C. en un vial de centelleo con tapón de rosca. Tras 2 h, la solución se diluyó con DMSO (1 mL) y se purificó por métodos estándar para obtener trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida (0,058 g, 0,060 mmol, rendimiento del 40,2%). MS (ESI) *m/z* 867 [M]⁺ 869 [M+2]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.78-10.82 (m, 1H), 9.80-10.09 (m, 1H), 9.53-9.74 (m, 1H), 8.39 (d, J=8.31 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.71 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 3H), 6.95 (br d, J=4.89 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.12-6.42 (m, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.32 (br dd, J=11.43, 4.34 Hz, 2H), 3.26-3.42 (m, 3H), 3.00-3.26 (m, 4H), 2.55-2.78 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.50 (s, 8H), 1.40 (br s, 1H), 1.07-1.29 (m, 8H), 0.95 (d, J=6.60 Hz, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H).

Ejemplo 32: Trifluoroacetato de 2-((2R,6R)-4-(2-(4-(4-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0531]



[0532] (2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se combinaron 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,210 g, 0,389 mmol) (preparado como se describe aquí), 2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2R,6R)-*tert*-butilo (0,100 g, 0,466 mmol) y DIEA (0,170 mL, 0,972 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla se calentó a 70° C. en un vial con tapón de rosca. Tras 90 min, la solución se condensó a presión reducida para obtener un residuo naranja, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-70% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto base (0,206 g, 0,306 mmol, 79,0% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 674 [M+1]⁺.

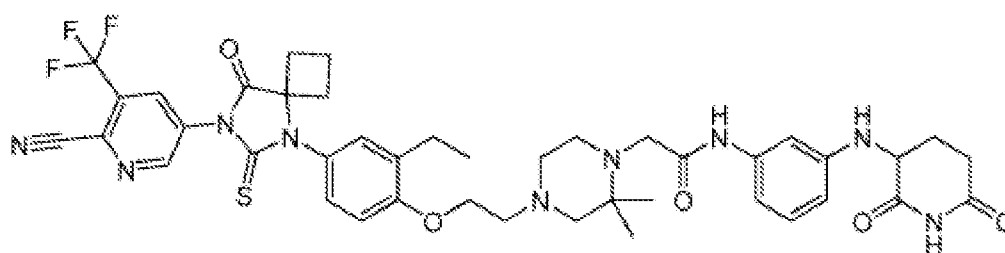
[0533] 4-(3-(4-(2-((3R,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo dihidrocloruro. (El 4-(2-(4-(4-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,206 g, 0,306 mmol) se disolvió en DCM (1,5 mL). A la solución se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (1,91 mL, 7,64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras 45 min, la solución se condensó a presión reducida para obtener el compuesto base (0,210 g, 0,325 mmol, rendimiento cuantitico). MS (ESI) *m/z* 574 [M+1]⁺.

[0534] Trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida. 4-(3-(4-(2-((3R,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo dihidrocloruro (0,105 g, 0,162 mmol), 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,067 g, 0,204 mmol), yoduro sódico (0,026 g, 0,170 mmol) y DIEA (0,149 mL, 0,851 mmol) se combinaron en DMF (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 60° C. en un vial de centelleo con tapón de rosca. Tras 2 h, la solución se diluyó con DMSO (1 mL) y se purificó por métodos estándar para obtener trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida (0,058 g, 0,060 mmol, rendimiento del 40,2%). MS (ESI) *m/z* 867 [M]⁺ 869 [M+2]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.78-10.82 (m, 1H), 9.80-10.09 (m, 1H), 9.53-9.74 (m, 1H), 8.39 (d, J=8.31 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.71 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 3H), 6.95 (br d, J=4.89 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.12-6.42 (m, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.32 (br dd, J=11.43, 4.34 Hz, 2H), 3.26-3.42 (m, 3H), 3.00-3.26 (m, 4H), 2.55-2.78 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.50 (s, 8H), 1.40 (br s, 1H), 1.07-1.29 (m, 8H), 0.95 (d, J=6.60 Hz, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H).

il)amino)fenil)acetamida (0,053 g, 0,179 mmol), yoduro sódico (0,024 g, 0,162 mmol) y DIEA (0,142 mL, 0,812 mmol) se combinaron en DMF (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 60° C. en un vial con tapón de rosca. Tras 48 h, la solución se diluyó con DMSO (1 mL) y se purificó por métodos estándar para obtener trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida (0,033 g, 0,035 mmol, rendimiento del 22,0%). MS (ESI) m/z 833 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79 (s, 1H), 10.23-10.43 (m, 1H), 9.59-9.81 (m, 1H), 9.22-9.48 (m, 1H), 8.39 (d, J=8.19 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.71 Hz, 1H), 8.07 (dd, J 8.13, 1.77 Hz, 1H), 7.11-7.22 (m, 3H), 6.89-7.11 (m, 2H), 6.39-6.49 (m, 1H), 4.07-4.29 (m, 4H), 3.74-4.00 (m, 6H), 3.58-3.70 (m, 3H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.06-3.35 (m, 2H), 2.83 (br d, J=3.18 Hz, 2H), 2.57-2.79 (m, 5H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.33 (dt, J=3.67, 1.83 Hz, 2H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 1H), 1.50 (s, 7H), 1.40 (s, 1H), 1.22-1.36 (m, 7H), 1.17 (t, J=7.46 Hz, 4H), 0.98-1.09 (m, 2H), 0.81-0.88 (m, 3H), 0.01-0.01 (m, 1H), -0.03-0.01 (m, 2H).

Ejemplo 33 Clorhidrato de 2-(4-(4-(7-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0535]



[0536] 1-((3-etil-4-hidroxifenil)amino)ciclobutanocarbonitrilo. A una mezcla de 4-amino-2-etil-fenol (0,700 g, 5,10 mmol, 1 eq) y ciclobutanona (0,715 g, 10,21 mmol, 0,762 mL, 2 eq) en THE (7 mL) se añadió cianuro de trimetilsililo (0,607 g, 6,12 mmol, 0,766 mL, 1,2 eq), y la solución se agitó a 20° C. durante 6 h. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,02 mL, 0,2 eq) y la solución se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con salmuera (100 mL), se secó, se filtró y se concentró bajo reducción. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (0-50% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 1-((3-etil-4-hidroxifenil)amino)ciclobutanocarbonitrilo (0,778 g, 3,60 mmol, 70,4% de rendimiento) como sólido marrón. MS (ESI) m/z 217.1 [M+1]⁺.

[0537] 5-(5-(3-etil-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. Se añadió gota a gota tiosfogeno (0,239 g, 2,08 mmol, 0,159 mL, 1 eq) a una mezcla de 1-(3-etil-4-hidroxianilino)ciclobutanocarbonitrilo (0,450 g, 2,08 mmol, 1 eq) y 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,389 g, 2,08 mmol, 1 eq) en DMA (18 mL). La mezcla se agitó a 60° C. durante 12 h, después se añadieron MeOH (2,7 mL) y una solución acuosa 2,0 M de HCl (1,8 mL, 1,73 eq). Después de 2 h a 15° C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con salmuera (100 mL×3), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 5-(5-(3-etil-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,160 g, crudo) como sólido marrón y se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 447.0 [M+1]⁺.

[0538] 5-(5-(4-(2-Bromoetoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución de 5-(5-(3-etil-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,400 g, 0,896 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (10 mL) se añadió carbonato potásico (0,371 g, 2,69 mmol, 3 eq) y 1,2-dibromoetano (3,370 g, 17,92 mmol, 1,35 mL, 20 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20-33% EtOAc en éter de petróleo). El compuesto 5-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,400 g, 0,723 mmol, 80,7% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 553,0 [M+1]⁺.

[0539] 4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 5-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,400 g, 0,723 mmol, 1 eq) en DMF (8 mL) se añadió DIEA (0,280 g, 2,17 mmol, 3 eq) y 2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,232 g, 1,08 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 60° C. durante 12 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (36-66% acetonitrilo+0,05% ácido fórmico en agua, 10 min). El compuesto 4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,400 g, 0,582 mmol, 80,6% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 687.3 [M+1]⁺.

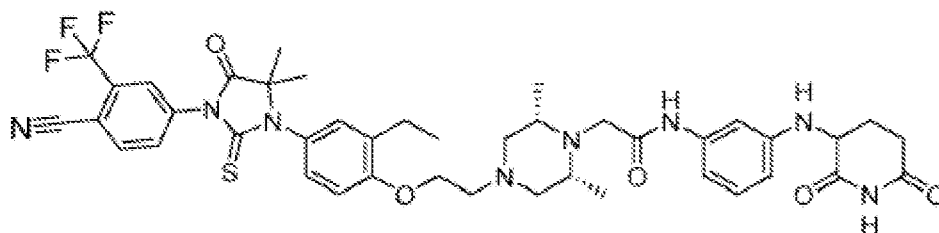
[0540] 5-(5-(4-(2-(3,3-Dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución de 4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,350 g, 0,509 mmol, 1 eq) en EtOAc (3 mL)

se añadió una solución 4,0 M de HCl en EtOAc (3,75 mL, 29,4 eq). La mezcla se agitó a 25° C durante 12 h y se concentró a presión reducida a 40° C. El compuesto clorhidrato de 5-(5-(4-(2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,300 g, 0,481 mmol, 94,4% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 587.2 [M+1]⁺.

[0541] Clorhidrato de 2-(4-(4-(7-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una solución de clorhidrato de 5-(5-(4-(2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,300 g, 0,481 mmol, 1 eq. 300 g, 0,481 mmol, 1 eq.) en DMF (5 mL) se añadió DIEA (0,311 g, 2,41 mmol, 5 eq) y 2-cloro-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,157 g, 0,529 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 50° C. durante 12 h, y después se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-(4-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,120 g, 0,134 mmol, 27,8% de rendimiento). MS (ESI) m/z 846.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.81 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.22 (d, J=1.60 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.40 Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.40 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.28 (dd, J=11.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.70-2.61 (m, 6H), 2.50-2.49 (m, 10H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.53-1.39 (m, 7H), 1.20 (t, J=7.60 Hz, 3H).

Ejemplo 34: Clorhidrato de 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0542]



[0543] 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2R,6S)-terc-butilo. Una mezcla de carbonato de cesio (0,395 g, 1,211 mmol), 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,350 g, 0,807 mmol) (preparado como se describe en el presente documento), y 4-(2-bromoetil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2R,6S)-terc-butilo (0,311 g, 0,969 mmol) en DMF (4,04 mL) se agitó a 60° C. durante 12 h. La reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2×100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para obtener un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía en columna (20-40% EtOAc en hexanos) para dar 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2R,6S)-terc-butilo (0,543 mmol, 67,3% de rendimiento). MS (ESI) m/z 674.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00-7.94 (m, 2H), 7.89-7.78 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 4H), 2.82 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.76-2.64 (m, 4H), 2.32 (dd, J=4.5, 11.3 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3H).

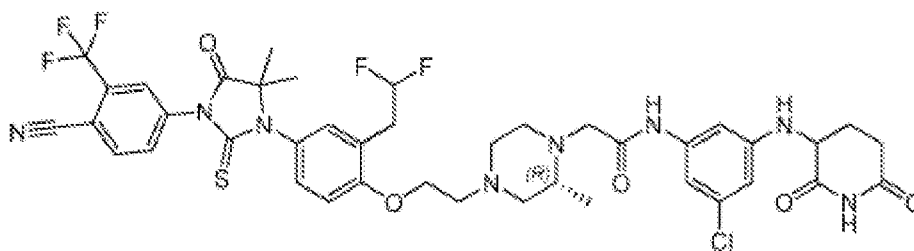
[0544] 4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Se trató una solución de 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2R,6S)-terc-butilo (0,366 g, 0,543 mmol) en DCM (2,72 mL) se trató con TFA (1,255 mL, 16,30 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc (75 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2×100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido vítreo que se llevó adelante sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 574.2 [M+1]⁺.

[0545] Clorhidrato de 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. Una mezcla de 4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,100 g, 0,174 mmol) y 2-cloro-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,052 g, 0,174 mmol) en DMF (0,349 mL) se trató con DIEA (0,122 mL, 0,697 mmol). La solución de reacción se agitó a 45° C. Tras 16 h, se observó una conversión del 30%. Se añadió yoduro sódico (0,013 g, 0,087 mmol) y se aumentó la temperatura a 60° C. Después de 36 h, la solución de reacción se diluyó con DMSO hasta un volumen total de 2 mL, se filtró y se purificó por métodos estándar para dar clorhidrato de 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-

il)amino)fenil)acetamida (0,012 g, 0,014 mmol, 8,0%). MS (ESI) m/z 833.0 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.79 (s, 1H), 8.40 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.26-7.12 (m, 3H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.47-6.40 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 9H), 2.73-2.62 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.24-1.10 (m, 9H).

Ejemplo 35: Clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida

[0546]



[0547] 2-(2-Bromoetoxi)-5-nitrobenzaldehído. Una mezcla de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (10,00 g, 59,84 mmol, 1,00 eq), 1,2-dibromoetano (112,41 g, 598,38 mmol, 45,15 mL, 10 eq), carbonato potásico (24,81 g, 179,51 mmol, 3 eq) y 18-corona-6 (1,580 g, 5,980 mmol, 0,10 eq) en acetonitrilo (100 mL) se calentó a reflujo 85° C. durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo aceitoso, que se lavó con éter de petróleo (300 mL×2). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-15% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 2-(2-bromoetoxi)-5-nitrobenzaldehído (10,32 g, 37,65 mmol, 62,9% de rendimiento) en forma de sólido blanco. MS (ESI) m/z 558.1; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.52 (s, 1H), 8.73 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=2.9$, 9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J=5.9$ Hz, 2H).

[0548] 4-(2-(2-formil-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Una mezcla de 2-(2-bromoetoxi)-5-nitrobenzaldehído (9,00 g, 32,84 mmol, 1 eq), 2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (R)-terc-butilo (7,89 g, 39,41 mmol, 1,20 eq) y bicarbonato sódico (8,28 g, 98,52 mmol, 3 eq) en acetonitrilo (45 mL) se agitó a 85° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-20% EtOAc en éter de petróleo). Las fracciones impuras se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa (15-45% de acetonitrilo en agua+0,225% de ácido fórmico, durante 25 min). La fracción pura se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del acetonitrilo, y el pH se ajustó a pH=8 con bicarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (50 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El 4-(2-(2-formil-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,10 g, 5,34 mmol, rendimiento del 16,3%) se obtuvo como un aceite amarillo claro tras purificación por cromatografía en columna de gel de sílice seguida de HPLC preparativa en fase inversa y se obtuvo como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 394.2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.46 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J=2.9$, 9.2 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.83 (br d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.08 (dt, $J=3.3$, 12.8 Hz, 1H), 2.96-2.79 (m, 3H), 2.68 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J=3.9$, 11.1 Hz, 1H), 2.17 (dt, $J=3.5$, 11.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.21 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0549] 4-(2-(2-(2,2-difluorovinil)-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Una mezcla de 4-(2-(2-formil-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (11,00 g, 27,96 mmol, 1.00 eq), 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (6,39 g, 41,94 mmol, 1,50 eq) y PPH_3 (11,00 g, 41,94 mmol, 1,50 eq) en DMF (50 mL) se agitó a 120° C. durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (500 mL×4). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice seguida de HPLC preparativa en fase inversa (20-50% de acetonitrilo en agua+0,1% de TFA, durante 33 min). La fracción seleccionada se concentró a presión reducida, se ajustó el pH a 8 con bicarbonato sódico (acuoso, saturado) y se extrajo con EtOAc (100 mL×5). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 4-(2-(2-(2,2-difluorovinil)-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (7,62 g, 17,65 mmol, 63,1% de rendimiento) como un material semisólido amarillo. MS (ESI) m/z 428.2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.37 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=2.7$, 9.0 Hz, 1H), 6.95 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.76-5.53 (m, 1H), 4.21 (t, $J=5.7$ Hz, 3H), 3.83 (br d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.09 (dt, $J=3.3$, 12.7 Hz, 1H), 2.91-2.75 (m, 3H), 2.67 (br d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J=3.9$, 11.1 Hz, 1H), 2.15 (dt, $J=3.4$, 11.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0550] 4-(2-(4-amino-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. A una solución de 4-(2-(2-(2,2-difluorovinil)-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (6,00 g, 14,04 mmol, 1,00 eq) en MeOH (60 mL) y TFA (1 mL) se añadió Pd/C (0,60 g, pureza del 10%) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a 25° C. durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-(2-(4-amino-2-(2,2-

difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (8,40 g, crudo, trifluoroacetato) como sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 400.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.01-6.83 (m, 3H), 4.34-4.15 (m, 3H), 3.89 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 3.27-3.05 (m, 8H), 2.57 (q, J=7.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.23-1.18 (m, 3H).

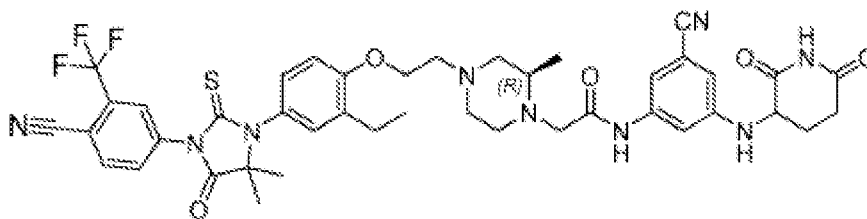
[0551] 4-(2-(2-(2,2-difluoroetil)-4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. A una mezcla de 4-(2-(4-amino-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (8,00 g, 20,03 mmol, 1 eq) y 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (7,81 g, 40,05 mmol, 5,87 mL, 2 eq) se añadió DIEA (30 mL) en una porción bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 127° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (600 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL×2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-25% EtOAc en éter de petróleo). El compuesto (R)-terc-butil 4-(2-(2-(2,2-difluoroetil)-4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (4,60 g, 6,78 mmol, 33,8% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 514.3 [M+1]⁺.

[0552] 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. A una solución de 4-(2-(2,2-difluoroetil)-4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (4,50 g, 8,76 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2,20 g, 9,64 mmol, 1,1 eq) en EtOAc (10 mL) se añadió TEA (7,27 g, 71,85 mmol, 10 mL, 8,2 eq) en una porción bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 80° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL×2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-30% EtOAc en éter de petróleo). El compuesto (R)-terc-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato (3,11 g, 4,42 mmol, 50,5% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 696.3 [M+1]⁺.

[0553] (R)-4-(3-(3-(2,2-Difluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de (R)-terc-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato (0.10 g, 0.14 mmol, eq) en DCM (1 mL) se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (5 mL, 139,15 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 25° C. durante 12 h, después se concentró a presión reducida a 60° C. El residuo se purificó por HPLC semipreparativa de fase inversa (17-47% acetoneitrilo+0,225% ácido fórmico en agua, durante 12 min). La fracción recogida se concentró para eliminar la mayor parte del acetoneitrilo y, a continuación, se trató con una solución acuosa 1,0 M de HCl. Tras liofilización, se aisló clorhidrato de (R)-4-(3-(3-(2,2-difluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,084 g, 0,133 mmol, 92,8% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 596.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.94 (br s, 2H), 8.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.54-6.15 (m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.94-3.58 (m, 6H), 3.34-3.22 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.32 (br d, J=6.4 Hz, 3H). **Clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida.** A una solución de (R)-4-(3-(3-(2,2-difluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,150 g, 0.252 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,089 g, 0,271 mmol, 1,07 eq) en DMF (3 mL) se añadió DIEA (0,098 g, 0,756 mmol, 0,131 mL, 3,00 eq) en una porción bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 50° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con DCM (40 mL×3). Las extracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida (0.092 g, 0.098 mmol, rendimiento del 38,8%). MS (ESI) m/z 889.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79 (s, 1H), 10.74-10.51 (m, 1H), 8.38 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (dd, J=1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.54-6.49 (m, 1H), 6.48-6.17 (m, 1H), 4.53 (br s, 2H), 4.33 (br dd, J=4.9, 11.6 Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 3.91 (br s, 5H), 3.39-3.23 (m, 5H), 3.16 (s, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.91 (dq, J=4.5, 12.3 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.32 (br d, J=5.0 Hz, 3H).

Ejemplo 36: Trifluoroacetato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0554]

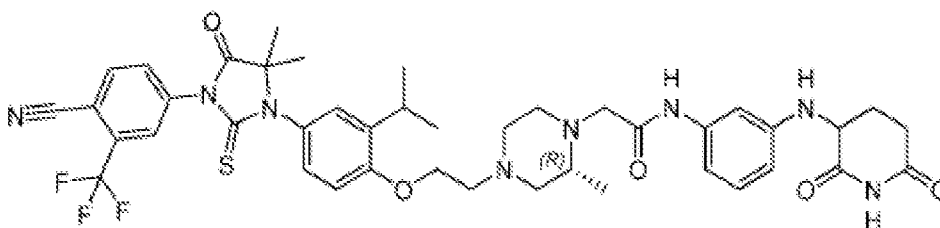


[0555] 2-((3H-[1,2,3]Triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. 3-Amino-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)benzonitrilo (0,290 g, 1,19 mmol), ácido 2-cloroacético (0,112 g, 1,19 mmol) (preparado como se describe aquí), HATU (0,587 g, 1,54 mmol) y DIEA (0,622 mL, 3,56 mmol) se combinaron en DMF (3 mL) y se agitaron a temperatura ambiente. Tras 45 min, la solución se concentró a presión reducida para obtener un aceite oscuro. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-90% EtOAc en hexanos). El material resultante se disolvió en EtOAc al 80% en hexanos y la solución se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base en forma de sólido amarillo (0,250 g, 0,56 mmol, 50,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 421 $[M+1]^+$.

[0556] 2-((R)-4-(2-((6-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-4-etilpiridin-3-il)oxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida trifluoroacetato. (R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo dihidrocloruro (0,121 g, 0,190 mmol), 2-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,08 g, 0,190 mmol), yoduro sódico (0,029 g, 0,190 mmol) y DIEA (0,133 mL, 0,761 mmol) se combinaron en DMF (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C en un vial con tapón de rosca. Tras 16 h, la solución se diluyó con DMSO (1 mL) y se purificó por métodos estándar para obtener el compuesto base (0,008 g, 0,009 mmol, 5,0% de rendimiento). MS (ESI) m/z 845 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.82 (s, 1H), 9.58-10.06 (m, 1H), 9.23-9.26 (m, 1H), 8.81-8.84 (m, 1H), 7.24 (br s, 2H), 7.09-7.20 (m, 3H), 6.78 (br s, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.39 (br s, 2H), 2.57-2.78 (m, 6H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.92 (qd, $J=12.19, 4.16$ Hz, 1H), 1.51 (s, 7H), 1.24 (br s, 1H), 1.17 (br t, $J=7.46$ Hz, 4H), 0.95-1.10 (m, 3H).

Ejemplo 37 Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0557]



[0558] 2-metil-4-(2-(4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butil. A una mezcla de 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (4,10 g, 9,23 mmol, 1 eq) (preparada como se describe aquí), y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,98 g, 5,830 mmol, 0,63 eq) en dioxano (40 mL) y agua (20 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (20 mL, 63 eq) en dioxano (40 mL) y agua (20 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,338 g, 0,46 mmol, 0,050 eq), y fosfato potásico (5,88 g, 27,69 mmol, 3 eq) en una porción a 25° C. bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 90° C. y se agitó durante 12 h. Después se enfrió a 25° C. y se vertió en agua helada (60 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (80 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL×2), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (9% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 2-metil-4-(2-(4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,69 g, 4,17 mmol, 45,2% de rendimiento) como aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 3.81 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.84 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.69 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J=11.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.14-2.12 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.21 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0559] 4-(2-(4-amino-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. A una solución de (R)-terc-butil 2-metil-4-(2-(4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (1,69 g, 4,17 mmol, 1 eq) en MeOH (15 mL) se añadió paladio sobre carbón activado (0,15 g, pureza del 10%) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a 30 °C durante 12 h, se filtró y

el filtrado se concentró. El residuo se vertió en agua helada (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 mL×2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-60% EtOAc en éter de petróleo). El compuesto (R)-terc-butil 4-(2-(4-amino-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (1,33 g, 3,52 mmol, 84,5% de rendimiento) se aisló como aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.01 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.81 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.86 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.76-2.71 (m, 3H), 2.30 (dd, J=11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.24 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.8 Hz, 6H)

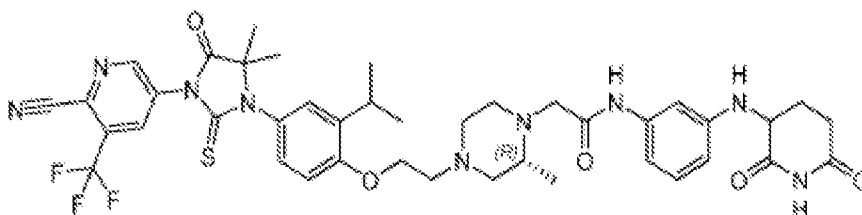
[0560] 4-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. A una mezcla de (R)-terc-butil 4-(2-(4-amino-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (1,33 g, 3,52 mmol, 1 eq) en 2-hidroxi-2-metilpropanenitrilo (3,26 g, 38,33 mmol, 10,88 eq) se añadió sulfato de magnesio (1,06 g, 8,81 mmol, 2,5 eq) en una porción a 20° C. bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 60° C. y se agitó durante 2 h, se enfrió a 25° C. y se vertió en agua helada (60 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (80 mL×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,70 g, crudo) como aceite marrón. MS (ESI) m/z 445.3 [M+1]⁺.

[0561] (R)-4-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Una mezcla de 4-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,30 g, 2,34 mmol, 1 eq) y 4-isocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,534 g, 2,34 mmol, 1 eq) en DMF (10 mL) en se agitó a 25° C. durante 1 h, después se trató con una solución 4,0 M de HCl en MeOH (2,92 mL, 5 eq) y se calentó a 80° C. durante 17 h. La mezcla se enfrió a 25° C. y se vertió en agua helada (40 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa semipreparativa (25-55% acetonitrilo en agua+0.05% HCl, 25 min), para obtener clorhidrato de (R)-4-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,486 g, 0,797 mmol, 34,0% de rendimiento) como espuma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.95-8.01 (m, 2H) 7.87-7.84 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.25-2.22 (m, 1H), 1.92 (t, J=10.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.24 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0562] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida clorhidrato. A una mezcla de (R)-4-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo hidrocloreto (0,300 g, 0,491 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,195 g, 0,586 mmol, 1,19 eq) en DMF (1,5 mL) se añadió DIEA (0,170 g, 1,310 mmol, 2,7 eq) en una porción a 25° C. bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,174 g de 0,198 mmol, rendimiento del 40,3%). 174 g, 0,198 mmol, rendimiento del 40,3%). MS (ESI) m/z 833.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.51-10.26 (m, 1H), 8.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.50 (br, 2H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.02-3.83 (m, 5H), 3.38-3.29 (m, 6H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.32 (br, 3H), 1.18 (d, J=6.8 Hz, 6H).

Ejemplo 38: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0563]



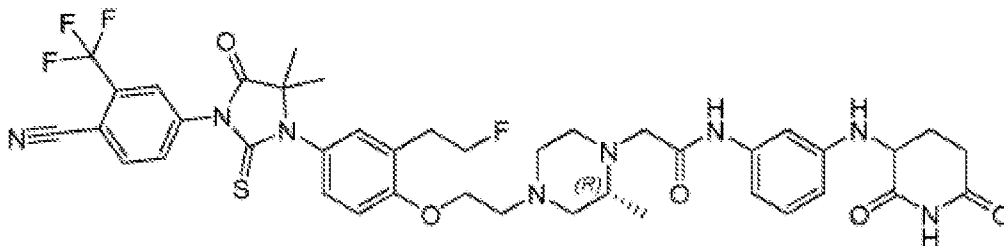
[0564] (R)-5-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una mezcla de (R)-terc-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (0,780 g, 1,40 mmol, 1 eq) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,322 g, 1,40 mmol, 1 eq) (preparado como se describe aquí) en DMF (3 mL) se añadió una solución 4,0 M de HCl en MeOH (4 M, 1,75 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 25° C. durante 1 h y luego se calentó a 80° C. durante 12 h. La mezcla se enfrió a 30° C. y se

concentró a presión reducida a 50° C. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (25-55% de acetonitrilo en agua+0.05% HCl, 40 min) para obtener clorhidrato de (R)-5-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,330 g, 0,540 mmol, 38,48% de rendimiento) como sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 575.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.04-9.56 (m, 2H), 9.25 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 3H), 4.47 (br, 2H), 3.75-3.49 (m, 10H), 1.51 (s, 6H), 1.30 (br, $J=5.2$ Hz, 3H), 1.19 (dd, $J=6.8$, 1.6 Hz, 6H).

[0565] Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de clorhidrato de (R)-5-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,150 g, 0,245 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,091 mg, 0,275 mmol, 1,12 eq) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (0,952 mg, 0,736 mmol, 3,00 eq) y la mezcla se calentó a 60° C. durante 12 h y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,131 mg, 0,148 mmol, 60,3% de rendimiento). MS (ESI) m/z 834.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.82 (d, $J=7.60$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 4.41 (br, 2H), 4.24 (dd, $J=11.2$, 4.8 Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.74-3.23 (m, 11H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.23 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

Ejemplo 39: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0566]



[0567] 4-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 2-((3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (1,50 g, 6,75 mmol, 1 eq) (preparada como se describe aquí), en DMF (15 mL) se añadió 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,08 g, 4,72 mmol, 0,7 eq). La mezcla se agitó a 20° C. durante 1 h, después se trató con una solución 4,0 M de HCl en MeOH (8,44 mL, 5 eq) y se agitó a 70° C. durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL×5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL×3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-20% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,47 g, 3,26 mmol, 48,2% de rendimiento) obtenido como una goma amarilla. MS (ESI) m/z 452.1 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ ppm 8.16-8.12 (m, 2H), 7.98 (br d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=2.6$, 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.09-3.00 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.56-1.50 (m, 1H).

[0568] 4-(2-hidroxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Una solución de (2R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 14,98 mmol, 1 eq), 2-bromoetanol (2,25 g, 17,98 mmol, 1,28 mL, 1,2 eq) y carbonato potásico (4,14 g, 29,96 mmol, 2 eq) en acetonitrilo (30 mL) se agitó a 90° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30% de EtOAc en éter de petróleo). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener (2R)-4-(2-hidroxi)etil)-2-metil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,50 g, 6,14 mmol, 40,9% de rendimiento) como aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.21 (s, 1H), 3.81 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J=3.2$, 12.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=1.6$, 11.2 Hz, 1H), 2.63 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.57-2.39 (m, 3H), 2.23 (dd, $J=4.0$, 11.2 Hz, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.21 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0569] 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Una mezcla de 4-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,443 mmol, 1 eq), (2R)-4-(2-hidroxi)etil)-2-metil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,140 g, 0,575 mmol, 1,3 eq) y PPh_3 (0,174 g, 0,664 mmol, 1,5 eq) en THE (2 mL) se enfrió a 0° C. Se añadió a la solución DIAD (0,134 g, 0,664 mmol, 0,129 mL, 1,5 eq), y la solución se agitó a 50° C. durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL×3), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 mL×3), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión

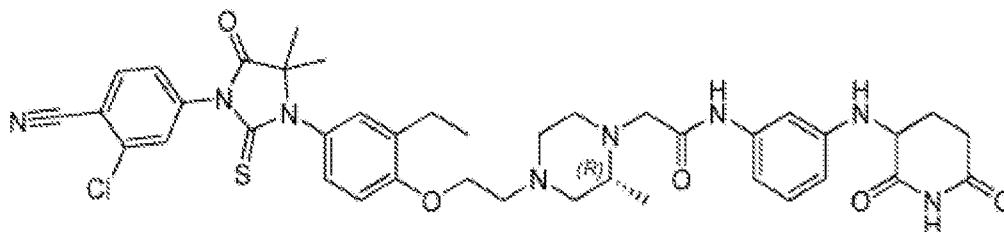
reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 50% en éter de petróleo) para obtener 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,340 g, crudo) como aceite marrón. MS (ESI) m/z 678.1 [M+1]⁺.

[0570] (R)-4-(3-(3-(2-Fluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Una solución de 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,300 g, 0,442 mmol, 1 eq) en una solución 4,0 M de HCl en dioxano (2,77 mL, 25 eq) se agitó a 25° C. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo, (R)-4-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,330 g, crudo, ácido clorhídrico), obtenido como sólido amarillo claro, se utilizó directamente para el siguiente paso. MS (ESI) m/z 578.1 [M+1]⁺.

[0571] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida clorhidrato. A una mezcla de (R)-4-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,325 mmol, 1 eq, clorhidrato), clorhidrato de 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,075 g, 0,227 mmol, 0,7 eq) y DIEA (0,147 g, 1,140 mmol, 0,198 mL, 3,5 eq) en DMF (1 mL) se agitó a 50° C. durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por métodos estándar para obtener 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,070 g, 0,080 mmol, 0,080 mmol, rendimiento del 24,7%). MS (ESI) m/z 837.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.78 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.71 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.59 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.25 (dd, J=4.8, 11.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 6H), 3.35 (d, J=16.4 Hz, 6H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.42 (dd, J=2.0, 4.0 Hz, 1H), 2.08 (td, J=4.6, 8.8 Hz, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.34-1.18 (m, 3H).

Ejemplo 40: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0572]



[0573] 2-Cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo. A una mezcla de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (0,50 g, 3,28 mmol, 1 eq) en agua (5 mL) se añadió dicloruro de tiocarbonilo (0,754 g, 6,550 mmol, 0,502 mL, 2 eq). La mezcla se agitó a 25° C. durante 2 h, después se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-1% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 2-cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo (0,60 g, 3,08 mmol, 94,1% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 236.9 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.61-7.67 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 8.02-8.06 (m, 1H).

[0574] 4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. A una mezcla de (R)-tert-butil 4-(2-(2-etil-4-((1-metil-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato (0,450 g, 0,971 mmol, 1 eq) y 2-cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo (0,378 g, 1,940 mmol, 2 eq) en EtOAc (3 mL) se añadió TEA (0,295 g, 2,910 mmol, 0,405 mL, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80° C. durante 8 h, después se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (33% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,600 g, 0,932 mmol, 96,0% de rendimiento) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 626.3 [M+1]⁺.

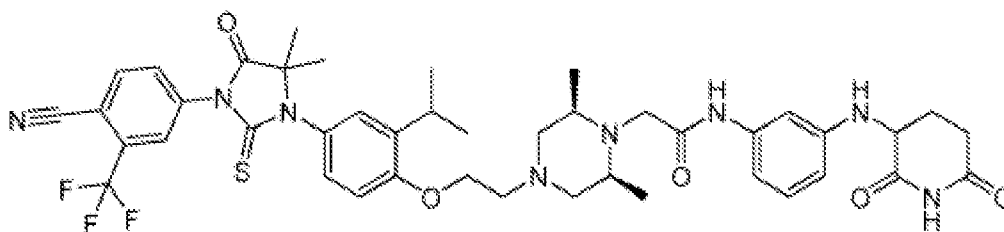
[0575] Clorhidrato de (R)-2-cloro-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo. A una mezcla de (R)-tert-butil 4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato (0,200 g, 0,319 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL) se añadió una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,08 mL, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25° C. durante 1,5 h, después se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de (R)-2-cloro-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-

dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (0,168 g, crudo), se obtuvo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 526.0 [M+1]⁺.

[0576] 2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-Cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida clorhidrato. A una mezcla de clorhidrato de (R)-2-cloro-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (0,168 g, 0,299 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,106 g, 0,358 mmol, 1,2 eq) en DMF (1,5 mL) se añadió DIEA (0,116 g, 0,896 mmol, 0,156 mL, 3 eq). La mezcla se agitó a 50° C. durante 8 h, se filtró y el filtrado se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,095 g de 0,115 mmol, rendimiento del 38,5%). MS (ESI) m/z 785.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (t, J=7.46 Hz, 3H), 1.33 (br s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.71-2.81 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 4H), 3.86-4.07 (m, 4H), 4.27 (br dd, J=11.31, 4.83 Hz, 2H), 4.51 (br s, 2H), 6.47 (dd, J=8.25, 1.28 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.44 Hz, 1H), 6.97-7.09 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 3H), 7.72 (dd, J=8.31, 1.83 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.83 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.31 Hz, 1H), 10.21-10.57 (m, 1H), 10.80 (s, 1H).

Ejemplo 41: Clorhidrato de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0577]



[0578] 1-(Benciloxi)-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benzeno. A una mezcla de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenzeno (10,00 g, 32,45 mmol, 1 eq) (preparada como se describe aquí), y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (10,91 g, 64,91 mmol, 2 eq) en dioxano (100 mL), se añadieron agua (50 mL) fosfato potásico (20,67 g, 97,36 mmol, 3 eq) y dicloruro de difenil fósforo diferroceno paladio (1,190 g, 1,62 mmol, 0,05 eq) en una porción a 25° C. bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 90° C. y se agitó durante 12 h. A continuación se concentró a presión reducida a 60° C. y se filtró. El residuo se vertió en agua helada (300 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (9% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 1-(benciloxi)-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benzeno (13,26 g, 49,20 mmol, 75,9% de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07-8.19 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 5H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 4H), 2.15 (d, J=0.8 Hz, 3H).

[0579] 4-Amino-2-isopropilfenol. A una solución de 1-(benciloxi)-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benzeno (11,90 g, 44,19 mmol, 1 eq) en EtOAc (120 mL) se añadió paladio sobre carbón activado (3,00 g, 10% de pureza) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a 30 °C durante 3 h, después se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en fase inversa (condición 0,1% FA) para obtener 4-amino-2-isopropilfenol (5,00 g, 33,07 mmol, 74,8% de rendimiento) como sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.60-6.58 (m, 2H), 6.44 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1H), 1.23 (d, J=7.2 Hz, 6H).

[0580] 2-((4-hidroxi-3-isopropilfenil)amino)-2-metilpropanenitrilo. A una mezcla de 4-amino-2-isopropilfenol (0,400 g, 2,65 mmol, 1 eq) en 2-hidroxi-2-metilpropanenitrilo (0,675 g, 7,94 mmol, 3 eq) se añadió sulfato de magnesio (0,796 g, 6,61 mmol, 2,5 eq) en una porción a 25° C. La mezcla de reacción se calentó a 60° C durante 12 h, y después se concentró a presión reducida a 40° C. El residuo se vertió en agua helada (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con agua. La mezcla de reacción se calentó a 60° C durante 12 h y después se concentró a presión reducida a 40° C. El residuo se vertió en agua helada (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 mL×2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 2-((4-hidroxi-3-isopropilfenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (0,730 g, crudo) como sólido rojo oscuro. MS (ESI) m/z 192.1 [M-26]⁺.

[0581] 4-(3-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Una mezcla de 2-((4-hidroxi-3-isopropilfenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (0,730 g, 3,34 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,530 g, 2,34 mmol, 0,7 eq) en DMF (7,5 mL) se agitó a 25° C durante 1 h, después se trató con una solución 4,0 M de HCl en MeOH (2 mL, 2,39 eq). La solución se agitó a 70 °C durante 12 h, se enfrió y se

concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se vertió en agua helada (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 mL×2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30-35% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,110 g, 2,48 mmol, 74,2% de rendimiento) como aceite rojo oscuro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99-7.97 (m, 2H), 7.85 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.27-1.29 (d, J=7.4 Hz, 6H).

[0582] 4-(3-(4-(2-Bromoetoxi)-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una mezcla de 4-(3-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,11 g, 2,48 mmol, 1 eq) y 1,2-dibromoetano (4,66 g, 24,80 mmol, 10 eq) en acetonitrilo (15 mL) se añadió carbonato potásico (1,03 g, 7,44 mmol, 3 eq) en una porción a 25° C. La mezcla se calentó a 90° C y se agitó 24 h, después se enfrió y se concentró a presión reducida a 40° C. El residuo se vertió en agua helada (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (70 mL×2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-45% EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,66 g, 1,19 mmol, 48,0% de rendimiento) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00-7.98 (m, 2H), 7.86 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.37 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.72 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.26-1.28 (d, J=6.8 Hz, 6H).

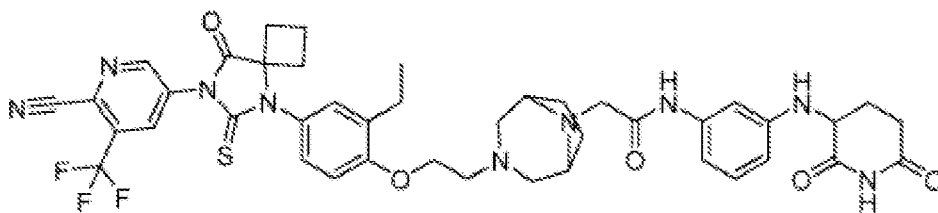
[0583] 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3S,5R)-terc-butilo. A una solución de 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,950 g, 3,21 mmol, 1,00 eq) y 3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3S,5R)-terc-butilo (0,688 g, 3,21 mmol, 1,00 eq) se añadió DIEA (1,250 g, 9,64 mmol, 1,7 mL, 3,00 eq) en DMF (10 mL). 688 g, 3,21 mmol, 1,00 eq) en DMF (10 mL) se añadió DIEA (1,250 g, 9,64 mmol, 1,7 mL, 3,00 eq) y yoduro sódico (0,144 g, 0,964 mmol, 0,30 eq) en una porción bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC semipreparativa de fase inversa (10-40% acetonitrilo+0,225% ácido fórmico en agua, durante 30 min). Las fracciones recogidas se extrajeron con EtOAc (100 mL×4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3S,5R)-terc-butilo (1,20 g, 2,52 mmol, 78,4% de rendimiento) como sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 474.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.77 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 1H), 6.40 (dd, J=1.6, 8.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80-2.53 (m, 6H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.89 (dq, J=4.8, 12.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.00 (d, J=5.6 Hz, 6H).

[0584] 2-((2S,6R)-2,6-Dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una solución de (3S,5R)-terc-butyl 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,70 g, 3,59 mmol, 1 eq) en dioxano (10 mL) se añadió ácido bromhídrico (8,89 M, 10 mL, 24,8 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 25° C. durante 1 h, se diluyó con agua (150 mL) y se liofilizó para dar bromhidrato de 2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (2,70 g, crudo) como sólido rojo. MS (ESI) m/z 374.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.82-10.76 (m, 1H), 11.04-10.74 (m, 1H), 10.38-9.99 (m, 1H), 9.79-9.30 (m, 2H), 7.47-7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03-6.88 (m, 1H), 6.57 (dd, J=2.5, 8.9 Hz, 1H), 4.53-4.21 (m, 3H), 3.99 (br s, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.24 (br s, 2H), 2.92-2.69 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 2.15-1.82 (m, 2H), 1.37 (br s, 6H).

[0585] Clorhidrato de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,150 g, 0,271 mmol, 1 eq) y hidrobromuro de 2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,202 g, 0,445 mmol, 1,64 eq) en DMF (1,5 mL) se añadió DIEA (0,105 g, 0,817 mmol, 3 eq), yoduro sódico (0,020 g, 0,135 mmol, 0,5 eq) en una porción a 25° C. bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 60° C. y se agitó durante 12 h. A continuación se enfrió a 30° C. y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,072 g, 0,081 mmol, 29,8% de rendimiento). MS (ESI) m/z 847.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79 (s, 1H), 10.65-9.98 (m, 1H), 8.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (dd, J=11.2, 4.8 Hz, 1H), 4.18-3.90 (m, 6H), 3.75-3.64 (m, 5H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 1.19 (d, J=6.8 Hz, 6H).

Ejemplo 42: Clorhidrato de 2-(3-(2-(4-(7-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0586]



5

10 **[0587] 5-[5-[4-(2-bromoethoxy)-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo.** A una solución de 5-[5-(3-etil-4-hidroxi-fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (1,23 g, 2,75 mmol, 1 eq) (preparado como se describe aquí), en acetonitrilo (30,8 mL, 0,09 M) se añadieron carbonato potásico (1,16 g, 8,28 mmol, 3 eq) y 1,2-dibromoetano (4,77 mL, 55,1 mmol, 20 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-33% EtOAc en hexanos) para obtener 5-[5-[4-(2-bromoethoxy)-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,867 g, 1,56 mmol, 56,7% de rendimiento) como sólido rosa claro. MS (ESI) m/z 553,0 [M+1]⁺.

15

20 **[0588] 3-[2-[4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-etil-fenoxi]etil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo.** A una solución de 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (0,057 g, 0,27 mmol, 1,2 eq) en DMF (2,25 mL, 0,100 M) se añadió 5-[5-[4-(2-bromoethoxy)-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,125 g, 0,23 mmol, 1 eq) y DIEA (0,14 mL, 0,79 mmol, 3,5 eq). La mezcla se calentó a 60° C. con agitación durante 18 h, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% hexano/EtOAc) para dar 3-[2-[4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-etil-fenoxi]etil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (0,129 g, 0,5 g). 4]octan-5-il]-2-etil-fenoxi]etil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (0,129 g, 0,19 mmol, 83,4% de rendimiento) como sólido blanquecino. MS (ESI) m/z 685,2 [M+1]⁺.

25

30 **[0589] Dihidrocloruro de 5-[5-[4-[2-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi]-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo.** 3-[2-[4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-etil-fenoxi]etil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (0,129 g, 0,19 mmol, 1 eq) se suspendió en DCM (0,83 mL, 0,23 M), se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,71 mL, 2,83 mmol, 15 eq), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró para obtener 5-[5-[4-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi]-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo dihidrocloruro (0,123 g, 0,19 mmol, 99,3% de rendimiento) como sólido beige. MS (ESI) m/z 585,2 [M+1]⁺.

35

40 **[0590] 2-(3-(2-(4-[7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida clorhidrato.** Se añadió 2-cloro-N-[3-((2,6-dioxo-3-piperidil)amino)fenil]acetamida (0,083 g, 0,28 mmol, 1,5 eq) a una mezcla agitada de 5-[5-[4-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi]-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo dihidrocloruro (0,123 g, 0,19 mmol, 1 eq), yoduro sódico (0,042 g, 0,28 mmol, 1,5 eq), DMF (1,55 mL, 1,2 molar) y DIEA (0,16 mL, 0,94 mmol, 5 eq). Tras agitar durante 1 h a 60° C., la solución se filtró y el filtrado se purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-[3-[2-[4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-etil-fenoxi]etil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-((2,6-dioxo-3-piperidil)amino)fenil]acetamida (0,106 g, 0,11 mmol, 61,5% de rendimiento). MS (ESI) m/z 844.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.48 (br s, 1H), 9.22 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.76 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.05 (t, 1H, J=8.0 Hz), 6.98 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J=8.9 Hz), 6.46 (dd, 1H, J=1.5, 8.1 Hz), 4.47 (br s, 2H), 4.25 (br dd, 1H, J=4.8, 11.4 Hz), 4.20 (br s, 3H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.2-3.6 (m, 6H), 2.6-2.8 (m, 6H), 2.3-2.5 (m, 4H), 2.22 (br s, 2H), 2.1-2.1 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.20 (t, 3H, J=7.5 Hz).

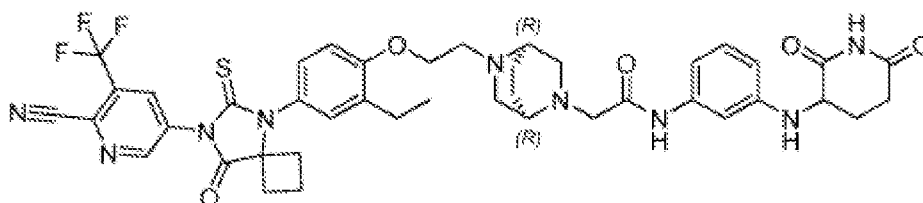
45

50

Ejemplo 43: Clorhidrato de 2-((1S,4S)-5-(2-(4-[7-(6-Cyano-5-(trifluorometil)pyridin-3-yl)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

55

[0591]



60

65

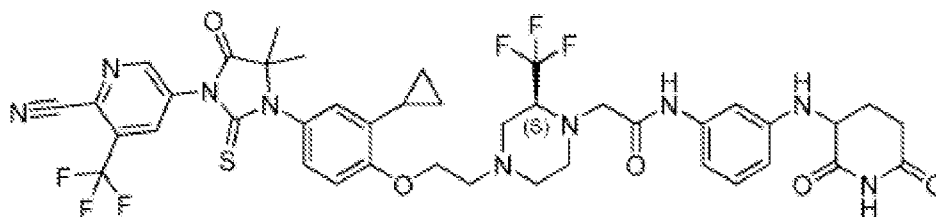
[0592] (1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo. A una solución de (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo (0,057 g, 0,27 mmol, 1,2 eq) en DMF (2,26 mL, 0,100 M) se añadió 5-[5-[4-(2-bromoeto)-3-etilfenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,125 g, 0,23 mmol, 1 eq), (preparado como se describe aquí), y DIEA (0,14 mL, 0,79 mmol, 3,5 eq). La mezcla se calentó a 60° C., mientras se agitaba durante 18 h. Tras la concentración a presión reducida, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% hexano/EtOAc) para dar (1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo (0,130 g, 0,19,5 g). 4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato (0,130 g, 0,19 mmol, 84,0% de rendimiento) como sólido beige. MS (ESI) m/z 685,2 [M+1]⁺.

[0593] Dihidrocloruro de 5-(5-(4-(2-((1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4] octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. (1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de terc-butilo (0,130 g, 0,19 mmol, 1 eq) se suspendió en DCM (0,84 mL, 0,226 molar) y se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,71 mL, 2,85 mmol, 15 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se concentró para obtener 5-(5-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo dihidrocloruro (0,124 g, 0,19 mmol, 99,3% de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 585,2 [M+1]⁺.

[0594] 2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida clorhidrato. Se añadió 2-cloro-N-[3-((2,6-dioxo-3-piperidil)amino)fenil]acetamida (0,084 g, 0,28 mmol, 1,5 eq) a una mezcla agitada de 5-(5-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo dihidrocloruro (0,124 g, 0,19 mmol, 1 eq), yoduro sódico (0,043 g, 0,28 mmol, 1,5 eq), DMF (1,57 mL, 0,120 molar) y DIEA (0,16 mL, 0,94 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60° C., y, a continuación, la solución se filtró y purificó por métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,102 g, 0,11 mmol, 58,3% de rendimiento). MS (ESI) m/z 844,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.80 (s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 9.22 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.76 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.05 (t, 1H, J=7.9 Hz), 6.99 (br s, 1H), 6.88 (br d, 1H, J=7.9 Hz), 6.46 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 4.57 (br s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 4.26 (br dd, 1H, J=4.8, 11.2 Hz), 4.04 (br s, 2H), 3.96 (br s, 2H), 3.86 (br s, 5H), 2.5-2.8 (m, 7H), 2.4-2.5 (m, 3H), 2.2-2.4 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 5H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.20 (t, 3H, J=7.5 Hz).

Ejemplo 44: 2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0595]



[0596] 1-(Benciloxi)-2-ciclopropil-4-nitrobenceno. A una mezcla de 1-benciloxi-2-bromo-4-nitro-benceno (15,0 g, 48,7 mmol, 1 eq) y ácido ciclopropilborónico (4,60 g, 53,5 mmol, 1,1 eq) en tolueno (120 mL) se añadió acetato de paladio(II) (1,09 g, 4,87 mmol, 0,1 eq), triciclohexilfosfina (4,10 g, 16,4 mmol, 0,3 eq), fosfato potásico (31,0 g, 146 mmol, 3 eq) y agua (15 mL). La reacción se agitó a 120° C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío y se añadió agua (100 mL) al residuo. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL×3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL×2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (9-17% EtOAc/éter de petróleo) para dar 1-(benciloxi)-2-ciclopropil-4-nitrobenceno (10,60 g, 39,36 mmol, 80,7% de rendimiento) como aceite rojo. MS (ESI) m/z 270,5 [M+1]⁺.

[0597] 4-Amino-2-ciclopropilfenol. A una solución de 1-benciloxi-2-ciclopropil-4-nitrobenceno (10,6 g, 39,3 mmol, 1 eq) en MeOH (150 mL) se añadió paladio sobre carbón activado (3,00 g, 3,94 mmol, 10% en peso, 0,1 eq) e hidróxido de amonio (1 mL). La reacción se agitó durante 3 h en atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 40 °C. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se agitó en EtOAc al 4%/éter de petróleo a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró para obtener el producto deseado (4,60 g, 30,8 mmol, 78,3% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. MS (ESI) m/z 150,1 [M+1]⁺.

[0598] 2-((3-ciclopropil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo. A una mezcla de 4-amino-2-ciclopropil-fenol (4,50

g, 30,1 mmol, 1 eq) en 2-hidroxi-2-metil-propanenitrilo (28,2 g, 332 mmol, 30,3 mL, 11 eq) se añadió sulfato de magnesio (18,1 g, 151 mmol, 5 eq). La reacción se agitó a 60° C durante 3 h. La reacción se concentró al vacío y se vertió en agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con éter etílico (30 mL×3) y se concentró al vacío para obtener 2-((3-ciclopropil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo crudo (10,0 g) como aceite rojo. MS (ESI) m/z 217.6 [M+1]⁺.

[0599] 5-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. Una mezcla de 2-((3-ciclopropil-4-hidroxifenil) amino)-2-metilpropanenitrilo (5,00 g, 23,1 mmol, 1 eq) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (5,83 g, 25,4 mmol, 1,1 eq) en DMF (30 mL) se agitó a 25° C. durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, se añadió ácido clorhídrico/MeOH (4 M, 11,5 mL, 2 eq), y la reacción se agitó a 80° C. durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en fase inversa (40-70% acetronitrilo+0,05% ácido clorhídrico en agua, 25 min), las fracciones recogidas se concentraron al vacío y el pH se ajustó a 8 con solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con éter etílico (300 mL×3), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto 5-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (5,20 g, 11,6 mmol, 50,4% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 447.1 [M+1]⁺.

[0600] 5-(3-(4-(2-Bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una mezcla de 5-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolino nitrilo (1,00 g, 2.24 mmol, 1 eq) y 1,2-dibromoetano (8,42 g, 44,8 mmol, 3,38 mL, 20 eq) en acetronitrilo (10 mL) se añadió carbonato potásico (0,93 g, 6,72 mmol, 3 eq). La reacción se agitó a 80° C durante 48 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en fase inversa (57-87% acetronitrilo+0,05% ácido clorhídrico en agua, 20 min). El compuesto 5-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimida zolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,30 g, 0,51 mmol, 22,7% de rendimiento, ácido clorhídrico) se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 555.0 [M+1]⁺.

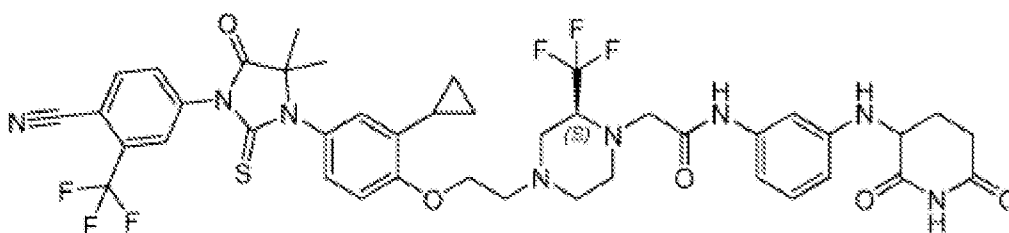
[0601] 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo. A una mezcla de (3S)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,08 g, 0,31 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,12 g, 0,41 mmol, 1,3 eq) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (0,20 g, 1,57 mmol, 0,27 mL, 5 eq) y yoduro sódico (14,1 mg, 0,09 mmol, 0,3 eq). La reacción se agitó a 80° C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter etílico (20 mL×2), y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (5% MeOH/DCM) para dar 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazin-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (0,04 g, 77,9 µmol, rendimiento del 24,7%) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 536.3 [M+Na]⁺.

[0602] N-(3-((2,6-Dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida. A una mezcla de (3S)-terc-butil 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,07 g, 0,13 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se añadió ácido bromhídrico/ácido acético (0,5 mL, 33% v/v). La reacción se agitó a 25° C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida (0,10 g, crudo, ácido bromhídrico) como sólido blanco.

[0603] 2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida (0,10 g, 0,20 mmol, 1 eq, ácido bromhídrico) y 5-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,13 g, 0,24 mmol, 1,2 eq) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (0,61 mmol, 0,11 mL, 3 eq) y yoduro sódico (0,01 g, 0,06 mmol, 0,3 eq). La reacción se agitó a 50° C durante 12 h. La mezcla se filtró, y el residuo se purificó por métodos estándar para obtener 2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil) piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (45,3 mg, 47,90 µmol, 23,7% de rendimiento, 97% de pureza, ácido clorhídrico). MS (ESI) m/z 886.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.69 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 9.23 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.40 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.24 (dd, J=4.8, 11.2 Hz, 1H), 3.91-3.54 (m, 7H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.61 (d, J=4.4 Hz, 2H).

Ejemplo 45: 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0604]



[0605] (3-(2-cloroacetamido)fenil)carbamato de bencilo. Una mezcla de ácido 2-cloroacético (3,02 mL, 26,8 mmol) y HATU (11,7 g, 30,9 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 25° C durante 12 h. A continuación se añadieron (3-aminofenil)carbamato de bencilo (5,00 g, 20,6 mmol) y DIEA (10,7 mL, 61,9 mmol). La reacción se agitó a 25° C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en fase inversa (40-70% acetonitrilo+0,05% ácido clorhídrico en agua, durante 20 min). Las fracciones recogidas se concentraron y el pH se ajustó a 8 con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con EtOAc (100 mL×3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar (3-(2-cloroacetamido)fenil)carbamato de bencilo (3,50 g, 10,9 mmol, 53,2% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 319.1 [M+1]⁺

[0606] 4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)fenil)amino-2-oxoetil-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo. A una mezcla de (3S)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,40 g, 1,57 mmol) y (3-(2-cloroacetamido)fenil)carbamato de bencilo (0,70 g, 2,20 mmol) en DMF (5 mL) se añadió yoduro sódico (71,0 mg, 0,47 mmol) y DIEA (0,82 mL, 4,72 mmol). La reacción se agitó a 90° C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (20 mL×3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (0-15% EtOAc/éter de petróleo). Se obtuvo 4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)fenil)amino-2-oxoetil-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,44 g, crudo) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 559.2 [M+Na]⁺.

[0607] 4-(2-((3-aminofenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo. Una mezcla de 4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)fenil)amino-2-oxoetil-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,44 g, 0,83 mmol) y paladio sobre carbón activado (0,10 g, 10% en peso) en MeOH (10 mL) se agitó a 25° C. bajo hidrógeno durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-(2-((3-aminofenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,28 g, 0,69 mmol, 83,9% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) m/z 347.1 [M+1]⁺.

[0608] 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo. A una mezcla de (S)-terc-butyl 4-(2-((3-aminofenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,28 g, 0,69 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (0,40 g, 2,09 mmol) en DMF (5 mL) se añadió bicarbonato sódico (0,17 g, 2,09 mmol). La reacción se agitó a 60° C. durante 48 h, y después la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante CLT preparativa (60% EtOAc/éter de petróleo) para dar 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (0,18 g, 0,35 mmol, 51,2% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 514.2 [M+1]⁺.

[0609] N-(3-((2,6-Dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida. A una mezcla de (3S)-terc-butyl 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,18 g, 0,13 mmol, 1 eq) en DCM (5 mL) se añadió ácido bromhídrico/ácido acético (0,48 mL, 33% de pureza). La reacción se agitó a 25° C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para dar N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida cruda (0,30 g, ácido bromhídrico) como sólido rojo.

[0610] 4-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Una mezcla de 2-((3-ciclopropil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanenitrilo (5,00 g, 23,1 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5,80 g, 25,4 mmol, 1,1 eq) en DMF (30 mL) se agitó a 25 °C durante 1 h. A continuación se añadió ácido clorhídrico/MeOH (4 M, 11,56 mL, 2 eq) y la reacción se agitó a 80° C. durante 12 h. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa (40-70% acetonitrilo+0,05% ácido clorhídrico en agua, 25 min). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío y el pH se ajustó a 8 con bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se extrajo con éter etílico (300 mL×3), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (4,90 g, 11,0 mmol, 47,6% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 446.2 [M+1]⁺.

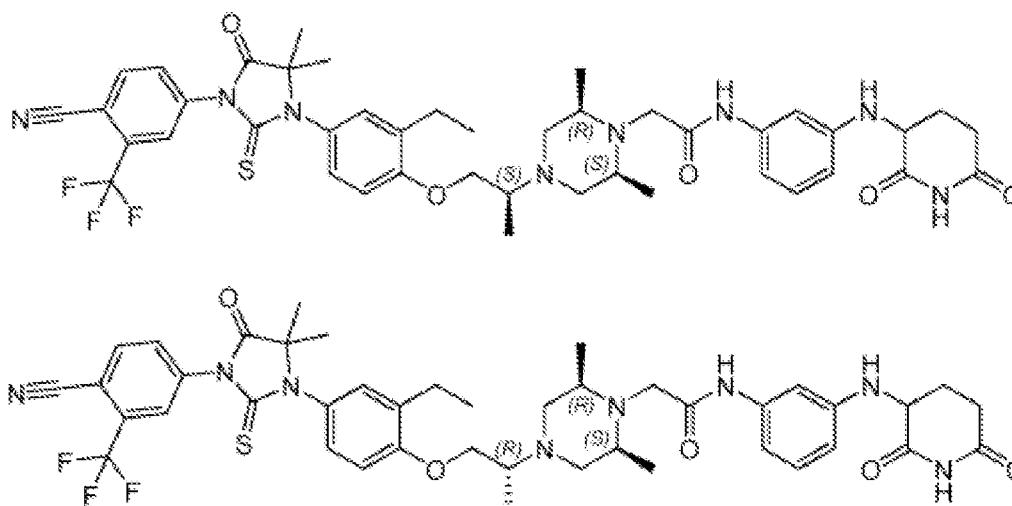
[0611] 4-(3-(4-(2-Bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una mezcla de 4-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,00 g, 2,24 mmol, 1 eq) y 1,2-dibromoetano (8,43 g, 44,9 mmol, 3 eq) en acetonitrilo (10 mL) se añadió carbonato potásico (0,93 g, 6,73 mmol, 3 eq). La reacción se agitó a 80° C durante 24 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa (57-87% acetonitrilo+0,05% de ácido clorhídrico en agua, 20 min) para obtener 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,650 g, 1,10 mmol, 49,2% de rendimiento, clorhidrato) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 554.0 $[M+1]^+$.

[0612] 2-((S)-4-(2-(4-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida (0,12 g, 0,25 mmol, 1 eq, ácido bromhídrico) y 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,16 g, 0,28 mmol, 1,13 eq, clorhidrato) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (0,13 mL, 3 eq) y yoduro sódico (0,01 g, 0,76 mmol, 0,3 eq). La reacción se agitó a 60° C durante 12 h. La mezcla se filtró y purificó por métodos estándar para obtener 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,09 g, 90,5 μ mol, 35,8% de rendimiento, 97% de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 885.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 8.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=1.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.40 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.54 (s, 3H), 4.24 (dd, $J=4.4, 11.2$ Hz, 1H), 3.66-3.44 (m, 6H), 3.41-3.24 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.25-2.01 (m, 3H), 1.97-1.81 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.61 (d, $J=3.6$ Hz, 2H).

Ejemplo 46: 2-((2S,6R)-4-((S)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida y 2-((2S,6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0613]



[0614] 4-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-*terc*-butilo y 4-((R)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-*terc*-butilo. A una mezcla de 2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-*terc*-butilo (1,20 g, 5,60 mmol) y 2-cloropropanoato de (R)-metilo (0,9 mL, 8,40 mmol) en DMF (10 mL) se añadió DIEA (2,9 mL, 16,8 mmol) en una porción a 25° C. La mezcla se calentó a 60° C. y se agitó durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL $\times$ 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3:1 éter de petróleo/EtOAc) para obtener una mezcla de 4-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-*terc*-butilo y 4-((R)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-*terc*-butilo (0,70 g, 2,33 mmol, rendimiento del 41,6%) como aceite amarillo claro. 70 g, 2,33 mmol, 41,6% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.04-4.12 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.54-2.67 (m, 3H), 2.38 (dd, $J=11.6, 4.4$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.25-1.31 (m, 9H).

[0615] 4-((S)-1-hidroxipropano-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-*terc*-butilo y 4-((R)-1-hidroxipropano-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-*terc*-butilo. A una solución de la mezcla obtenida anteriormente (0,68 g, 2,26 mmol) en THE (10 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (0,13 g, 3,40 mmol) por porciones a 0° C. La reacción se agitó a 0° C. durante 1 h. A la reacción se añadió THE (12 mL) y sulfato sódico anhidro (10 g). A la mezcla agitada se añadió agua (2 mL) gota a gota a 0° C., y la mezcla se agitó a 25° C. durante 0,5 h. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1:1 éter de petróleo/EtOAc) para obtener una mezcla de 4-((S)-1-hidroxipropano-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-*terc*-butilo y 4-((R)-1-hidroxipropano-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-*terc*-butilo (0,56 g, 2,04 mmol, rendimiento del 90,2%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 4.15 (q, J=6.0 Hz, 2H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.77 (dd, J=11.2, 4.4 Hz, 1H), 2.40-2.58 (m, 2H), 2.29 (dd, J=11.2, 4.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.23-1.36 (m, 6H), 0.88 (d, J=6.8 Hz, 3H)

[0616] 4-((S)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo y 4-((R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo. A una mezcla de 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,50 g, 1,15 mmol) y la mezcla obtenida anteriormente (0,47 g, 1,73 mmol) en tolueno (4 mL) se añadió (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (0,58 g, 2,31 mmol) a 25° C. bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota tributilfosfano (0,57 mL, 2,31 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 110° C. y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 45° C. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2:1 éter de petróleo/EtOAc) para obtener una mezcla de 4-((S)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo y 4-((R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R) terc-butilo (0,70 g, 1,02 mmol) como sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 688.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-8.01 (m, 2H), 7.85 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.05-4.11 (m, 3H), 3.85-3.96 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 5H), 1.58 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.27-1.32 (m, 9H), 1.21-1.25 (m, 3H)

[0617] 4-(3-(4-((S)-2-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo and 4-(3-(4-((R)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de la mezcla obtenida anteriormente (0,70 g, 1,02 mmol, 1 eq) en DCM (15 mL) se añadió TFA (7,70 g, 67,5 mmol, 5 mL, 66,4 eq) en una porción a 0° C. bajo N₂. La mezcla se agitó a 25° C. durante 1 h. La mezcla se purificó por HPLC semipreparativa en fase inversa (29-49% acetonitrilo en agua+0,1% TFA, 10 min). La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C para eliminar el acetonitrilo, y la fase acuosa se ajustó a pH 8 mediante una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL×3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL×3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla deseada de los productos 4-(3-(4-((S)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(3-(4-((R)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,48 g, 0,81 mmol, 79,4% de rendimiento, 99% de pureza). MS (ESI) m/z 588.2 [M+1]⁺

[0618] Enantiómero 1 y 2 de 4-(3-(4-((S o R)-2-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. La mezcla obtenida anteriormente (0,48 g, 0,81 mmol) se purificó por SFC quiral (columna: Phenomenex-Celulosa-2 (250 mm×30 mm, 10 µm); fase móvil: 50% 0,1% de amoníaco en 2-propanol, 3,7 min) para obtener 2 picos cuya quiralidad no se determinó.

[0619] El enantiómero 2 (0,27 g, 0,46 mmol, 55,8% de rendimiento, 99,6% de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-8.01 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.01-3.14 (m, 1H), 2.87-2.98 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.70 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.22-1.26 (m, 6H), 1.08 (d, J=6.0 Hz, 6H)

[0620] El enantiómero 1 (0,14 g, 0,24 mmol, 28,8% de rendimiento, 96,1% de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-8.02 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.03-7.12 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 2.81 (t, J=12.4 Hz, 2H), 2.70 (q, J=7.60 Hz, 2H), 2.05-2.18 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.21-1.26 (m, 6H), 1.09 (d, J=6.0 Hz, 6H);

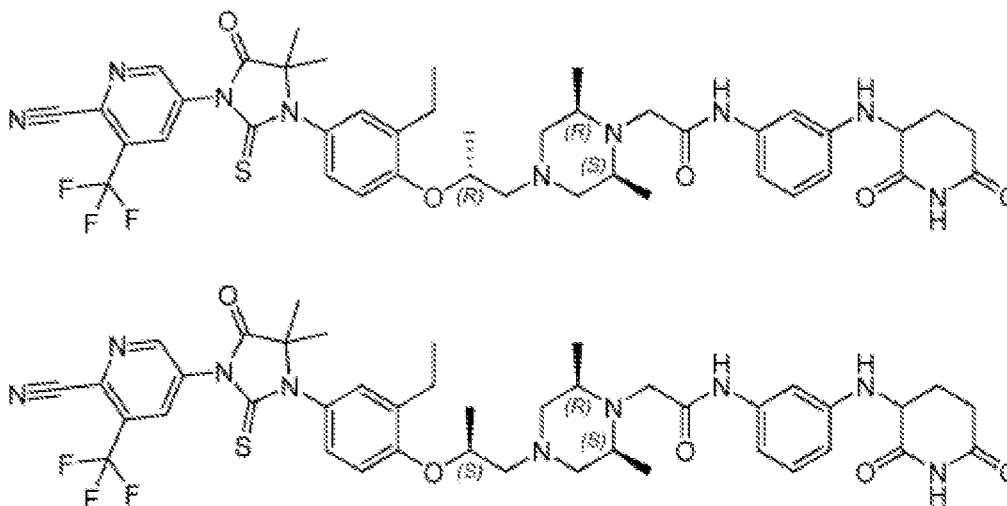
[0621] Enantiómero 2 de 2-((2S,6R)-4-((S o R)-1-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla del enantiómero 2 obtenido anteriormente (0,22 g, 0,37 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,17 g, 0,56 mmol, 1,5 eq) en DMF (5 mL) se añadió DIEA (0,15 g, 1,12 mmol, 0,2 mL, 3 eq) y yoduro potásico (0,03 g, 0,19 mmol, 0,5 eq) en una porción a 25° C. La mezcla se calentó a 50° C. y se agitó durante 12 h. La mezcla se enfrió a 25° C., y el residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL×3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL×3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener el enantiómero 2 de 2-((2S,6R)-4-((S o R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,12 g, 0,13 mmol, 34,9% de rendimiento, 99,0% de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 847.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.10-7.26 (m, 3H), 7.00-7.08 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.78-6.87 (m, 1H), 6.46 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.25 (dd, J=11.2, 4.8 Hz, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 3.86-4.08 (m, 3H), 3.55-3.80 (m, 4H), 2.68-2.79 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.32 (d, J=4.8 Hz, 6H), 1.17 (t, J=7.6 Hz, 3H).

[0622] El enantiómero 1 se preparó por el mismo método (0,058 g, 0,063 mmol, 16,82% de rendimiento, 95,29% de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 847.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.38-8.40 (d, J=8.0 Hz,

1H), 8.29 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.06-8.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.96 (br, s, 1H), 6.81-6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.44-6.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.36-4.43 (m, 2H), 4.24-4.28 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.66 (m, 7H), 2.69-2.78 (m, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, H), 1.86-1.95 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (m, 6H), 1.16-1.20 (d, J=7.6 Hz, 3H).

Ejemplo 47: 2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida y 2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0623]



[0624] 4-((S)-2-hidroxiopropil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo y 4-((R)-2-hidroxiopropil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo. Una mezcla de (2S,6R)-terc-butil 2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,50 g, 7,00 mmol) y (S)-2-metiloxirano (588 uL, 8,40 mmol) en agua (10 mL) se agitó durante 20 h a 70° C. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción, que se extrajo con DCM (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de 4-((S)-2-hidroxiopropil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo y 4-((R)-2-hidroxiopropil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo (1,80 g, 6,61 mmol) como aceite crudo incoloro. 80 g, 6,61 mmol, 94,4% de rendimiento) como aceite crudo incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08-4.14 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.73-2.76 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.56-2.58 (m, 1H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.08-2.12 (d, J=11.2, 4.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27-1.31 (m, 6H), 1.14-1.16 (d, J=6.0 Hz, 3H).

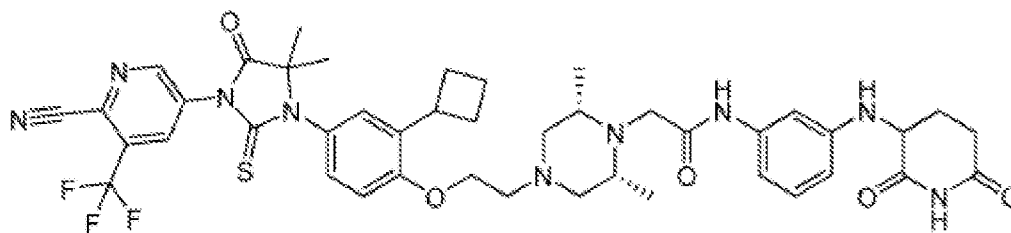
[0625] 4-((R)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo y 4-((S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo. A una solución de la mezcla obtenida anteriormente (0,60 g, 2,20 mmol, 1 eq) y 5-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,96 g, 2,20 mmol, 1 eq) en THE anhidro (1 mL) se añadió PPh₃ (0,69 g, 2,64 mmol, 1,2 eq), seguido de (E)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (1,34 g, 6,61 mmol, 1,28 mL, 3 eq) a 0° C., y después la mezcla de reacción se calentó a 20° C. durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC semipreparativa de fase inversa (48-68% de acetonitrilo en agua+0,1% de TFA, 10 min) y se repurificó por HPLC semipreparativa de fase inversa (43-63% de acetonitrilo en agua+0,1% de TFA, 10 min). El pH de las fracciones recogidas se ajustó a 7-8 con bicarbonato sódico saturado, y las fracciones se concentraron para eliminar los volátiles orgánicos. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL×3), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de (2S,6R)-tert-butil 4-((R)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-tert-butil 4-((S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,45 g, 0,65 mmol, 29,6% de rendimiento) como sólido marrón y la SFC quiral mostró un 31% de ee. MS (ESI) m/z 689.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 3H), 4.57-4.62 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 2.65-2.73 (m, 5H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.45 (d, J=6.0 Hz, 1H), 1.26-1.27 (m, 6H), 1.20-1.24 (m, 3H).

[0626] Enantiómeros 1 y 2 de 4-((R o S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (2S,6R)-terc-butilo. Los dos enantiómeros de 4-((R)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-

- etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo (0,45 g, 0,65 mmol, 1 eq) y 4-((S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-terc-butilo (0,20 g, 0,29 mmol, 0,44 eq) se separaron por SFC quiral (columna: Chiralpak AD-3 (50×4,6 mm ID, 3 µm); fase móvil: fase A dióxido de carbono, y fase B isopropanol (0,05% diisopropilamina); elución en gradiente: 5-40% IP (0,05% DIEA) en dióxido de carbono; caudal: 3 mL/min; longitud de onda: 220 nm; temp. columna 35° C.; contrapresión: 100 bar). A continuación, los dos enantiómeros se purificaron mediante HPLC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm, 10 µm); fase móvil: 20% 0,1% de amoníaco en isopropanol, 4,5 min, 60 min). No se determinó la quiralidad de los dos productos.
- 10 **[0627]** El enantiómero 1 (0,34 g, 0,49 mmol, 75,4% de rendimiento, 99,7% de pureza) se obtuvo como un sólido marrón con 100% de ee. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.05-7.07 (m, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 2H), 2.61-2.73 (m, 5H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.45 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.25-1.27 (m, 6H), 1.22-1.23 (m, 3H);
- 15 **[0628]** El enantiómero 2 (0,18 g, 0,26 mmol, 39,8% de rendimiento, 99,4% de pureza) se obtuvo como un sólido marrón con 100% de ee. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.05-7.07 (m, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 2.65-2.73 (m, 5H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.45 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.25-1.27 (m, 6H), 1.22-1.23 (m, 3H).
- 20 **[0629]** Enantiómeros 1 y 2 de 5-(3-(4-(((R o S)-1-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)propan-2-il)oxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución del enantiómero 1, (2S,6R)-terc-butil 4-((R o S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato (0,34 g, 0,49 mmol, 1 eq, 49 mmol, 1 eq), en DCM (6 mL) se añadió TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2 mL, 54,7 eq), y la mezcla se agitó durante 2 h a 20° C. La mezcla de reacción se vertió en
- 25 cloruro amónico saturado (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el enantiómero bruto 1 de 5-(3-(4-((R o S)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propan-2-il)oxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,24 g, 0,41 mmol, 82,6% de rendimiento) como sólido marrón. MS (ESI) m/z 589.2 [M+1]⁺.
- 30 **[0630]** El enantiómero 2 de 5-(3-(4-((R o S)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propan-2-il)oxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo se preparó usando los mismos métodos y dio un aceite amarillo. (130 mg, crudo) MS (ESI) m/z 589.3 [M+1]⁺.
- 35 **[0631]** Enantiómeros 1 y 2 de 2-((2S,6R)-4-((R o S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una solución del enantiómero 1, 5-(3-(4-(((R o S)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propan-2-il)oxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,24 g, 0,41 mmol, 1 eq), y 2-cloro-N-[3-((2,6-dioxo-3-piperidil)amino)fenil]acetamida (0,12 g, 0,41 mmol, 1 eq) en DMF (2,5 mL) se añadió DIEA (0,16 g, 1,22 mmol, 213 µL, 3 eq), seguido de yoduro potásico (0,03 g, 0,20 mmol, 0,5 eq). La mezcla de reacción se agitó
- 40 durante 12 h a 60 °C y, a continuación, se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener el enantiómero 1 de 2-((2S,6R)-4-((R o S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,14 g, 0,15 mol, 38,4% de rendimiento, 97,0% de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 848.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H), 9.25-9.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.83-8.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.86-6.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.46-6.48 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.25-4.29 (m, 5H), 3.73 (m, 3H), 3.48 (m, 3H), 2.67-2.79 (m, 3H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.30-1.38 (m, 9H), 1.15-1.19 (t, J=7.8 Hz, 3H).
- 45 **[0632]** Enantiómero 2 de 2-((2S,6R)-4-((R o S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,088 g, 0,104 mmol, 45,20% de rendimiento, 100% de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 848.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05-10.35 (m, 2H), 9.25 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.09-6.95 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.45-4.00 (m, 5H), 3.94-3.25 (m, 6H), 2.79-2.54 (m, 4H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.34-1.24 (m, 9H), 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3H).
- 50 **Ejemplo 48: 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida**

60 **[0633]**

65



[0634] 1-(Benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenzeno. A una mezcla de 2-bromo-4-nitrofenol (50,0 g, 0,229 mol, 1 eq) y bromometilbenzeno (47,0 g, 0,27 mol, 1,2 eq) en acetonitrilo (500 mL) se añadió carbonato potásico (63,4 g, 0,46 mol, 2 eq), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80° C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. Se añadió agua, se filtró la mezcla y la torta de filtración se lavó con agua. El producto bruto se trituró con 20:1 éter de petróleo/EtOAc, agitando a 25° C. durante 30 min y filtrando a continuación para obtener 1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenzeno (68,0 g, 0,22 mol, 96,2% de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48-8.49 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.16-8.19 (dd, J=9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H), 6.99-7.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H).

[0635] 1-(Benciloxi)-2-ciclobutil-4-nitrobenzeno. A una solución de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenzeno (5,00 g, 16,2 mmol, 1 eq) y ácido ciclobutilborónico (2,43 g, 24,3 mmol, 1,5 eq) en tolueno (50 mL) y agua (10 mL) se añadió carbonato de cesio (15,8 g, 48,6 mmol, 3 eq), seguido de Pd(dppf)₂Cl₂ (1,19 g, 1,62 mmol, 10 mol %). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 100° C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC semipreparativa en fase inversa (55-85% acetonitrilo en agua+0,1% TFA, 25 min). El pH de las fracciones recogidas se ajustó a 7-8 con bicarbonato sódico saturado y las fracciones se concentraron para eliminar los volátiles orgánicos, y la solución acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1-(benciloxi)-2-ciclobutil-4-nitrobenzeno (2,50 g, 8,82 mmol, rendimiento del 13,6%) como sólido blanco. MS (ESI) m/z: 284.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07-8.13 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 5H), 6.90-6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.72-3.83 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H).

[0636] 4-(Benciloxi)-3-ciclobutilanilina. A una solución de 1-(benciloxi)-2-ciclobutil-4-nitrobenzeno (2,50 g, 8,82 mmol, 1 eq) en EtOH (20 mL) y agua (20 mL) se añadió cloruro de amonio (2,36 g, 44,1 mmol, 5 eq), seguido de hierro (1,48 g, 26,4 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60° C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (8:1-3:1 éter de petróleo/EtOAc) para dar 4-(benciloxi)-3-ciclobutilanilina (1,90 g, 7,50 mmol, 84,9% de rendimiento) como aceite marrón. MS (ESI) m/z: 254,1 [M+1]⁺.

[0637] 2-((4-(Benciloxi)-3-ciclobutilfenil)amino)-2-metilpropanenitrilo. A una mezcla de 4-(benciloxi)-3-ciclobutilanilina (1,10 g, 4,34 mmol) en 2-hidroxi-2-metilpropanenitrilo (4,0 mL, 43,8 mmol) se añadió sulfato de magnesio (1,31 g, 10,8 mmol). La mezcla se calentó a 60° C. y se agitó durante 12 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se vertió en agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La reacción se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación. El compuesto 2-(4-benciloxi-3-ciclobutil-anilino)-2-metil-propanenitrilo (1,50 g, crudo) se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 294.2 [M+1-CN]⁺.

[0638] 5-(3-(4-(Benciloxi)-3-ciclobutilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. Una solución de 2-(4-benciloxi-3-ciclobutil-anilino)-2-metil-propanenitrilo (1,50 g, 4,68 mmol) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,29 g, 5,62 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 25° C. durante 1 h. A la solución se añadió ácido clorhídrico en MeOH (4 M, 5,85 mL), y la reacción se agitó a 80° C. durante 1 h. El residuo se vertió en agua (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC semipreparativa de fase inversa (85-98% acetonitrilo en agua+0,2% ácido clorhídrico, durante 12 min). El residuo se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, que se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto 5-(3-(4-(benciloxi)-3-ciclobutilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,18 g, 2,14 mmol, 45,8% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 551.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09-9.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.37-8.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.34-7.48 (m, 5H), 7.05-7.12 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.75-3.88 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 3H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.62 (s, 6H).

[0639] 5-(3-(3-ciclobutil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución de 5-(3-(4-(benciloxi)-3-ciclobutilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,18 g, 2,14 mmol) en DCM (15 mL) se añadió tribromoborano (1,61 g, 6,43 mmol) a -70° C. bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -70° C. durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió añadiendo

solución saturada de bicarbonato sódico (30 mL) a -20° C. y diluyendo de nuevo con agua (20 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-25% EtOAc/éter de petróleo) para dar 5-(3-(3-ciclobutil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,53 g, 1,15 mmol, 53,7% de rendimiento) como sólido amarillo. MS (ESI) m/z 461.2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09-9.12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.37-8.39 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.03-7.06 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 6.87-6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 3H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.62 (s, 6H).

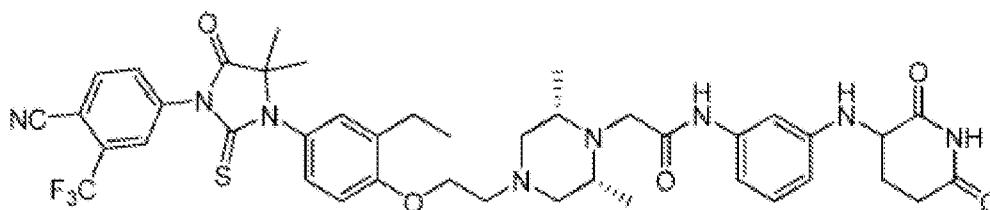
[0640] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo. A una solución de 5-(3-(3-ciclobutil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,33 g, 0,71 mmol, 1 eq), 2-((2R,6S)-4-(2-hidroxietil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,39 g, 1,43 mmol, 2 eq), y PPh_3 (0,37 g, 1,43 mmol, 2 eq) en THE (2 mL) se añadió (E)-diisopropildiazeno-1,2-dicarboxilato (0,28 g, 1,43 mmol, 2 eq) a 0° C. La reacción se agitó a 50° C. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, y el producto bruto se purificó por HPLC semipreparativa de fase inversa (50-70% acetonitrilo en agua+0,1% TFA, 10 min). El residuo se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,16 g, 0,22 mmol, rendimiento del 32,0%) se obtuvo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 715.5 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12-9.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.64-8.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.00-7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.15-4.23 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.97-3.09 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.80-2.86 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 5H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.06-1.13 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).

[0641] Ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético. Se trató una solución de 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,16 g, 0,23 mmol, 1 eq) se trató con ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 3,32 mL, 57,1 eq) y se agitó a 25° C. durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético crudo (0,16 g, crudo, clorhidrato) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 659.1 $[M+1]^+$.

[0642] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-Ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,08 g, 0,34 mmol, 1,5 eq, clorhidrato), ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,15 g, 0,22 mmol, 1 eq), HATU (0,13 g, 0,34 mmol, 1,5 eq) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (0,14 g, 1,14 mmol, 5 eq), y la reacción se agitó a 25° C. durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL), la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL $\times$ 5), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (72.0 mg, 0,08 mmol, 36,0% rendimiento, 98% pureza). MS (ESI) m/z 860.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.76 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.07-7.17 (m, 3H), 6.96-7.04 (m, 2H), 6.76-6.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.37-6.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.84-5.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.64-3.75 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.85-2.95 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.73 (br s, 5H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 2H), 1.76-2.09 (m, 8H), 1.52 (s, 6H), 0.96-1.02 (d, $J=5.6$ Hz, 6H).

Ejemplo 49: 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxiimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0643]



[0644] (3S,5R)-4-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de (3S,5R)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,20 g, 5,60 mmol, 1,00 eq) en DMF (7,2 mL) se añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,31 g, 6,72 mmol, 0,993 mL, 1,20 eq) y yoduro sódico (0,25 g, 1,68 mmol, 0,30 eq) y DIEA (2,17 g, 16,8 mmol, 0,30 eq). 993 mL, 1,20 eq), yoduro sódico (0,25 g, 1,68 mmol, 0,30 eq) y DIEA (2,17 g, 16,8 mmol, 2,93 mL, 3,00 eq) a 15° C. La mezcla resultante se agitó a 60° C. durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (21,0 mL)

y se extrajo con EtOAc (5,0 mL×2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,0 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100:1-0:1 éter de petróleo/EtOAc) para dar (3S,5R)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, crudo) como aceite amarillo.

[0645] 2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo. A una solución de (3S,5R)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 5,42 mmol, 1,00 eq) en MeOH (18,0 mL) se añadió ácido clorhídrico/MeOH (18,0 mL) a 10° C. La mezcla resultante se agitó a 10° C. durante 12 h. La mezcla se extinguió con bicarbonato sódico saturado hasta un pH de 8, se concentró a presión reducida y se extrajo con EtOAc (10,0 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,08 g, 4,73 mmol, 86,3% de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.44 (s, 2H), 2.81-2.89 (m, 4H), 2.44 (t, J=1.6 Hz, 2H), 1.477 (s, 9H), 1.05 (d, J=3.0 Hz, 6H).

[0646] 2-Bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenzene. A una solución de 2-bromo-4-nitrofenol (1,60 g, 7,34 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (12,8 mL) se añadió carbonato potásico (2,03 g, 14,7 mmol, 2,0 eq) y 1,2-dibromoetano (13,8 g, 73,4 mmol, 5,54 mL, 10,0 eq) a 15° C. La mezcla se agitó a 90° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite amarillo. Se añadió éter de petróleo (10,0 mL) al aceite mientras se agitaba, y se formó un sólido amarillo, que se filtró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50:1-0:1 éter de petróleo/EtOAc). El 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenceno (1,93 g, 5,94 mmol, 80,9% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.19-8.22 (dd, J=9.2 Hz, J=2.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.45 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J=6.4 Hz, 2H).

[0647] 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo. A una solución de 2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,08 g, 4,73 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (7,7 mL) se añadió carbonato potásico (1,31 g, 9,46 mmol, 2,0 eq) y 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenceno (1,54 g, 4,73 mmol, 1,0 eq) a 15° C. La mezcla resultante se agitó a 90° C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, la torta del filtro se lavó con acetonitrilo (2,0 mL×2) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100:1-0:1 éter de petróleo/EtOAc) para dar 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (2,08 g, 4,40 mmol, 93,1% de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 6.94 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.25 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.97-3.00 (m, 2H), 2.84-2.88 (m, 4H), 2.09 (t, J=10.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[0648] 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo. Una mezcla de 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (2,07 g, 4,38 mmol, 1,0 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,35 g, 8,76 mmol, 1,49 mL, 2,0 eq), carbonato potásico (2,79 g, 13,1 mmol, 3,0 eq) y Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,18 g, 0,22 mmol, 0,05 eq) en dioxano (12,4 mL) y agua (6,20 mL) se agitó a 90° C. bajo N₂ durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (5,00 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL×2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,00 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100:1-0:1 éter de petróleo/EtOAc) para obtener 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,80 g, crudo) como aceite marrón. MS (ESI) m/z 420.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 6.90-7.26 (m, 2H), 5.86 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.97-3.00 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 4H), 2.04 (t, J=10.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[0649] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo. A una solución de 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,80 g, 4,30 mmol, 1,0 eq) en MeOH (18,0 mL) se añadió paladio sobre carbón activado (0,18 g, 10% en peso, 1,0 eq). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H₂ (50 psi) a 30° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con MeOH (3,0 mL×3) y se concentró a presión reducida para dar 2-((2R,6S)-4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo crudo (1,68 g) como aceite negro. MS (ESI) m/z 392.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.47-6.50 (m, 1H), 4.01 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.74 (d, J=4.0 Hz, 2H), 2.72 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.01 (t, J=10.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.15 (d, J=7.6 Hz, 6H).

[0650] 2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)amino)-2-metilpropanoato de metilo. A una solución de 2-((2R,6S)-4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,68 g, 4,29 mmol, 1,0 eq) en 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (4,19 g, 23,2 mmol, 3,0 mL, 5,4 eq) se añadió bicarbonato sódico (1,08 g, 12,9 mmol, 0,50 mL, 3,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a 90° C durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc (3,0 mL×2), y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10:1-0:1 éter de petróleo/EtOAc). Se obtuvo 2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)amino)-2-metilpropanoato de metilo (1,05 g, 2,14 mmol, 50,0% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) m/z 492.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.43-6.46 (m, 1H), 4.01 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 2.84 (d, J=10.4 Hz, 2H), 2.73 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.54-2.56 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.14 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 6H).

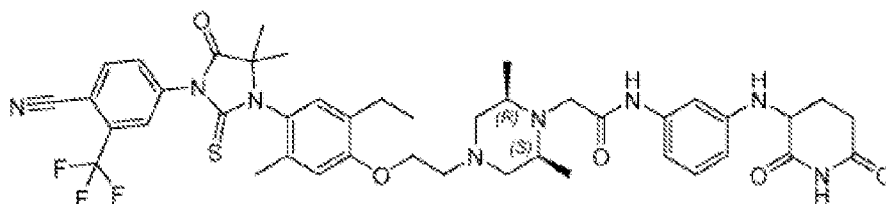
[0651] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo. A una solución de 2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)amino)-2-metilpropanoato de metilo (1,05 g, 2.14 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (8,4 mL) se añadió 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,97 g, 4,27 mmol, 2,0 eq) y TEA (0,65 g, 6,41 mmol, 0,89 mL, 3,0 eq). La mezcla resultante se agitó a 70° C. durante 12 h. La suspensión de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100:1-0:1 éter de petróleo/EtOAc). Se obtuvo 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,71 g, 1,04 mmol, 48,5% de rendimiento) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.98 (m, 2H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.11-4.15 (m, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.96-2.98 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 4H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.10 (d, J=6.0 Hz, 6H).

[0652] Clorhidrato de ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético. A una solución de 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo (0.70 g, 1,02 mmol, 1,0 eq) en DCM (4,9 mL) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 4,90 mL, 19,3 eq) gota a gota a 0° C. La mezcla resultante se agitó a 20° C. durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se trató con éter de petróleo (5,00 mL) y se agitó durante 10 min. La suspensión se filtró y la torta del filtro se secó para dar clorhidrato de ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,56 g, 0,80 mmol, 82,7% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 632.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 3H), 4.50 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.58-3.59 (m, 2H), 2.63-2.69 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.24-1.25 (m, 6H), 1.15-1.20 (m, 4H), 0.81-0.87 (m, 2H).

[0653] 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una solución de clorhidrato de ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (550 mg, 0,82 mmol, 1,0 eq) en DMF (3,3 mL) se añadió HATU (378 mg, 0,99 mmol, 1,2 eq), 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (199 mg, 0,91 mmol, 1,1 eq) y DIEA (63,8 mg, 4,94 mmol, 86,0 µL, 6,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a 25° C durante 4 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua (10,0 mL) a 0° C y después se filtró. La torta filtrada se disolvió en EtOAc (20,0 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (160 mg, 0,19 mmol, 23,3% de rendimiento). MS (ESI) m/z 833.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.8 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.00-7.03 (m, 3H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.27-4.30 (m, 1H), 4.15-4.17 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.90 (d, J=10.4 Hz, 2H), 2.59-2.74 (m, 10H), 1.89-2.07 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 50: 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0654]



[0655] (3R,5S)-1-(2-(Benciloxi)etil)-3,5-dimetilpiperazina. A una mezcla de (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (8,00 g, 70,1 mmol, 1 eq) y ((2-bromoetoxi)metil)benceno (15,1 g, 70,1 mmol, 1 eq) en DMF (80 mL) se añadió DIEA (27,1 g, 210 mmol, 3 eq), y la mezcla se agitó a 60° C. durante 4 h. El residuo se vertió en agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL×3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL×5), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60% EtOAc/éter de petróleo) para obtener (3R,5S)-1-(2-(benciloxi)etil)-3,5-dimetilpiperazina (10,1 g, 40,8 mmol, 58,2% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 249.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.62-3.56 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.63-2.57 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.67-1.60 (t, J=10.8 Hz, 2H), 1.06-1.00 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[0656] 2-((2S,6R)-4-(2-(benciloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de *tert*-butilo. A una mezcla de 2-bromoacetato de *tert*-butilo (7,97 g, 40,8 mmol, 1 eq) y (3R,5S)-1-(2-(benciloxi)etil)-3,5-dimetilpiperazina (10,1 g, 40,8 mmol, 1 eq) en DMF (100 mL) se añadió yoduro potásico (6,78 g, 40,8 mmol, 1 eq), y DIEA (15,8 g, 122 mmol, 3 eq) en una porción a 25° C. bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 25° C. y se agitó durante 5 h. El residuo se vertió en agua

(200 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL×5), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% EtOAc/éter de petróleo) para obtener 2-((2S,6R)-4-(2-(benciloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (12,2 g, 33,6 mmol, 82,5% de rendimiento) como aceite incoloro. MS (ESI) m/z 363.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, J=5H), 4.54 (s, 2H), 3.60-3.55 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.59-2.53 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.94-1.85 (t, J=10.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.11-1.05 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[0657] 2-((2S,6R)-4-(2-hidroxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo. A una solución de 2-((2S,6R)-4-(2-(benciloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (6,00 g, 16,5 mmol, 1 eq) en MeOH (120 mL) se añadió Pd/C (1,20 g, 10% en peso) e hidróxido de paladio (1,20 g, 20% en peso) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces, y después la mezcla se agitó bajo hidrógeno (15 psi) a 25° C. durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar 2-((2S,6R)-4-(2-hidroxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo crudo (8,06 g, 29,6 mmol, 89,4% de rendimiento) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.62-3.56 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.77-2.71 (d, J=9.6 Hz, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.98-1.90 (t, J=10.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.12-1.06 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[0658] 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butil. A una solución de 2-((2S,6R)-4-(2-hidroxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (4,00 g, 14,7 mmol, 1 eq) en THE anhidro (40 mL) se añadió 2-metilpropan-2-olato sódico (2,12 g, 22,0 mmol, 1,5 eq) bajo nitrógeno a 0° C., y la mezcla de reacción se agitó a 25° C. durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, se añadió 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno (5,16 g, 22,0 mmol, 1,5 eq) en THE anhidro (10 mL), y la reacción se agitó durante otras 12 h a 25° C. El residuo se vertió en una solución saturada de cloruro amónico (80 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL×3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL×1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC semipreparativa de fase inversa (30-45% acetonitrilo en agua+0,05% ácido clorhídrico, 15 min) para obtener 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (2,20 g, 4,52 mmol, 30,8% de rendimiento) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 486.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.26-4.20 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.14-2.06 (t, J=10.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.13-1.08 (d, J=6.0 Hz, 6H).

[0659] 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butil. A una mezcla de 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,78 g, 3,66 mmol, 1 eq) en dioxano (10 mL) y agua (5 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,13 g, 7,32 mmol, 2 eq) y carbonato sódico (0,77 g, 7,32 mmol, 2 eq). 13 g, 7,32 mmol, 2 eq), carbonato sódico (0,77 g, 7,32 mmol, 2 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (0,27 g, 0,36 mmol, 0,1 eq) en una porción a 25° C. bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 100° C. y se agitó durante 12 h. El residuo se vertió en agua (50 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL×1), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% EtOAc/éter de petróleo). El compuesto 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,50 g, 3,46 mmol, 94,5% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 434.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 6.98-6.86 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.89-5.80 (dd, J=18.0, 1.2 Hz, 1H), 5.40-5.33 (dd, J=11.2, 0.8 Hz, 1H), 4.22-4.17 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.12-1.08 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[0660] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butil. A una solución de 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,50 g, 3,46 mmol, 1 eq) en THE (20 mL) se añadió Pd/C (0,45 g, 10% en peso) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno tres veces, y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 25° C. durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC semipreparativa en fase inversa (1-28% de acetonitrilo en agua+0,2% de ácido fórmico, 11 min), y las fracciones deseadas se vertieron en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL), y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,88 g, 2,17 mmol, 62,7% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.05-3.99 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.89-2.82 (br d, J=10.4 Hz, 2H), 2.76-2.71 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.60-2.50 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.05-1.96 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.19-1.13 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.12-1.07 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[0661] 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-etil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato de metilo. Una mezcla de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,88 g, 2,17 mmol, 1 eq), 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (1,96 g, 10,8 mmol, 5 eq) y DIEA (1,40 g, 10,8 mmol, 5 eq) se agitó a 100° C. durante 24 h. El residuo se vertió en agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL×3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC semipreparativa en fase inversa (20-50% acetonitrilo en agua+0,2% ácido fórmico, 11 min), y las fracciones deseadas se vertieron en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL), y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-

3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-etil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato de metilo (0,38 g, 0,76 mmol, 35,2% de rendimiento) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 560.4 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.62 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.04-3.98 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.88-2.82 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 2.76-2.71 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.59-2.51 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05-1.96 (t, $J=10.8$, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.16-1.11 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.11-1.06 (d, $J=6.0$ Hz, 6H).

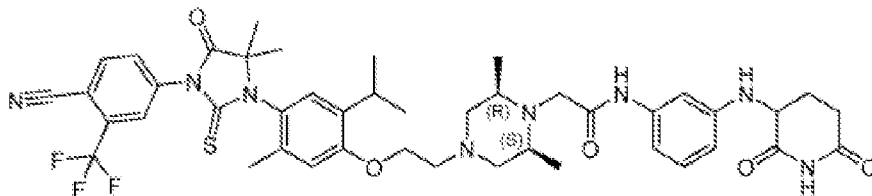
[0662] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo. Una mezcla de 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,26 g, 1,13 mmol, 1,5 eq), 2-((4-((3S,5R)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-etil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato de metilo (0,38 g, 0,75 mmol, 1 eq), TEA (0,23 g, 2,25 mmol, 3 eq) y EtOAc (3 mL) se agitó a 60° C. durante 10 h. El residuo se vertió en agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL×3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (1:1 éter de petróleo/EtOAc) para dar 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,21 g, 0,30 mmol, rendimiento del 39,8%) como aceite amarillo. 21 g, 0,30 mmol, 39,8% de rendimiento) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 702.5 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.90-7.85 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.23-1.18 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.12-1.10 (d, $J=6.0$ Hz, 6H).

[0663] Ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético. A una mezcla de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,21 g, 0,30 mmol, 1 eq) en DCM (0,5 mL) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 0,3 mL, 4 eq). La mezcla se agitó a 25° C. durante 1 h. La reacción se concentró para dar ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético bruto (0,26 g, HCl) como sólido marrón. MS (ESI) m/z 646.3 $[M+1]^+$.

[0664] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,11 g, 0,43 mmol, 1,27 eq, HCl), ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,26 g, 0,34 mmol, 1 eq, HCl), HATU (0,21 g, 0,54 mmol, 1,58 eq) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (0,23 g, 1,81 mmol, 5,28 eq), y la reacción se agitó a 25° C. durante 12 h. La reacción se filtró. El residuo se purificó por métodos estándar para obtener el Compuesto 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,12 g, 0,14 mmol, 39,7% de rendimiento, 98% de pureza). MS (ESI) m/z 847.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.76 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.42-8.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.34-8.29 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 4H), 6.82-6.75 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.44-6.37 (m, 1H), 5.92-5.84 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.94-2.85 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 2.79-2.68 (m, 5H), 2.64-2.53 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.05-1.97 (t, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.18-1.11 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.02-0.93 (d, $J=6.0$ Hz, 6H).

Ejemplo 51: 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

[0665]



[0666] 2-((2S,6R)-4-(2-(2-Bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetate. A una mezcla de terc-butoxido sódico (0,79 g, 8,26 mmol, 1,5 eq) en THE (5 mL) se añadió 2-((2S,6R)-4-(2-hidroxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,50 g, 5,51 mmol, 1 eq), y la mezcla se agitó a 0° C. durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, se añadió 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenzene (1,93 g, 8,26 mmol, 1,5 eq) en THE (10 mL), y la mezcla se agitó a 15° C. durante 1 h más. El residuo se vertió en una solución saturada de cloruro amónico (30 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL×3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC semipreparativa en fase inversa (30-43% acetonitrilo+0,225% ácido fórmico en agua, 10 min), y las fracciones recogidas se ajustaron a pH 7 con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajeron con EtOAc (50 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,19 g, 2,45 mmol, 44,4% de rendimiento) como sólido amarillo. MS (ESI) m/z 486.0 $[M+H]^+$; ^1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =8.28 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.31 (br s, 2H), 2.85 (br s, 4H), 2.72 (br s, 2H), 2.56 (s, 5H), 1.96-1.68 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.97 (d, J=6.1 Hz, 6H).

[0667] 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butil. A una mezcla de 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,19 g, 2,45 mmol, 1 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,62 g, 3,67 mmol, 1,5 eq) en dioxano (12 mL) y agua (1,2 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,09 g, 0,12 mmol, 0,05 eq) y carbonato sódico (0,78 g, 7,34 mmol, 3 eq), y la mezcla se agitó a 100° C. durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (25% EtOAc/éter de petróleo) para dar 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,20 g, 2,35 mmol, 95,9% de rendimiento, 87,5% de pureza) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 448,2 [M+H]⁺.

[0668] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo. A una mezcla de 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,95 g, 1,86 mmol, 1 eq) en MeOH (20 mL) se añadió paladio sobre carbón activado (0,20 g, 10% en peso) bajo atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla se agitó a 25° C. durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante TLC preparativa (100% EtOAc/éter de petróleo). Se obtuvo 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,50 g, 1,11 mmol, 59,9% de rendimiento, 93,3% de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 420,4 [M+H]⁺.

[0669] 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-isopropil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato de metilo. Una mezcla de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,50 g, 1,19 mmol, 1 eq) y 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (0,43 g, 2,38 mmol, 0,31 mL, 2 eq) en DIEA (1,5 mL) se agitó a 130° C. durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (67% EtOAc/éter de petróleo) para dar 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-isopropil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato de metilo (0,30 g, 0,52 mmol, 43,8% de rendimiento, 90,4% de pureza) como un aceite rojo. MS (ESI) m/z 520,5 [M+H]⁺.

[0670] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo. A una mezcla de 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-isopropil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato de metilo (0,25 g, 0,48 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,22 g, 0,96 mmol, 2 eq) en EtOAc (0,5 mL) se añadió TEA (0,14 g, 1,44 mmol, 0,20 mL, 3 eq), y la mezcla se agitó a 80° C. durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante TLC preparativa (50% EtOAc/éter de petróleo). Se obtuvo 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,25 g, 0,29 mmol, 61,5% de rendimiento, 84,7% de pureza) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 716,5 [M+H]⁺.

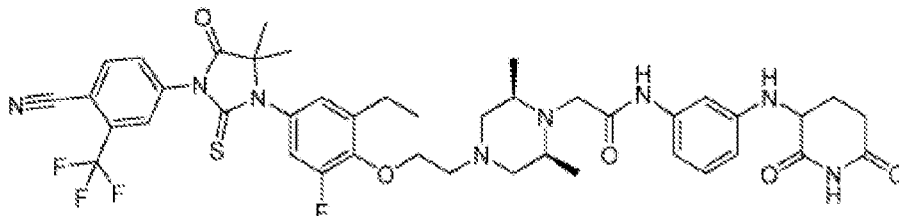
[0671] Ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético. A una mezcla de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,25 g, 0,29 mmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 mL, 45,6 eq), y la mezcla se agitó a 15° C. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico saturado (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL×3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,19 g) en bruto como sólido blanco. 19 g) como sólido blanco. MS (ESI) m/z 660,2 [M+H]⁺.

[0672] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,19 g, 0,29 mmol, 1 eq) y 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,06 g, 0,25 mmol, 0,85 eq, clorhidrato) en DMF (2 mL) se añadió HATU (0,12 g, 0,32 mmol, 1,1 eq) y DIEA (0,11 g, 0,88 mmol, 0,15 mL, 3 eq), y la mezcla se agitó a 15° C. durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por métodos estándar para obtener 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,07 g, 0,08 mmol). 07 g, 0,08 mmol, 26,7% de rendimiento, 95,6% de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 861,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 7.02-

6.98 (m, 2H), 6.84 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.46 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 4.48 (br s, 2H), 4.27 (br dd, J=4.9, 11.5 Hz, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.37-3.21 (m, 3H), 2.75 (br s, 2H), 2.62 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (td, J=4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (br s, 6H), 1.19 (dd, J=7.0, 8.6 Hz, 6H).

Ejemplo 52: 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida

[0673]



[0674] 2-Bromo-6-fluoro-4-nitrofenol. A una solución de 2-fluoro-4-nitrofenol (8,00 g, 50,9 mmol, 1 eq) en ácido acético (25 mL) se añadió bromo (8,95 g, 56,0 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a 15° C durante 3 h. La solución de reacción se vertió en agua (100 mL) para formar una suspensión amarilla. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (50 mL). La torta de filtración recogida se secó a presión reducida para dar 2-bromo-6-fluoro-4-nitrofenol bruto (9,80 g, 41,5 mmol, 81,5% de rendimiento) como sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (dd, J=2.8, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=10.4, 2.4 Hz, 1H).

[0675] 2-(Benciloxi)-1-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzeno. Una mezcla de 2-bromo-6-fluoro-4-nitrofenol (9,80 g, 41,5 mmol, 1 eq), (bromometil)benceno (8,52 g, 49,8 mmol, 1,2 eq), carbonato potásico (11,5 g, 83,0 mmol, 2 eq) y acetonitrilo (100 mL) se agitó a 90° C. durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (5% EtOAc/éter de petróleo) para dar 2-(benciloxi)-1-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzeno (12,0 g, 36,8 mmol, 88,6% de rendimiento) como sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (dd, J=2.4, 1.2 Hz, 1H), 8.31-8.21 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 3H), 5.35 (d, J=1.59 Hz, 2H).

[0676] 2-Fluoro-4-nitro-6-vinilfenol. A una solución de 2-(benciloxi)-1-bromo-3-fluoro-5-nitrobenzeno (5,0 g, 15,3 mmol, 1 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (4,72 g, 30,6 mmol, 2 eq) en dioxano (50 mL) y agua (10 mL) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (1,12 g, 1,53 mmol, 0,1 eq) y fosfato potásico (9,76 g, 46,0 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 90° C. durante 12 h bajo nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-4% EtOAc/éter de petróleo) para obtener 2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenol (2,00 g, 10,9 mmol, 71,2% de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.19 (m, 1H), 7.93 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.35-5.94 (m, 2H), 5.55 (d, J=10.8 Hz, 1H).

[0677] 2-((2S,6R)-4-(2-(2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo. A una solución de 2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenol (1,80 g, 9,83 mmol, 1 eq), 2-((2S,6R)-4-(2-hidroxietil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (2,94 g, 10,8 mmol, 1 eq) y di-n-hexadeciliditiofosfato de amonio (4,96 g, 19,6 mmol, 2 eq) en tolueno (5 mL) se añadió tributilfosfano (3,98 g, 19,6 mmol, 2 eq) a 0° C. bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 110° C. durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el producto bruto se purificó por HPLC semipreparativa en fase inversa (35-65% acetonitrilo en agua+0,225% ácido fórmico, 8 min). El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 añadiendo una solución acuosa de bicarbonato sódico en saturación. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL×3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 2-((2S,6R)-4-(2-(2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,90 g, 4,34 mmol, rendimiento del 44,2%) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27-8.22 (m, 1H), 8.10 (dd, J=11.6, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=17.6, 11.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.51 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.59 (t, J=5.2 Hz, 2H), 1.71 (t, J=10.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[0678] 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo. A una solución de 2-((2S,6R)-4-(2-(2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,90 g, 4,34 mmol, 1 eq) en MeOH (20 mL) se añadió Pd/C (0,20 g, 10% en peso) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno tres veces, y después la mezcla se agitó bajo hidrógeno (15 psi) a 30° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (0-25% EtOAc/éter de petróleo) para obtener 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,30 g, 3,17 mmol, 73,1% de rendimiento) como aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.24-6.15 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.84 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.76 (d, J=10.0 Hz, 2H), 2.54-2.51 (m, 4H), 1.75 (t, J=10.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.09 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.0 Hz, 6H).

[0679] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo.** Una mezcla de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (0,80 g, 1,95 mmol, 1 eq), 2-hidroxi-2-metilpropanenitrilo (4,66 g, 54,7 mmol, 5 mL, 28,1 eq) y sulfato de magnesio (0,59 mg, 4,88 mmol, 2,5 eq) se agitó a 60° C. durante 12 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (30 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo crudo (1 g) como aceite amarillo. MS (ESI) m/z 477.4 [M+1]⁺.

[0680] **Ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético.** A una solución de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato de terc-butilo (1,00 g, 2.10 mmol, 1 eq) en DMF (5 mL) se añadió 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,48 g, 2,10 mmol, 1 eq), y la mezcla se agitó a 25° C. durante 1 h. A continuación se añadió ácido clorhídrico en MeOH (4 M, 5,56 mL, 10,6 eq), y la mezcla se agitó a 80° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el producto bruto se purificó por HPLC semipreparativa en fase inversa (30-60% de acetonitrilo en agua+0225% de ácido clorhídrico, 20 min) para obtener ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,18 g, 0,28 mmol, 13,2% de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.02-3.77 (m, 3H), 3.66 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.29-3.08 (m, 2H), 2.74 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.35 (s, 2H), 1.28-1.15 (m, 9H).

[0681] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida.** A una solución de ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,17 g, 0.26 mmol, 1 eq) y 3-((3-amino fenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,074 g, 0,29 mmol, 1,1 eq, clorhidrato) en DMF (2 mL) se añadió HATU (0,11 g, 0,29 mmol, 1,1 eq) y DIEA (0,17 g, 1,31 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 25° C. durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró y purificó por métodos estándar para obtener 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida (0,08 g, 0,09 mmol, 35,9% de rendimiento). MS (ESI) m/z 851.4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.27 (dd, J=12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 3H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.60-4.51 (s, 2H), 4.28 (dd, J=11.2, 4.8 Hz, 5H), 3.80 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.65-3.37 (m, 4H), 2.80-2.69 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.38 (d, J=5.2 Hz, 6H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H).

ENSAYOS

ENSAYOS CELULARES

[0682] **Ensayo de Degradación AR VCAP.** Los compuestos de ensayo se dispensaron previamente en una placa de fondo transparente Corning CellBind de 96 pocillos (Cat. nº 3300) utilizando un dispensador acústico para realizar una serie de 10 concentraciones a una dilución 1:3 para cada compuesto. La concentración final máxima de cada compuesto fue de 5 µM. Como control se utilizó DMSO a una concentración final del 0,1%. Las células VCaP cultivadas en DMEM con un 8% de suero bovino fetal (FBS) se sembraron a 50K células por pocillo en un volumen de 200 µL en la placa de compuestos y se incubaron a 37° C. en un incubador de CO₂ durante 24 h. Se retiró cuidadosamente el medio de las células y se colocó la placa en hielo. Se añadieron 100 µL de tampón de lisis celular 1x helado de Cell Signaling Technologies (Cat #9803) a cada pocillo de las células y se incubó la placa a 4 °C en un agitador durante 1 h. Se utilizaron 15 µL de lisado celular para la detección AR ELISA utilizando un kit PathScan Total Sandwich AR ELISA (Cell Signaling Technology, Cat #12580). Los niveles de AR en los pocillos tratados con compuestos se normalizaron con respecto al control con DMSO y se expresaron como porcentaje del control (PdC) (y). Se utilizó un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo sigmoidal dosis-respuesta) para determinar la DC₅₀ y la EC₅₀ del compuesto, utilizando la siguiente ecuación:

$$y=(A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))$$

A=Y_{Min} (nivel más bajo de AR normalizado con respecto al control DMSO en respuesta al tratamiento con el compuesto, determinado por el ajuste de la curva).

B=Y_{Max} (nivel máximo de AR determinado por el ajuste de la curva)

C=EC₅₀

D=Coefficiente de Hill

x=concentración del compuesto

EC₅₀=concentración del compuesto cuando y=(Y_{Max}-Y_{Min})/2

DC₅₀=concentración del compuesto cuando y=50% del control DMSO (50% degradación AR)

y=nivel de proteína AR normalizado con respecto al control DMSO

[0683] El nivel medido más bajo de AR normalizado al control DMSO en respuesta al tratamiento con el compuesto,

denominado valor Y, se utilizó para caracterizar la eficiencia de degradación de AR mediada por el compuesto.

[0684] Cada uno de los Compuestos de Piperidina Diona en la Tabla 1, fue probado en el ensayo de degradación AR de VCAP, y se encontró que tenían actividad en el mismo. Todos los compuestos de la Tabla 1 mostraron tener una $DC_{50} < 1 \mu M$ e $Y < 50\%$ del control DMSO.

[0685] Ensayo de proliferación de células de cáncer de próstata. Las células VCAP o ENZR se sembraron a razón de 10.000 células por pocillo en placas CellBind (Costar) de 96 pocillos utilizando un medio DMEM+8% FBS. Las células se incubaron durante la noche a 37 °C y el compuesto de ensayo se diluyó en serie y se añadió al pocillo. Tras siete días de incubación, el medio de ensayo se retiró por inversión y la placa se congeló durante la noche a -80 °C. Las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se añadieron 100 μL de agua desionizada (ddH_2O) a cada pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C en un incubador no- CO_2 durante 1 h y, a continuación, se congelaron a -80 °C durante la noche. Las placas se descongelaron a temperatura ambiente y se añadieron a cada pocillo 100 μl de tampón TNE (NaCl, Tris, EDTA) + colorante Hoescht (1,0 mg/ml, 1:400). La señal fluorescente se midió a 460 nm. Todos los datos se normalizaron como porcentaje del control DMSO. Se utilizó un Modelo Logístico de Cuatro Parámetros (Modelo Sigmoidal Dosis-Respuesta) para determinar el valor GI_{50} del compuesto, utilizando la siguiente ecuación:

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

A = Y_{Min} (viabilidad celular más baja en unidad de luminiscencia normalizada con respecto al control DMSO en respuesta al tratamiento con el compuesto determinada por el ajuste de la curva).

B = Y_{Max} (viabilidad celular máxima medida como unidad de luminiscencia normalizada con respecto al control DMSO, determinada por el ajuste de la curva).

C = EC_{50}

D = Coeficiente de Hill

GI_{50} = concentración del compuesto cuando $Y = (Y_{Max} + Y_{t0})/2$

EC_{50} = concentración del compuesto cuando $y = (Y_{Max} - Y_{Min})/2$

IC_{50} = concentración del compuesto cuando $Y = 50\%$ del control DMSO

y = viabilidad celular medida como unidad de luminiscencia y normalizada como porcentaje del control DMSO

t_0 = tiempo de adición del compuesto

Y_{t0} = valor de y en t_0

[0686] Los Compuestos de Piperidina Diona han sido, o serán probados en el ensayo de proliferación de células de cáncer de próstata, y han demostrado, o demostrarán, tener actividad en el mismo.

EN VIVO

[0687] Ensayo de Degradación AR. Se realizaron ensayos de degradación de AR in vivo en ratones NSG portadores de tumores xenoinjertados de cáncer de próstata VCaP. Se inocularon células VCaP a ratones NSG macho en la región del flanco por encima de la pata derecha. Tras la inoculación de los animales, se dejó que los tumores crecieran hasta aproximadamente 500 mm^3 antes de la aleatorización. A los animales aleatorizados se les administraron compuestos de prueba formulados en un 20% de Labrasol, 80% de tampón citrato 25 mM pH 3. Los compuestos se administraron por vía oral una vez al día durante 3 días. Tras la última dosis de administración del compuesto, se recogió el plasma y los tumores y se procesaron para los ensayos de degradación de AR. Los niveles intratumorales de AR se midieron mediante análisis de inmunoelectrotransferencia. El análisis estadístico se realizó mediante un análisis de varianza unidireccional (ANOVA).

[0688] Los Compuestos de Piperidina Diona han sido, o serán probados en el ensayo de degradación de RA in vivo, y han demostrado, o demostrarán, tener actividad en el mismo.

[0689] Modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata VCaP. El estudio de xenoinjerto se realizó con ratones NSG macho portadores de tumores de xenoinjerto de cáncer de próstata VCaP. Se inocularon células VCaP por vía subcutánea a ratones NSG macho en la región del flanco por encima de la pata trasera derecha. Tras la inoculación de los animales, se dejó que los tumores crecieran hasta aproximadamente 200 mm^3 antes de la aleatorización. Durante la aleatorización, los ratones portadores de tumores VCaP de entre 75 y 250 mm^3 fueron agrupados y distribuidos aleatoriamente en varios grupos de tratamiento. Los compuestos de prueba formulados en 20% Labrasol, 80% tampón citrato 25 mM pH 3 se administraron en un volumen de dosis de 5 mL/kg. Los compuestos se administraron por vía oral una vez al día durante todo el estudio. Los tumores se midieron dos veces por semana con calibradores y los volúmenes tumorales se calcularon mediante la fórmula $W^2 \times L/2$. El análisis estadístico se realizó mediante un análisis de la varianza (ANOVA) unidireccional o bidireccional.

[0690] Los Compuestos de Piperidina Diona han sido, o serán probados en el modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata VCAP y han demostrado, o demostrarán, ser eficaces como tratamientos del cáncer de próstata en los modelos.

TABLA DE ACTIVIDADES

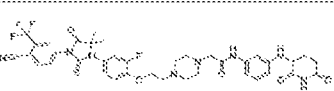
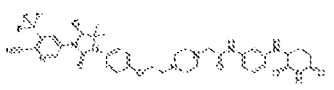
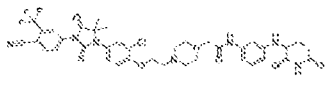
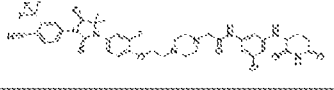
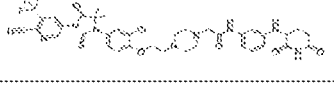
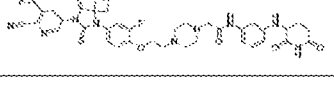
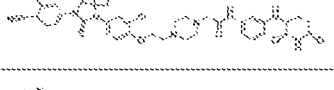
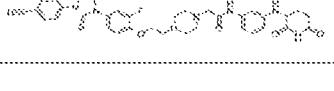
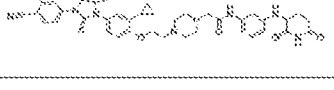
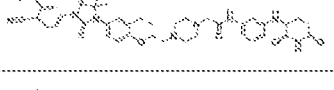
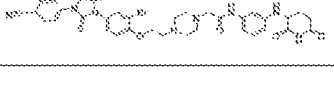
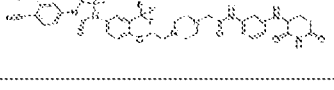
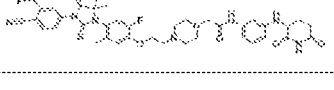
[0691] Cada uno de los Compuestos de Piperidina Diona en la Tabla 1, fue probado en uno o más de los ensayos de

degradación AR mostrados anteriormente, por ejemplo, el Ensayo de Degradación AR VCAP, y se encontró que tenían actividad en el mismo.

[0692] Todos los compuestos de la Tabla 1 mostraron tener una $DC_{50} < 1 \mu M$ y $Y < 50\%$ del control DMSO, teniendo algunos compuestos un valor DC_{50} C: $DC_{50} \leq 0,10 \mu M$, algunos un valor DC_{50} B: $0,10 \mu M < DC_{50} \leq 0,50 \mu M$, y otros un valor DC_{50} A: $0,50 \mu M < DC_{50} \leq 1,0 \mu M$.

[0693] Adicionalmente los compuestos mostraron tener una eficiencia de degradación AR valor $Y < 50\%$ del control DMSO, con algunos compuestos teniendo $0 < Y \leq 25\%$ (mostrado como *), algunos compuestos teniendo $25\% < Y \leq 35\%$ (mostrado como **), y otros teniendo $35\% < Y < 50\%$ (mostrado como ***),

Tabla 1.

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH	DC_{50}	Y
1		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	795,2	C	***
2		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	778,0	C	**
3		2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	811,3	C	*
4		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	829,6	C	*
5		2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	812,1	C	*
6		2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	808,4	C	**
7		2-(4-(2-(2-cloro-4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	823,4	C	*
8		2-(4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	807,4	C	**
9		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	817,2	C	*
10		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	805,2	C	*
11		2-(4-(2-(2-bromo-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	855,0	C	**
12		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,3	B	***
13		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluoro-5-metilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	809,2	C	***

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₉₀	Y
14		2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,2	C	*
15		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	809,3	C	**
16		2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,2	C	*
17		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	819,4	C	*
18		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isobutilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,4	C	*
19		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	813,3	C	*
20		2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,2	C	*
21		(2S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	825,2	C	*
22		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etiilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	806,4	C	*
23		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	811,2	C	*
24		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	812,2	C	*
25		(2R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	825,2	C	***

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
26		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluoro-5-metilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	610,2	C	**
27		(S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	605,0	C	*
28		(R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	605,0	C	*
29		2-(4-(2-(2-sec-butil-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	633,2	A	**
30		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	651,2	C	*
31		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	631,2	C	*
32		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	640,2	C	*
33		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	618,2	C	*
34		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-propilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	619,4	C	*
35		N-(2-cloro-3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	639,2	B	**
36		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	632,6	C	*
37		2-(4-(2-(2-sec-butil-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	634,6	A	***
38		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-propilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	620,6	C	*

N.º de com. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
39		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopentilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,2	B	**
40		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	839,2	C	*
41		N-(2-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	839,2	C	*
42		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	823,2	C	*
43		2-(S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	819,2	C	*
44		2-(R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	819,0	C	*
45		2-(R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	819,3	C	*
46		2-(S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	819,2	C	*
47		N-(2-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	840,2	C	*
48		2-(R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	835,2	C	*
49		2-(S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	835,0	C	**
50		2-(S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	835,0	A	***
51		2-(R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	835,0	B	***

N. ^o de com p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₉₀	Y
52		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	789.4	C	**
53		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820.2	C	*
54		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida (THP-enantiómero 1)	857.2	C	*
55		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida (THP-enantiómero 2)	857.2	B	**
56		2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	818.3	C	*
57		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	819.4	C	*
58		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	819.4	C	*
59		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	841.2	C	*
60		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	842.2	C	*
61		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	823.0	C	*
62		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	876.2	C	*
63		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	824.8	C	*

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
64		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	824,2	C	^
65		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,2	B	**
66		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	860,5	C	^
67		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	876,5	C	^
68		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	860,5	C	^
69		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-iloxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	840,2	C	^
70		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2,3-difluorofenil)acetamida	841,2	C	^
71		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	842,5	C	^
72		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	858,6	C	^
73		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	851,3	C	^
74		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	854,3	C	^

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH	DC ₅₀	Y
75		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-ii)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	838,2	C	+
76		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-ii)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	838,2	C	+
77		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-ii)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	852,3	C	+
78		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-ii)acetamida		C	+
79		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-ii)acetamida	867,3	C	++
80		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-ii)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	860,0	C	+
81		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-ii)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,3	C	+
82		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-ii)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2,3-difluorofenil)acetamida	878,0	C	+
83		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-ii)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2,3-difluorofenil)acetamida	870,2	C	+
84		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-ii)acetamida	852,2	C	+
85		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-ii)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-ii)acetamida	852,4	C	+
86		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-ii)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-ii)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-ii)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	796,2	C	++

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH	DC ₅₀	Y
87		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	853,2	C	*
88		2-(4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	821,4	C	*
89		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-il)acetamida	838,2	C	*
90		2-(R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	837,4	C	*
91		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(hidroximetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	842,0	C	***
92		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1-hidroxietil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	856,3	B	***
93		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	854,1	C	*
94		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	853,2	B	**
95		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,4	C	*
96		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	809,4	C	***
97		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	834,4	C	*
98		2-(7-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831,4	C	**

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₉₆	Y
99		2-(7-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	832,4	C	*
100		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2,3-difluorofenil)acetamida	856,4	C	*
101		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(7-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)acetamida	865,3	C	*
102		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(7-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)acetamida	866,2	C	*
103		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	865,4	C	*
104		2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	849,4	C	*
105		2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831,4	C	*
106		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	866,3	C	*
107		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	850,2	C	*
108		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	832,31	C	*
109		2-(7-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	849,3	C	*

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₉₆	Y
110		2-(7-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	850,3	C	*
111		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(S)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	819,0	C	*
112		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(R)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	819,0	C	*
113 (pico 1)		(2R)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)propanamida	854,2	C	*
114 (pico 2)		(2S)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)propanamida	854,0	C	*
115		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)acetamida	852,3	B	**
116		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)propanamida	838,2	C	*
117		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)propanamida	838,2	C	*
118		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	820,7	C	*
119		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	820,4	C	*
120		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)acetamida	852,0	B	**
121		2-((2R,5S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
122		2-((2S,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	B	**
123		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	868,0	C	*
124		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	867,0	B	*
125		2-((2S,5S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	B	*
126		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,5S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	867,0	C	*
127		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	C	*
128		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	867,0	C	*
129		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	C	*
130		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	867,0	C	*
131		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	854,1	C	*
132		2-(4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	817,0	C	*
133		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida	867,2	B	**

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH	DC ₅₀	Y
134		2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,3	C	*
135		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	871,2	C	*
136		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	857,3	C	*
137		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,0	C	*
138		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,0	C	*
139		1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)ciclopropanecarboxamida	831,6	C	*
140		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	872,1	C	*
141		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	841,2	C	*
142		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	884,2	C	*
143		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	883,2	C	*
144		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	854,0	C	*

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
145		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3- ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano- 5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4- oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2- etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1- il)acetamida	854,0	C	✓
146		2-((2S,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3- (trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2- tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)- 2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6- dioxopiperidin-3-ylamino)fenil)acetamida	833,0	C	✓
147		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3- ilamino)fenil)-2-((2S,6S)-4-(2-(4-(3-(4- ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4- oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2- etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1- il)acetamida	867,0	C	✓
148		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3- ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano- 3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo- 2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1- difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1- il)acetamida	889,2	C	✓
149		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3- ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano- 5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4- oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1- difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1- il)acetamida	890,3	C	✓
150		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3- (trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2- tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)- 2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6- dioxopiperidin-3-ylamino)fenil)acetamida	833,0	C	✓
151		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5- (trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4- oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2- etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)- N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3- ilamino)fenil)acetamida	834,0	C	✓
152		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3- ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano- 3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo- 2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2- difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1- il)acetamida	889,0	C	✓
153		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3- (trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2- tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2- difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1- il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3- ilamino)fenil)acetamida	856,0	C	✓
154		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3- (trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2- tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2- metilpiperazin-1-il)-N-(3-cloro-5-(2,6- dioxopiperidin-3-ylamino)fenil)acetamida	844,0	C	✓
155		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3- ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano- 5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4- oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2- etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1- il)acetamida	845,0	C	✓
156		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3- (trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2- tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2- difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1- il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ylamino)-2- fluorofenil)acetamida	873,3	C	✓

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH	DC ₉₀	Y
157		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	875,3	C	*
158		2-(R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	873,3	C	*
159		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	875,3	C	*
160		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	823,3	C	*
161		2-(4-(2-(4-(3-(5-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	824,3	C	*
162		2-(R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,4	B	**
163		2-(R)-4-(2-(4-(3-(5-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	834,3	B	*
164		2-(R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	837,3	C	*
165		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-1-(4-(2-(4-(3-(5-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropanecarboxamida	866,71	C	*
166		2-(R)-4-(2-(4-(3-(5-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	838,2	C	*
167		2-(R)-4-(2-(4-(3-(5-cloro-6-cianopiridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	786,3	C	*
168		2-(R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	785,1	C	*

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
169		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	668,2	C	*
170		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	C	*
171		2-(3-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-oxo-5-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	844,4	C	*
172		2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-5-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	844,41	B	***
173		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(3-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)acetamida	666,2	C	*
174		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	859,2	C	*
175		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	881,3	B	*
176		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-5-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	660,4	C	*
177		2-(3-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831,4	B	*
178		2-(3-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	832,4	C	**
179		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)acetamida	666,2	B	**

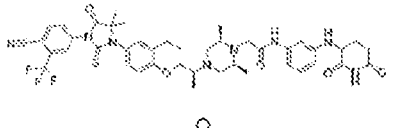
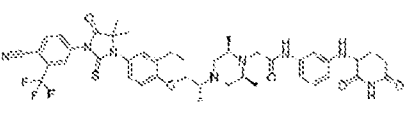
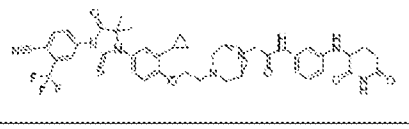
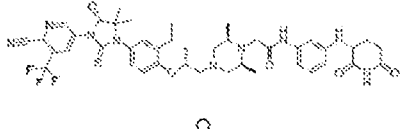
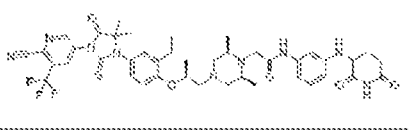
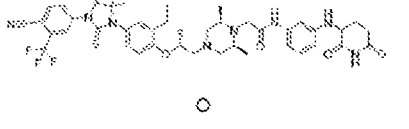
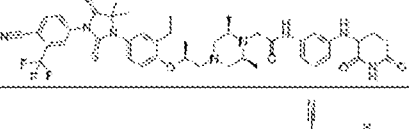
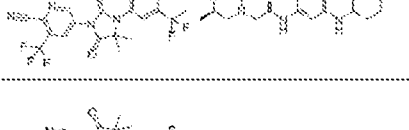
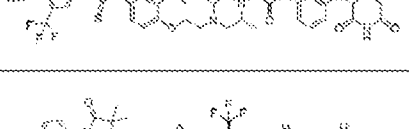
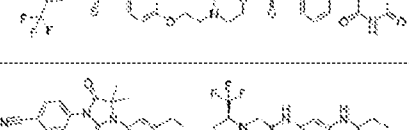
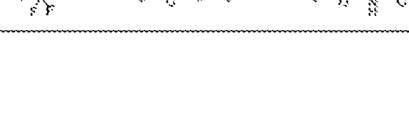
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH	DC ₅₀	Y
180		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	848,3	C	*
181		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	858,3	C	*
182		2-((1R,4R)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	844,4	B	**
183		2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	832,4	B	**
184		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)acetamida	866,2	B	**
185		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	882,2	B	*
186		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	858,3	C	*
187		2-((R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-iloxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,3	C	*
188		(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)ciclopropanecarboxamida	844,3	C	*
189		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	866,2	C	*
190		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	864,3	C	*
191		(2R)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)propanamida	854,3	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
192		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	848.0	B	✓
193		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847.0	B	✓
194		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	872.3	C	✓
195		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,5R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	694.3	C	✓
196		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	858.3	C	✓
197		1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)ciclopropanecarboxamida	845.3	B	✓
198		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	876.3	C	✓
199		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	819.3	C	✓
200		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	874.9	C	✓
201		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	874.0	C	✓
202		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	813.4	C	✓

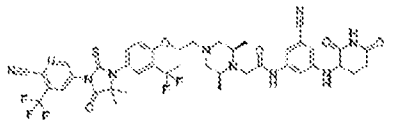
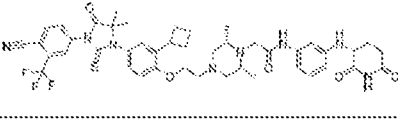
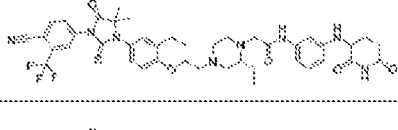
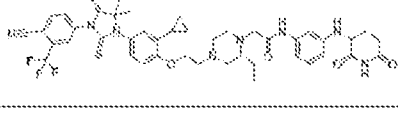
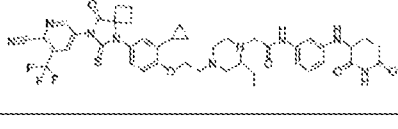
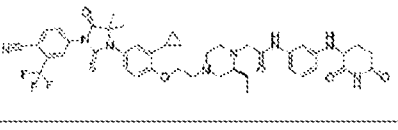
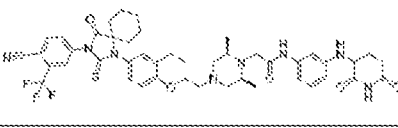
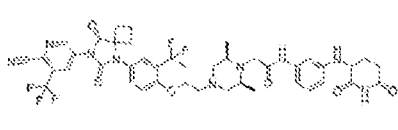
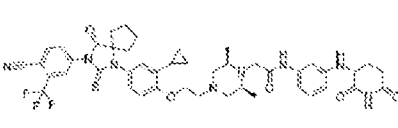
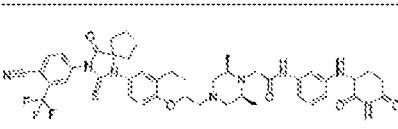
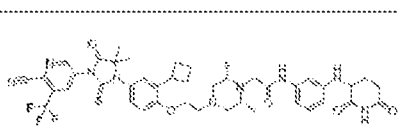
N. ^o de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH	DC ₉₀	Y
203		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,0	C	*
204		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,0	C	*
205		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	811,4	C	*
206		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	811,4	C	*
207		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	813,4	B	**
208		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	821,3	B	*
209		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	878,3	B	**
210		N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	885,3	C	*
211		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	878,3	C	*
212		N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	883,3	C	*
213		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	865,2	C	*

N. ^o de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₉₀	Y
214		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-isopropilpíridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	862,3	B	^^
215		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)píridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	892,3	C	*
216		2-((2R,6S)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpíridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	834,3	C	^^
217		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	865,3	A	*
218		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)píridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	876,3	C	*
219		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-clanofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	836,4	C	^^
220		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-clanofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,2	C	^^
221		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-clanofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	829,2	C	^^
222		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-clanofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	831,2	B	*
223		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-clanofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,2	B	^^
224		2-((2R,6S)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-isopropilpíridin-2-iloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,8	B	^^

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
226		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	857.3	C	+
226		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	826,6	C	+
227		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl)-3-isopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	860.3	C	+
228		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-ciclopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,5	C	+
229		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl)-3-ciclopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	858,6	C	+
230		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-isopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	848,4	A	+++
231		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-yl)-3-isopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	886,3	B	+
232		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-isopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	873,3	B	+
233		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	886,2	C	+
234		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,8	C	+
235		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,8	C	+

N. ^o de com p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
236 (pico 1)		2-((2S,6R)-4-((S)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	B	xx
237 (pico 2)		2-((2S,6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	B	xx
238		2-((2S,6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	843	A	x
239 (Pico 1)		2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,3	C	x
240 (Pico 2)		2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	848,4	B	xx
241 (Pico 1)		2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	B	x
242 (Pico 2)		2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	A	xxx
243		N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	855,3	C	x
244		2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	870,3	C	x
245		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	885,3	C	x
246		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	873,3	C	x

N. de com p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
247		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etil-5-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	861,4	C	*
248		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etil-5-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	861,4	C	*
249		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etil-6-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,5-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	B	***
250		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	837,8	C	*
251		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	830,8	C	*
252		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	868,6	C	*
253		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,5-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	861,3	B	*
254		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,5-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	C	*
255		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(5-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	870,3	C	*
256		2-((S)-4-(2-(4-(3-(5-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,5-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	868,3	B	**
257		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	865,5	A	***

N.º de comp. p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
258		N-(3-ciano-6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	894,7	C	^
259		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	859,3	C	v
260		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-etilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,4	B	^
261		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-etilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	844,6	B	^^
262		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-etilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	856,4	B	^
263		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-etilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,4	C	v
264		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-1,3-diazaspiro[4,5]decan-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	873,4	C	^
265		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3,4]octan-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	881,6	C	v
266		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	871,8	C	^
267		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	859,8	C	v
268		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	850,6	C	^^

N. ^o de com p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
269		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	834,8	C	^
270		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etil-3-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	B	vv
271		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etil-3-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	851,3	C	^
272		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831,3	C	x
273		2-((2R,5R)-4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831,3	C	^
274		(2R)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	833,3	C	x
275		(2S)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	833,3	C	v
276		2-((R)-4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	825,3	C	^
277		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	809,3	C	vvv
278		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	823,4	C	v
279		2-((S)-4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,5-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	817,3	C	x
280		(2R)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	833,3	B	vvv

N. ^o de com p.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC _%	Y
281		(2S)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	833.3	C	+
282		2-((2S,6R)-4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	639.2	C	+
283		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	652.2	C	+
284		2-((2R,6S)-4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831.3	C	+
285		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(S)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833.3	C	+
286		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(R)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833.3	C	+
287		2-((2R,6S)-4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenil)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	821.3	C	+
288		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(R)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845.3	C	+
289		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(S)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846.3	C	+
290		2-((2S,6R)-4-(2-(2-cloro-4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	806.6	C	+
291		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	796.3	C	+

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo formado por:

(S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida;
 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida;
 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida;
 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida; y
 N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

(S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida;
 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida;
 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida;
 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida; y
 N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 que es (S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 que es 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 que es 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 que es 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2 que es N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquier reivindicación precedente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8 que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquier reivindicación precedente y un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por receptores androgénicos, en el que la enfermedad mediada por andrógenos es el cáncer de próstata.

11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9 para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por receptores androgénicos, en el que la enfermedad mediada por andrógenos es el cáncer de próstata.

12. El compuesto para uso de la reivindicación 10, en el que el cáncer de próstata es un cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).

13. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en la que el cáncer de próstata es un cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).