

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 835 248**

(51) Int. Cl.:

C07D 233/72 (2006.01)
C07D 233/84 (2006.01)
C07D 233/86 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2013 PCT/CN2013/082273**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14036897**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2013 E 13835193 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020 EP 2894151**

(54) Título: **Derivados de imidazolina, métodos de preparación de los mismos y sus aplicaciones en medicina**

(30) Prioridad:

04.09.2012 CN 201210323870

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2021

(73) Titular/es:

JIANGSU HENGRI MEDICINE CO., LTD. (50.0%)
No. 7 Kunlunshan Road, Economic and
Technological Development Zone, Lianyungang
Jiangsu 222047, CN y
SHANGHAI HENGRI PHARMACEUTICAL CO.
LTD. (50.0%)

(72) Inventor/es:

LU, HEJUN;
SUN, PIAOYANG;
FEI, HONGBO;
JIANG, HONGJIAN;
WANG, HAOWEI y
DONG, QING

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 835 248 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

Derivados de imidazolina, métodos de preparación de los mismos y sus aplicaciones en medicina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de imidazolina, procedimientos de preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso como agente terapéutico, particularmente como inhibidor del receptor de andrógenos (AR), y en la preparación de un medicamento para el tratamiento y prevención de cáncer de próstata, etc.

10 Antecedentes de la invención

15 El cáncer de próstata es el cáncer más común en los hombres occidentales y es la tercera causa principal de mortalidad por cáncer debido a la alta tasa de incidencia. Según estimaciones mundiales, el cáncer de próstata representa más de 900,000 del total de casos (solo un poco menos que el cáncer de pulmón y el carcinoma bronquiolar (1,095,200)) y cerca de 260,000 muertes (aproximadamente el 6 % del total de muertes por cáncer) en hombres en 2008. En el cáncer de próstata en estadio temprano curable *in situ* se puede diagnosticar mediante una prueba de antígeno prostático específico (PSA) y curarse mediante escisión quirúrgica o radioterapia. La mayoría de 20 los pacientes con cáncer de próstata responden a la terapia de privación de andrógenos (ADT) en un período determinado. El mecanismo de ADT es bloquear o disminuir la actividad del receptor de andrógenos (AR) al reducir el nivel de andrógenos, inhibiendo así la activación de la vía de señalización dependiente de andrógenos. Sin embargo, casi todos los pacientes han pasado a ser "cáncer de próstata resistente a la castración" (CRPC).

25 La señalización del receptor funcional de andrógenos (AR) es necesaria para el desarrollo del cáncer de próstata. La señalización de AR está ausente o es débil en pacientes con síndrome de insensibilidad a los andrógenos y atrofia muscular espinal y bulbar, lo que da como resultado próstatas subdesarrolladas que no producen carcinomas. Ha quedado claro que la expresión y la señalización de AR permanecen intactas a medida que la enfermedad evoluciona desde un cáncer sensible a los andrógenos hasta un cáncer de próstata resistente a hormonas (HRPC). 30 Los cambios genéticos y epigenéticos significan que los tumores de próstata continúan dependiendo de la señalización del crecimiento de AR y, de este modo, siguen siendo objetivos de la terapia "hormonal". El desarrollo de nuevas estrategias y nuevos fármacos que derogen de forma más eficaz la señalización de AR probablemente resultará en importantes beneficios clínicos.

35 El AR, cuyo gen se encuentra en el cromosoma Xq11-12, es un miembro de la familia de receptores de hormonas esteroides de factores de transcripción nuclear activados por ligandos. El AR contiene cuatro regiones funcionales: un dominio regulador amino terminal (sitio AF-1), un dominio de unión al ADN compuesto por dos dedos de zinc, una región de bisagra que contiene una señal de localización nuclear y un dominio de unión a ligando carboxi-terminal (sitio AF-2). Los AR no ligados se localizan principalmente en el citoplasma y se unen a las proteínas de choque térmico (HSP) 90, 70, 56 y 23, que estabilizan la estructura terciaria de los AR en una conformación que permite la unión de andrógenos. El andrógeno se une al AR, da como resultado la disociación de las HSP del AR, lo que provoca la dimerización del AR y la posterior fosforilación de la tirosina quinasa, lo que da como resultado la translocación del AR al núcleo. Una vez dentro del núcleo, el AR se une a los elementos de respuesta de andrógenos ubicados en las regiones promotoras y potenciadoras de los genes diana, lo que resulta en el reclutamiento concomitante de proteínas correguladoras y la formación de un complejo de transcripción activo. Las 40 proteínas correguladoras forman un puente entre el AR, el complejo de preiniciación y la ARN polimerasa; los coactivadores facilitan la transcripción reclutando complejos de proteínas en el ADN que alteran la estructura de la cromatina a una forma más activa en la transcripción, y los correpresores median la condensación de la cromatina y silencian la transcripción.

45 50 La amplificación del gen AR se ha informado en el 25 %-30 % de los pacientes con HRPC, pero está presente en tasas muy bajas (1-2 %) en aquellos con cáncer de próstata primario, lo que indica que la amplificación del gen AR está relacionada con el desarrollo de HRPC. La amplificación del gen AR destaca la fuerte presión selectiva para la señalización continua de AR a medida que los tumores evolucionan en un entorno privado de andrógenos y proporciona el ímpetu para el desarrollo de una inhibición más eficaz de la señal de AR. La mutación puntual del AR puede dar como resultado una especificidad del ligando alterada, de modo que los AR mutados pueden ser activados por ligandos no androgénicos tales como los antiandrógenos.

55 60 La bicalutamida (nombre comercial: Casodex) es el fármaco antiandrógeno más comúnmente usado, que inhibe la AR en el cáncer de próstata sensible a hormonas. Pero la bicalutamida no puede inhibir eficazmente la actividad de AR cuando el cáncer se vuelve resistente a las hormonas. El nuevo antagonista de AR MDV-3100 desarrollado por Medivation Inc. puede suprimir eficazmente la combinación de andrógenos y proteína AR, bloquea la translocación del AR al núcleo y el reclutamiento del coactivador del complejo ligando-receptor. Hasta ahora, ninguno ha encontrado que MDV-3100 se convierta en un agonista y promueva el desarrollo de cáncer en tumores con 65 sobreexpresión de AR. El 21 de mayo de 2012, MDV-3100 entró en etapa de prerregistro.

Hasta ahora, algunas solicitudes de patente han descrito una serie de antagonistas de AR, que incluyen los documentos WO2010092371, WO2011008543, WO2012011840 y WO2012015723 etc.

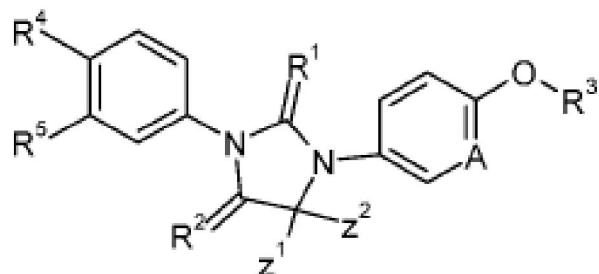
5 El documento CN101817787 describe un antagonista del receptor de andrógenos para resistir el cáncer de próstata, se refiere a una sulfoimidazolediona con grupos sustituidos en dos átomos de nitrógeno y se refiere al uso de tales compuestos como medicamento para tratar enfermedades o trastornos relacionados con el receptor de andrógenos, tales como cáncer de próstata, alopecia o buccino.

10 El documento WO 2012/050868 describe inhibidores de HDAC derivados de arilhidantoína que se dirigen a tumores de próstata positivos a andrógenos a través de su interacción con el receptor de andrógenos para facilitar la captación selectiva y/o retención en la célula tumoral.

15 Aunque se ha descrito una serie de antagonistas de AR para tratar el cáncer de próstata, sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevos compuestos con mejor eficacia. Después de esfuerzos continuos, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y encuentra que los compuestos que tienen tal estructura exhiben excelentes efectos y acciones.

Sumario de la invención

20 La presente invención está dirigida a proporcionar un compuesto de fórmula (I), un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo, y una mezcla de los mismos, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



(I)

25 en la que:

A es -CR' o N;

30 R' es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclico, Z¹ y Z² son cada uno alquilo C₁₋₆;

R¹ es S; R² es O;

35 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y -S(O)_mR⁶; en la que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, cicloalquilo, heterociclico, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, y -C(O)OR⁶; en la que el cicloalquilo, heterociclico y arilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, alquilo, haloalquilo, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -NR⁷C(O)OR⁸, y -C(O)OR⁶;

40 R⁴ es ciano; R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxi, halógeno, alcoxi y haloalcoxi;

R⁶ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

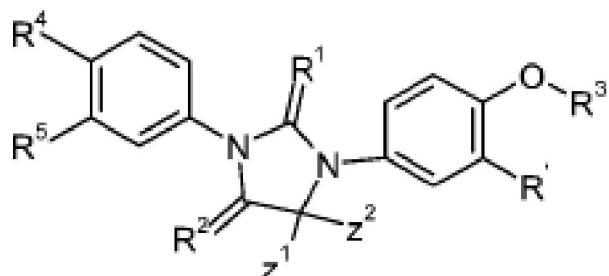
45 R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y haloalquilo;

El heterociclico se refiere a un heterociclico de 3 a 12 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)_m; y

50 m es 0, 1 o 2.

En una realización de la invención, un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de un

compuesto de fórmula (II) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

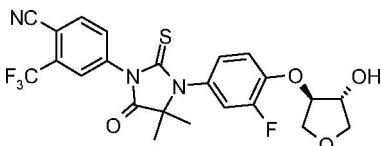
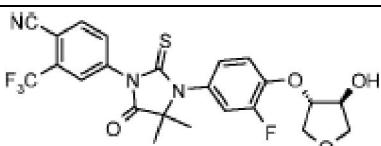
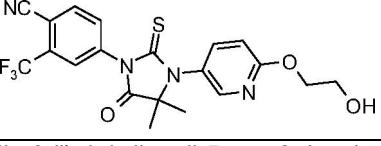
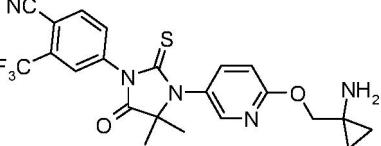
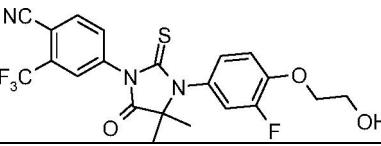
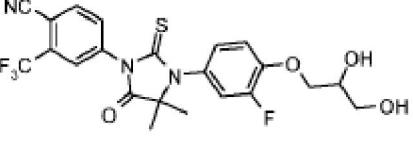


(II)

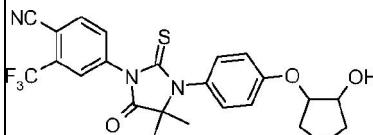
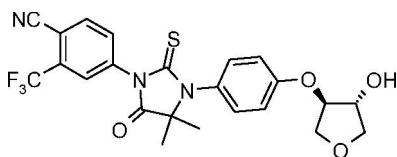
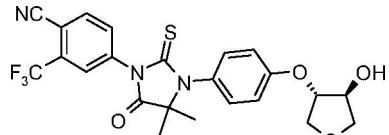
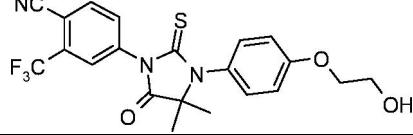
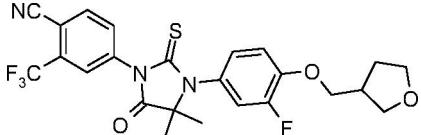
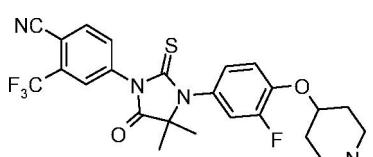
- 5 Cuando R' es hidrógeno o halógeno, Z¹, Z², R¹ a R⁵ son como se definen en la fórmula (I).
- 10 En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A es N.
- 15 En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A es -CR', R' es halógeno.
- 20 En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Z¹ y Z² son cada uno independientemente metilo.
- 25 En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R⁵ es haloalquilo.
- 30 En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R⁵ es trifluorometilo.
- 35 En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R³ es alquilo, en el que el alquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, cicloalquilo, heterociclico, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, y -C(O)OR⁶; R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y haloalquilo; y
- 40 m es 2.
- 45 En otra realización de la invención, en el compuesto de fórmula (I) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R³ es heterociclico, en el que el heterociclico es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilo, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, y -C(O)OR⁶; R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y
- 50 m es 2.
- 55 Los compuestos típicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|--|
| 1 | <p>(<i>R</i>)-4-(3-(3-fluoro-4-((tetrahydrofuran-3-oxi)fenil)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluoromethyl)benzonitrilo</p> |
| 2 | <p>(<i>S</i>)-4-(3-(3-fluoro-4-((tetrahydrofuran-3-oxi)fenil)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluoromethyl)benzonitrilo</p> |
| 3 | <p>4-(3-(4-(difluoromethoxy)-3-fluorophenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluoromethyl)benzonitrilo</p> |
| 4 | <p>4-(3-(3-fluoro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-oxi)fenil)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluoromethyl)benzonitrilo</p> |
| 5 | <p>4-(3-(3-fluoro-4-((1-hydroxiciclopropyl)metoxy)fenil)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluoromethyl)benzonitrilo</p> |
| 6 | <p>4-(3-(4-((1-aminociclopropyl)metoxy)-3-fluorophenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluoromethyl)benzonitrilo</p> |
| 7 | <p>4-(3-(3-fluoro-4-(((3R,4R/3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-oxi)fenil)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluoromethyl)benzonitrilo</p> |

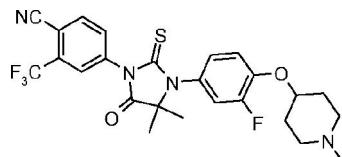
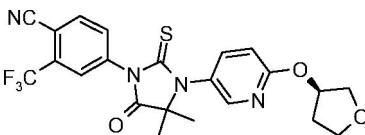
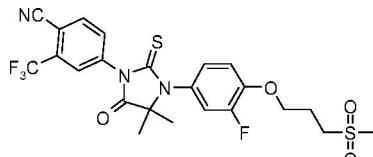
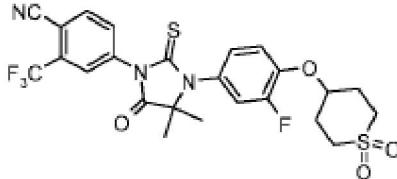
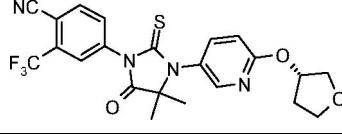
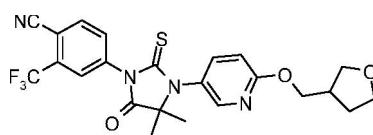
(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|---|
| 8 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 9 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 10 |  <p>4-(3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 11 |  <p>4-(3-(6-((1-aminociclopropil)metoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 12 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 13 |  <p>4-(3-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |

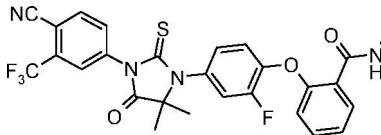
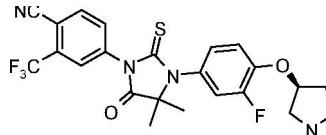
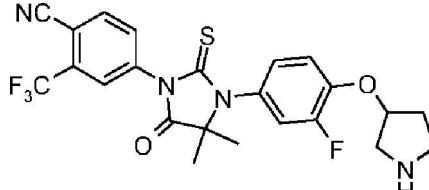
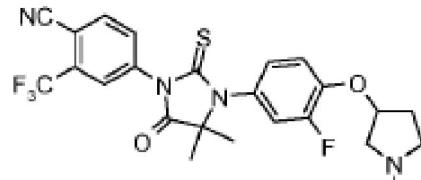
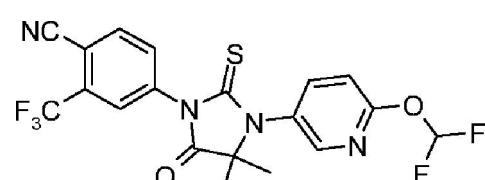
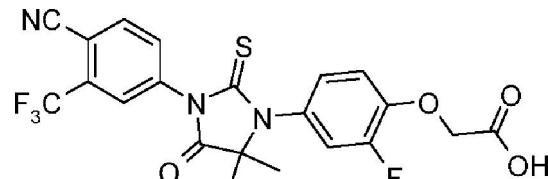
(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|--|
| 14 |  <p>4-(3-((4R,4S)-4-hydroxitetrahydrofuran-3-oxi)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 15 |  <p>4-(3-((4R,4R)-4-hydroxitetrahydrofuran-3-oxi)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 16 |  <p>4-(3-((4S,4S)-4-hydroxitetrahydrofuran-3-oxi)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 17 |  <p>4-(3-(2-hydroxietoxi)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 18 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 19 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-((piperidin-4-yl)oxi)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |

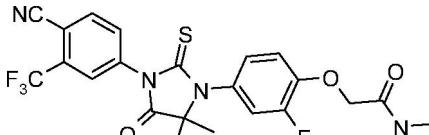
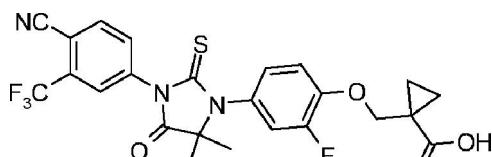
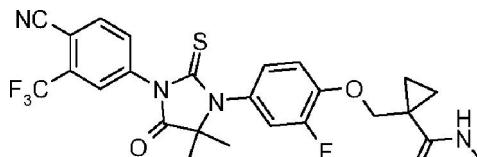
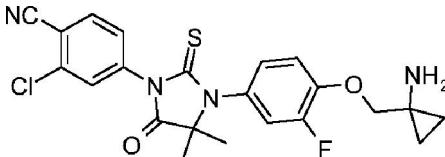
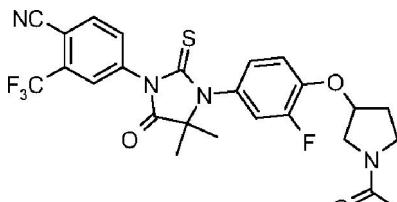
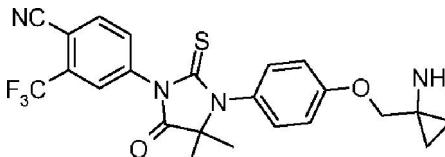
(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|---|
| 20 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 21 |  <p>(R)-4-(4,4-dimethyl-5-oxo-3-(6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 22 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-(3-(methylsulfonyl)propoxy)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 23 |  <p>4-(3-(4-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 24 |  <p>(S)-4-(4,4-dimethyl-5-oxo-3-(6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 25 |  <p>4-(4,4-dimethyl-5-oxo-3-(6-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)pyridin-3-yl)-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |

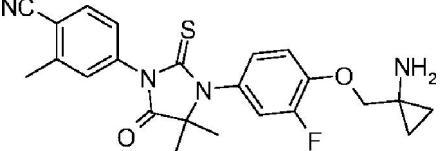
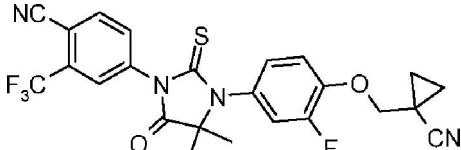
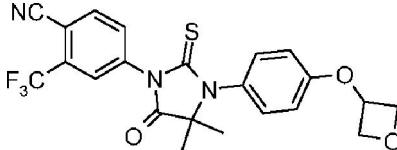
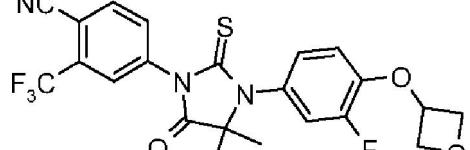
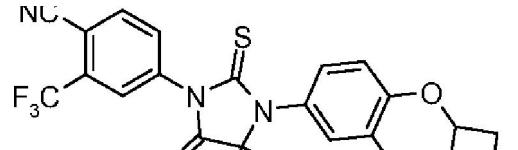
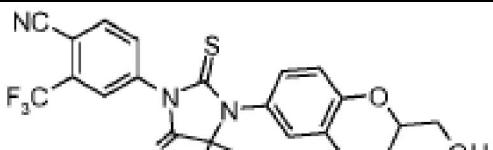
(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|---|
| 26 |  <p>2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)-N-metilbenzamida</p> |
| 27 |  <p>(S)-4-(3-(3-fluoro-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 28 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-((pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 29 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 30 |  <p>4-(3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 31 |  <p>ácido 2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)acético</p> |

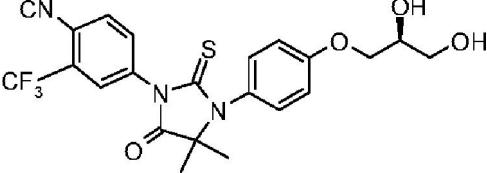
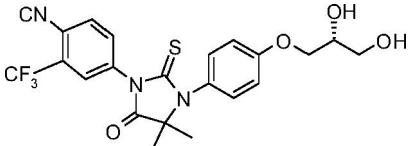
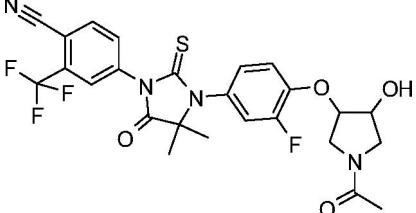
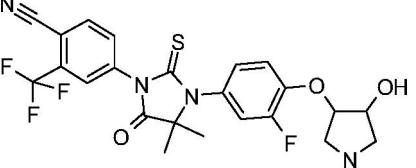
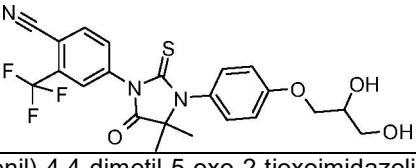
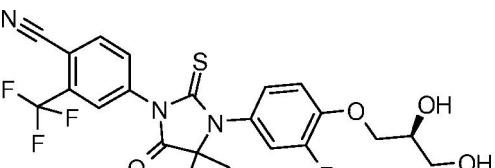
(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|--|
| 32 |  <p>2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)-N-metilacetamida</p> |
| 33 |  <p>ácido 1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)ciclopropanocarboxílico</p> |
| 34 |  <p>1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)-N-metilciclopropanocarboxamida</p> |
| 35 |  <p>4-(3-((1-aminociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il-2-clorobenzonitrilo</p> |
| 36 |  <p>4-(3-(4-((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 37 |  <p>4-(3-(4-((1-aminociclopropil)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |

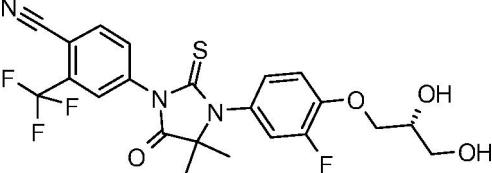
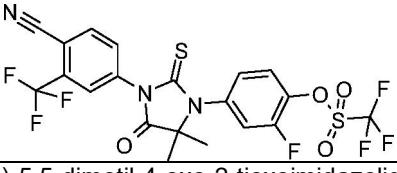
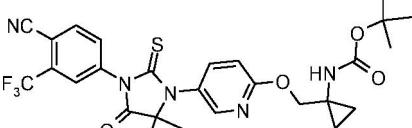
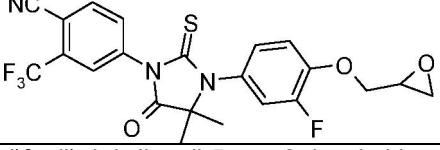
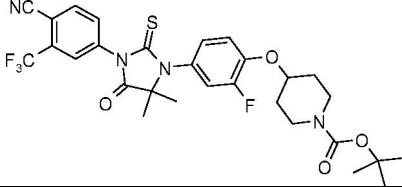
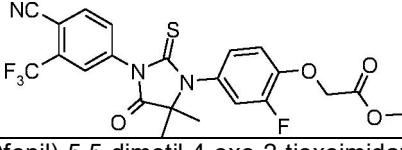
(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|--|
| 38 |  <p>4-(3-(4-((1-aminociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)- 2-metilbenzonitrilo</p> |
| 39 |  <p>4-(3-(4-((1-cianociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)- 2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 40 |  <p>4-(4,4-dimetil-3-(4-((oxetan-3-il)oxi)fenil)-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 41 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-((oxetan-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)- 2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 42 |  <p>4-(3-(4-((azetidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)- 2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 43 |  <p>4-(3-(4-((1,3-dihidroxipropan-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)- 2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |

(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|--|
| 44 |  <p>(S)-4-(3-(4-(2,3-dihydroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)- 2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 45 |  <p>(R)-4-(3-(4-(2,3-dihydroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)- 2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 46 |  <p>4-(3-(4-((1-acetyl-4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5 -oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 47 |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-((4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 48 |  <p>4-(3-(4-(2,3-dihydroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin -1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 49 |  <p>(S)-4-(3-(4-(2,3-dihydroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)- 2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |

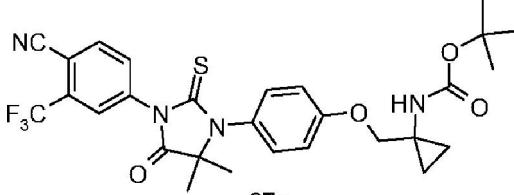
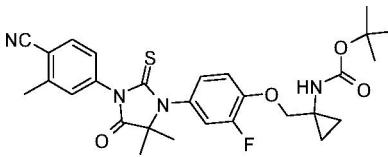
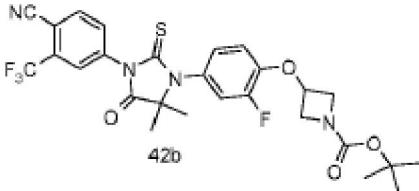
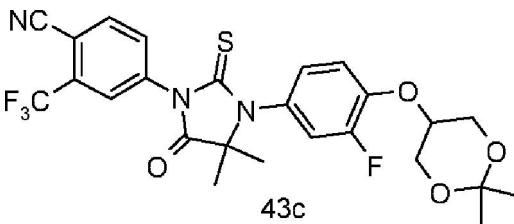
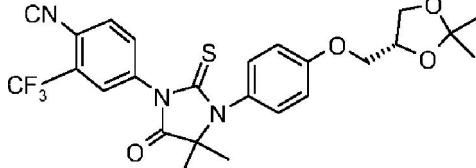
(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|---|
| 50 |  <p>(<i>R</i>)-4-(3-(4-(2,3-dihydroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 51 |  <p>4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenil trifluoromethanesulfonato</p> |
| 11a |  <p>(1-(((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)oxi)methyl)ciclopropil carbamato de tert-butilo</p> |
| 13a |  <p>4-(3-(3-fluoro-4-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 19b |  <p>4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo</p> |
| 31a |  <p>2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)acetato de metilo</p> |

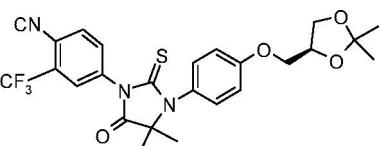
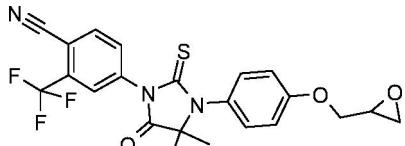
(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|--|
| 33b | <p>1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)methyl)ciclopropanocarboxilato de etilo</p> |
| 46b | <p>3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo</p> |
| 6b | <p>(1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)methyl)ciclopropil)carbamato de tert-butilo</p> |
| 27a | <p>(S)-4-(3-(3-fluoro-4-((pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 35d | <p>(1-((4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)methyl)ciclopropil)carbamato de tert-butilo</p> |

(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|--|
| 37a |  <p>37a (1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo</p> |
| 38d |  <p>38d (1-((4-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo</p> |
| 42b |  <p>42b 3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)azetidina-1-carboxilato de tert-butilo</p> |
| 43c |  <p>43c 4-(3-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |
| 44a |  <p>44a (R)-4-(3-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo</p> |

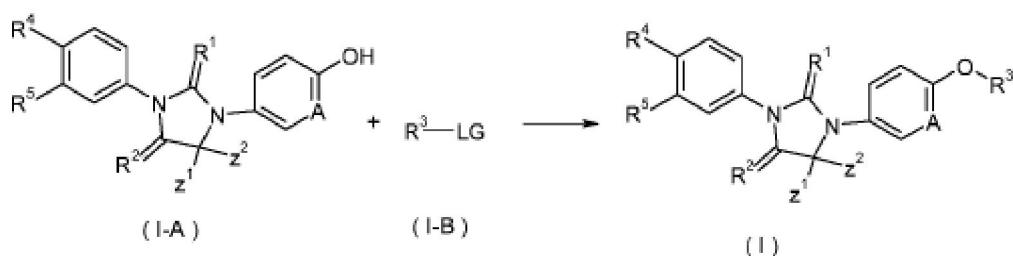
(continuación)

| Ejemplo No. | Estructura y Nombre |
|-------------|--|
| 45a |  <p>45a (S)-4-(3-(4-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |
| 48a |  <p>48a 4-(4,4-dimethyl-3-(4-(oxiran-2-ylmethoxy)phenyl)-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile</p> |

5 o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otro aspecto, esta invención proporciona un producto intermedio para sintetizar los compuestos descritos anteriormente, por ejemplo, 11a, 13a, 19b, 31a, 33b, 46b, 6b, 27a, 35d, 37a, 38d, 42b, 43c, 44a, 45a, 48a se pueden usar como producto intermedio para sintetizar los compuestos correspondientes. Por ejemplo, 11a se puede usar como producto intermedio para sintetizar el compuesto 11; y 13a se puede usar como producto intermedio para sintetizar el compuesto 13, y así sucesivamente.

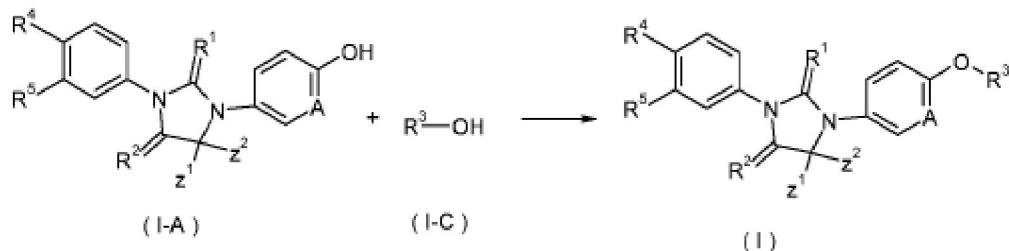
15 En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:



20 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) con un compuesto de fórmula (I-B) en condiciones alcalinas para obtener un compuesto de fórmula (I);

en la que LG es un grupo saliente, preferiblemente halógeno o p-toluenosulfoniloxi; y A, Z¹, Z², R¹ a R⁵ son como se definen en la fórmula (I).

25 En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:

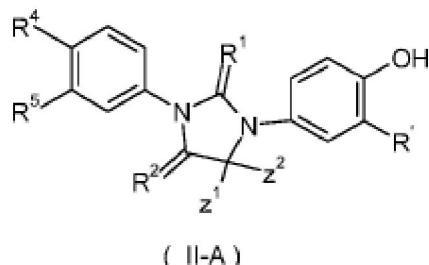


5 condensar un compuesto de fórmula (IA) con un compuesto de fórmula (IC) en presencia de trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina, azodicarboxilato (preferiblemente 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o azodicarboxilato de diisopropilo) para obtener un compuesto de fórmula (I);

en la que A, Z^1, Z^2, R^1 a R^5 son como se definen en la fórmula (I).

En otro aspecto, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (IIA):

10



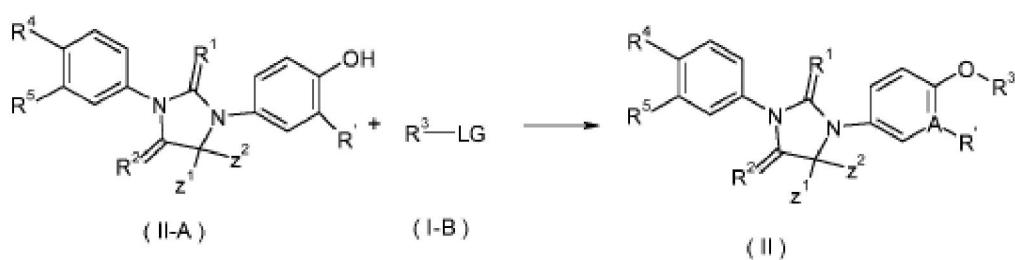
usado como producto intermedio para preparar un compuesto de fórmula (II), en el que:

15 R' es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclico, en el que el alquilo, cicloalquilo y heterociclico están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi, carboxilo y éster carboxílico; R' es preferiblemente hidrógeno o halógeno;

Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente alquilo; o, Z^1 y Z^2 se toman junto con los átomos de carbono unidos para formar un cicloalquilo o heterociclico;

20 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en S u O; y

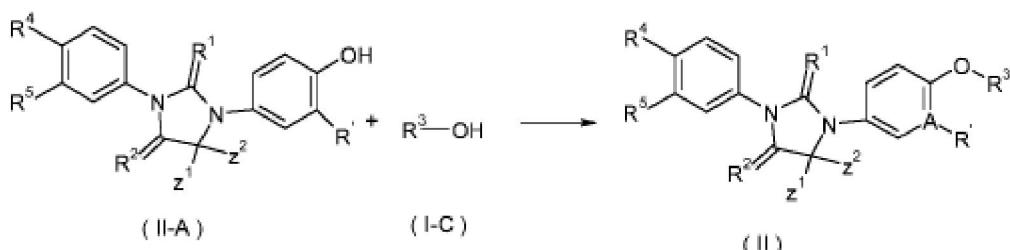
En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:



30 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) con un compuesto de fórmula (I-B) en condiciones alcalinas para obtener un compuesto de fórmula (II);

en la que LG es un grupo saliente, preferiblemente halógeno o p-toluenosulfonilo; y A, Z¹, Z², R', R¹ a R⁵ son como se definen en la fórmula (I).

En otro aspecto, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (II), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:



condensar un compuesto de fórmula (II-A) con un compuesto de fórmula (IC) en presencia de trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina, azodicarboxilato (preferiblemente 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o azodicarboxilato de diisopropilo) para obtener un compuesto de fórmula (II):

en la que A, Z^1, Z^2, R^1, R^2 a R^5 son como se definen en la fórmula (I).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, juntos con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso como medicamento.

La presente invención también describe el uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el mismo, en la preparación de un medicamento para inhibir el receptor de andrógenos.

La presente invención también describe un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso como un medicamento para modular el receptor de andrógenos, preferiblemente inhibiendo el receptor de andrógenos.

La presente invención también describe el uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades mediados por receptores de andrógenos, en el que los trastornos o enfermedades mediados por receptores de andrógenos se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, disfunción sexual masculina, SIDA y caquexia, preferiblemente cáncer de mama o cáncer de próstata, más preferiblemente cáncer de próstata y más preferiblemente cáncer de próstata sensible a hormonas o cáncer de próstata refractario a hormonas.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades mediados por receptores de andrógenos, en el que los trastornos o enfermedades mediados por receptores de andrógenos se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, disfunción sexual masculina, SIDA y caquexia, preferiblemente cáncer de mama o cáncer de próstata, más preferiblemente cáncer de próstata y más preferiblemente cáncer de próstata sensible a hormonas o cáncer de próstata refractario a hormonas.

La presente invención también describe el uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el mismo, en la preparación de un medicamento para la anticoncepción masculina.

La presente invención también describe un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la

composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso como un medicamento para la anticoncepción masculina.

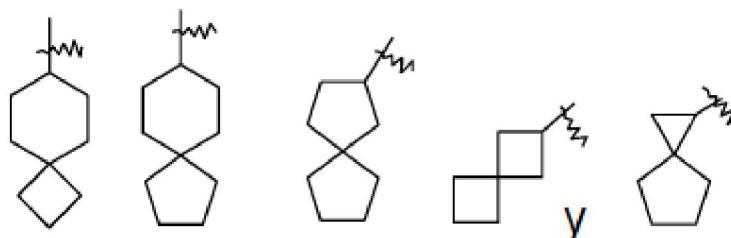
5 Descripción detallada de la invención

A menos que se indique lo contrario, los términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados que se describen a continuación.

10 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y ramificada C₁-C₂₀. Preferiblemente, un grupo alquilo es un alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tertbutilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ethylpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-ethyl-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-ethylbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2-ethylpentilo, 3-ethylpentilo, n-octilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-ethylhexilo, 3-ethylhexilo, 4-ethylhexilo, 2-metil-2-ethylpentilo, 2-metil-3-ethylpentilo, n-nonilo, 2-metil-2-ethylhexilo, 2-metil-3-ethylhexilo, 2,2-dietilpentilo, n-decilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo y los isómeros de cadena ramificada del mismo. Más preferiblemente, un grupo alquilo es un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tertbutilo, sec-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ethylpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-ethyl-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2-ethylbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, etc. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el o los grupos sustituyentes pueden estar sustituidos en cualquier punto de conexión disponible, preferiblemente el o los grupos sustituyentes son uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxi, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquilitio, alquilitio heterocíclico, grupo oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸ y -C(O)OR⁶.

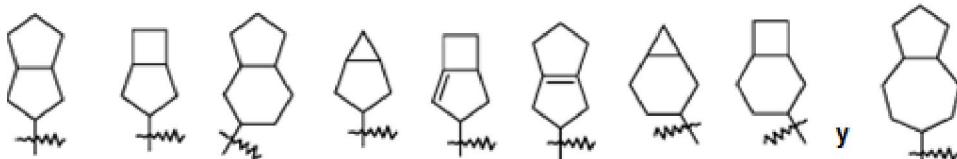
35 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico saturado y/o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono y más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo, etc. El cicloalquilo policíclico incluye un cicloalquilo que tiene un anillo espiro, un anillo condensado o un anillo en puente.

40 "Espiro cicloalquilo" se refiere a un grupo policíclico de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (llamado átomo espiro), en el que uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente, un espiro cicloalquilo tiene de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de átomos espiro comunes, un espiro cicloalquilo se divide en mono-espiro cicloalquilo, di-espiro cicloalquilo o poliespiro cicloalquilo, y preferiblemente se refiere a un mono-espiro cicloalquilo o di-espiro cicloalquilo, más preferiblemente mono-espirocicloalquilo de 4 miembros/de 4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos representativos de espiro cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos:

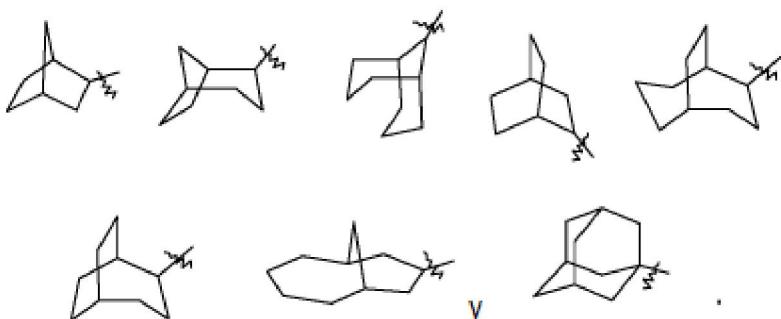


50 "Cicloalquilo condensado" se refiere a un grupo hidrocarburo policíclico de 5 a 20 miembros, en el que cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo, en el que uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente, un grupo cicloalquilo condensado tiene de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos de miembros, un cicloalquilo condensado se divide en cicloalquilo bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, condensado y preferiblemente se refiere a un cicloalquilo bicíclico o tricíclico condensado, y más preferiblemente cicloalquilo condensado bicíclico de 5 miembros/5 miembros o de 5

miembros/6 miembros. Los ejemplos representativos de cicloalquilos fusionados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos:



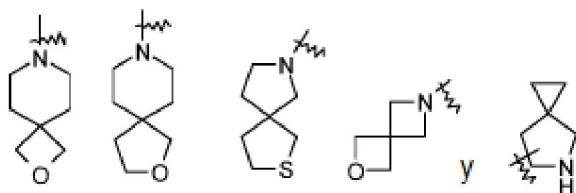
- 5 "Cicloalquilo en puente" se refiere a un grupo hidrocarburo policíclico de 5 a 20 miembros, en el que cada dos anillos en el sistema comparten dos átomos de carbono desconectados. Los anillos pueden tener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente, un cicloalquilo en puente tiene de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos de miembros, un cicloalquilo en puente se divide en cicloalquilo en puente bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, y preferiblemente se refiere a un cicloalquilo en puente bicíclico, tricíclico o tetracíclico, y más preferiblemente un cicloalquilo en puente bicíclico o tricíclico. Los ejemplos representativos de cicloalquilos en puente incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos:



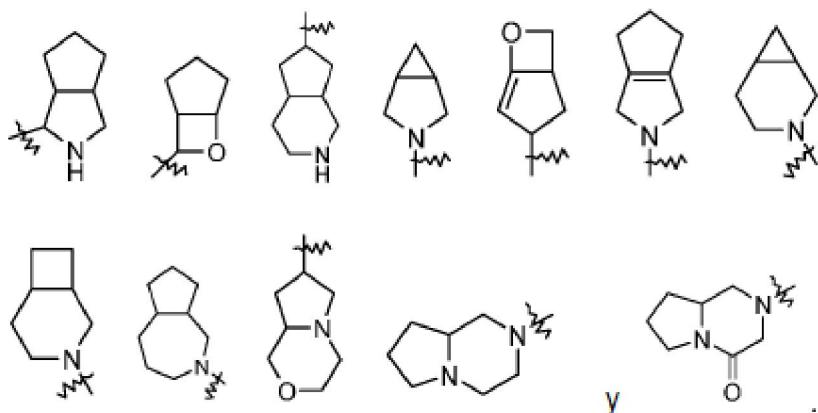
- 15 El cicloalquilo se puede fusionar al anillo de un arilo, heteroarilo o alquilo heterocíclico, en el que el anillo unido a la estructura original es cicloalquilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, indanilacético, tetrahidronaftaleno, benzocicloheptilo, etc. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el (los) grupo (s) sustituyente (s) es preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxi, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, grupo oxo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_mR^6$, $-C(O)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7C(O)OR^8$ y $-C(O)OR^6$.

- 25 "Heterociclico" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico saturado y/o parcialmente insaturado de 3 a 20 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)_m (en el que m es un número entero seleccionado desde 0 a 2) como átomos del anillo, pero excluyendo $-O-O-$, $-O-S-$ o $-S-S-$ en el anillo, siendo los átomos restantes del anillo C. Preferiblemente, el heterociclico tiene de 3 a 12 átomos en el que de 1 a 4 átomos son heteroátomos; más preferiblemente de 3 a 10 átomos; y más preferiblemente de 4 a 6 átomos. Ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidilo, piperidilo, 30 piperazinilo, morfolinilo, sulfo-morfolinilo, homopiperazinilo, piranilo, tetrahidofuranilo, 1,1-dioxo-tetrahidropirano, oxetanilo, azetidinilo, etc. El heterociclico policíclico incluye un heterociclico que tiene un anillo espiro, un anillo condensado o un anillo en puente.

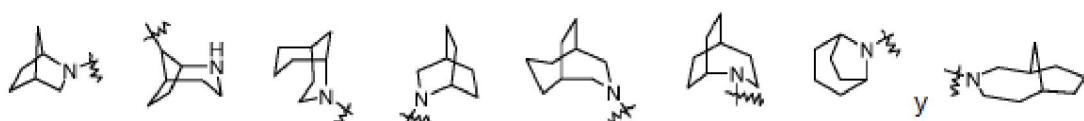
- 35 "Espiro heterociclico" se refiere a un heterociclico policíclico de 5 a 20 miembros con anillos conectados a través de un átomo de carbono común (llamado átomo espiro), en el que dichos anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)_m (en el que m es un número entero seleccionado de 0 a 2) como átomos del anillo, siendo C los átomos restantes del anillo, en el que uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema pi completamente conjugado. Preferiblemente, un espiro heterociclico tiene de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de átomos espiro comunes, un espiro heterociclico se divide en mono-espiro heterociclico, di-espiro heterociclico o poliespiro heterociclico, y preferiblemente se refiere a mono-espiro heterociclico o di-espiro heterociclico, y más preferiblemente mono-espiroheterociclico de 4 miembros/4 miembros, 4 miembros/5 miembros, 4 miembros/6 miembros, 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 miembros. Los ejemplos representativos de espiro heterociclos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos:



"Heterociclico condensado" se refiere a un grupo heterociclico policíclico de 5 a 20 miembros, en el que cada anillo del sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo, en el que uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, y en el que dichos anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)_m (en el que m es un número entero seleccionado de 0 a 2) como átomos del anillo, siendo los átomos restantes del anillo C. Preferiblemente, un heterociclico condensado tiene de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos de miembros, un heterociclico condensado se divide en heterociclico condensado bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, preferiblemente se refiere a heterociclico condensado bicíclico o tricíclico, y más preferiblemente heterociclico condensado bicíclico de 5 miembros/5 miembros o 5 miembros/6 de miembros. Los ejemplos representativos de heterociclos condensados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos:

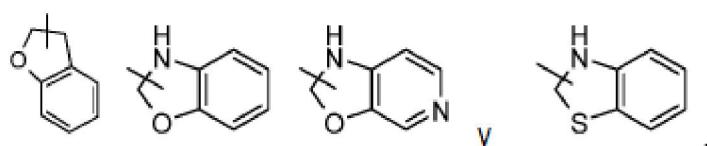


"Heterociclico en puente" se refiere a un grupo alquilo heterocíclico policíclico de 5 a 14 miembros, en el que cada dos anillos en el sistema comparten dos átomos desconectados, los anillos pueden tener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de los anillos tiene un sistema pi completamente conjugado, y los anillos tienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)_m (en el que m es un número entero seleccionado desde 0 a 2) como átomos del anillo, siendo los átomos restantes del anillo C. Preferiblemente, un heterociclico en puente tiene de 6 a 14 miembros, y más preferiblemente de 7 a 10 miembros. Según el número de anillos de miembros, un heterociclico en puente se divide en heterociclico en puente bicíclico, tricíclico, tetracíclico o policíclico, y preferiblemente se refiere a heterociclico en puente bicíclico, tricíclico o tetracíclico, y más preferiblemente heterociclico en puente bicíclico o tricíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos en puente incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos:



El anillo de dicho heterociclico se puede fusionar al anillo de un arilo, heteroarilo o cicloalquilo, en el que el anillo unido a la estructura original es heterociclico. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos:

30

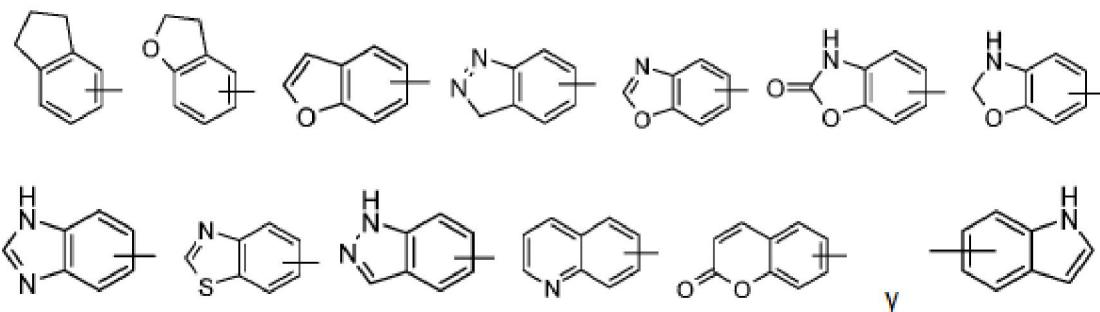


etc. El heterociclico puede estar opcionalmente sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el (los) grupo (s) sustituyente es preferiblemente uno o más grupo(s) seleccionados independientemente del grupo que consiste en

alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxi, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquilitio, alquilitio heterocíclico, grupo oxo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_mR^6$, $-C(O)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7C(O)OR^8$ y $-C(O)OR^6$.

- 5 "Arilo" se refiere a un anillo monocíclico totalmente de carbono de 6 a 14 miembros o un anillo condensado policíclico (un sistema de anillo "condensado" significa que cada anillo en el sistema comparte un par adyacente de átomos de carbono con otro anillo en el sistema) grupo, y tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Preferiblemente, el arilo tiene de 6 a 10 miembros, más preferiblemente fenilo y naftilo, y más preferiblemente fenilo. El arilo se puede fusionar con el anillo de heteroarilo, heterociclico o cicloalquilo, en el que el anillo unido a la estructura original es arilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos:

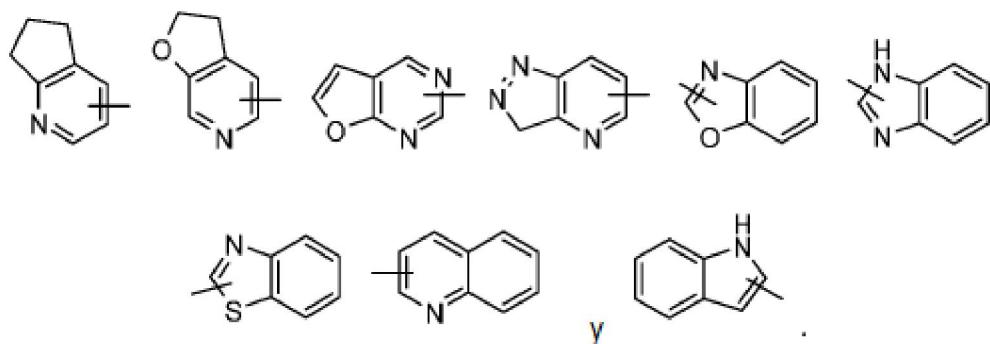
10



- 15 El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el (los) grupo (s) sustituyente es preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxi, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸ y -C(O)OR⁶.

20 "Heteroarilo" se refiere a un sistema arilo que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N como átomos del anillo y que tiene de 5 a 14 miembros. Preferiblemente, un heteroarilo tiene de 5 a 10 miembros, más preferiblemente de 5 o 6 miembros, e incluso más preferiblemente de furilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, N-alquilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, tetrazolilo y similares. El heteroarilo se puede fusionar con el anillo de un arilo, heterociclico o cicloalquilo, en el que el anillo unido a la estructura original es heteroarilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos:

25



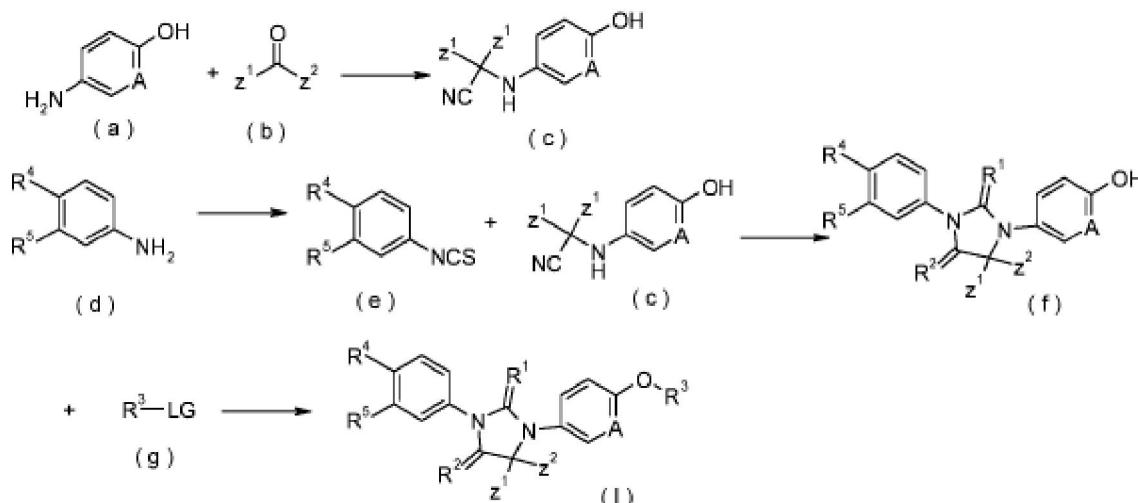
- 30 El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el (los) grupo (s) sustituyente (s) es preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxi, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸ y -C(O)OR⁶.

- "Alquenilo" se refiere a un alquilo como se ha definido anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, preferiblemente alquenilo C₂₋₆, y más preferiblemente alquenilo C₂₋₄, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, etc. El grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el (los) grupo (s) sustituyente (s) es preferiblemente uno o más grupo(s) seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxi, nitrógeno, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquiltio, alquiltio heterocíclico, grupo oxo, OR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸ y -C(O)OR⁶.

- 5 "Alquinilo" se refiere a un alquilo como se define anteriormente que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, preferiblemente alquinilo C₂₋₆, y más preferiblemente alquinilo C₂₋₄, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo, etc. El grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el (los) grupo (s) sustituyente (s) es (son) preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxi, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquilito, alquilito heterocíclico, grupo oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸ y -C(O)OR⁶.
- 10 "Alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-(alquilo) como a un grupo -O-(cicloalquilo no sustituido), en el que el alquilo, cicloalquilo son como se definieron anteriormente. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares. El alcoxi puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el sustituyente es preferiblemente uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilsulfo, alquilamino, halógeno, tiol, hidroxi, nitro, ciano, cicloalquilo, alquilo heterocíclico, arilo, heteroarilo, cicloalcoxi, alcoxi heterocíclico, cicloalquilito, alquilito heterocíclico, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸ y -C(O)OR⁶.
- 15 "Hidroxialquilo" se refiere a -(alquil)-OH, en el que alquilo es como se definió anteriormente.
- 20 "Haloalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con uno o más halógenos, en el que alquilo es como se definió anteriormente.
- 25 "Hidroxi" se refiere a un grupo -OH.
- 30 "Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.
- 35 "Amino" se refiere a un grupo -NH₂.
- 40 "Ciano" se refiere a un grupo -CN.
- 45 "Nitro" se refiere a un grupo -NO₂.
- 50 El "grupo oxo" se refiere a un grupo =O.
- 55 "Carboxilo" se refiere a un grupo -C(O)OH.
- 60 "Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)O(alquilo) o (cicloalquilo), en el que el alquilo y el cicloalquilo son como se definieron anteriormente.
- 65 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir, pero no es necesario que ocurra, y la descripción incluye los casos en los que el evento o circunstancia puede ocurrir o no. Por ejemplo, "el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con un alquilo" significa que un grupo alquilo puede estar presente, pero no necesita estarlo, y la descripción incluye el caso de que el grupo heterocíclico esté sustituido con un alquilo y el grupo heterocíclico no esté sustituido con un alquilo.
- 70 "Sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en el grupo, preferiblemente hasta 5, más preferiblemente 1 a 3 átomos de hidrógeno, independientemente sustituidos con un número correspondiente de sustituyentes. No hace falta decir que los sustituyentes existen en su única posición química posible. El experto en la técnica puede determinar si la sustitución es posible o imposible sin realizar esfuerzos excesivos mediante experimentos o teorías. Por ejemplo, la combinación de grupo amino o hidroxi que tiene hidrógeno libre y átomos de carbono que tienen enlaces insaturados (tales como olefínicos) puede ser inestable.
- 75 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en la presente invención o sales fisiológica/farmacéuticamente aceptables de los mismos y otros componentes químicos tales como portadores y excipientes fisiológica/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo, lo que favorece la absorción del ingrediente activo y, de este modo, muestra actividad biológica.
- 80 m y R⁶ a R⁸ son como se definen en el compuesto de fórmula (I).
- 85 Método de síntesis del compuesto de la presente invención
- 90 Para completar el propósito de la invención, la presente invención aplica, pero no se limita a, la siguiente solución técnica:

Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de la invención, o un tautómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las siguientes etapas de:

Esquema 1:



5 hacer reaccionar un compuesto (a) amino con un compuesto (b) cetona y cianuro de trimetilsililo en un disolvente en presencia de trifluorometansulfonato de trimetilsililo para obtener un compuesto (c) ciano; hacer reaccionar un compuesto (d) de fenilamina con tiofósforo en un disolvente para obtener un compuesto (e) de isotiocianatobenceno; ciclar el compuesto (e) de isotiocianatobenceno con un compuesto (c) ciano en un disolvente, 10 y hidrolizar el producto resultante en condiciones ácidas para obtener un compuesto (f) tioxoimidazolidina; después de hacer reaccionar el compuesto (f) tioxoimidazolidina con un compuesto (g) R^3 sustituido con LG en un disolvente en condiciones alcalinas para obtener un compuesto de fórmula (I); en la que LG es un grupo saliente, preferiblemente halógeno o p-toluenosulfonilo; y A, Z^1 , Z^2 , R^1 a R^5 son como se definen en la fórmula (I).

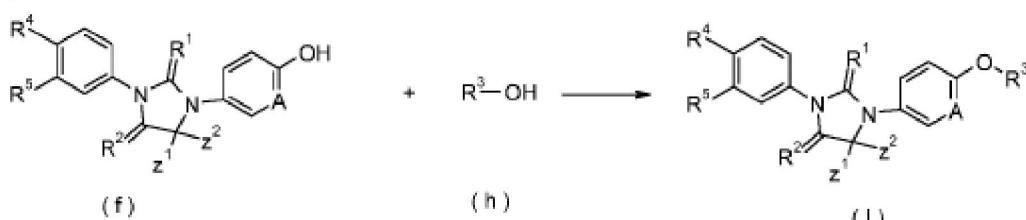
15 La condición ácida incluye, pero no se limita a, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico, preferiblemente ácido clorhídrico.

La condición alcalina incluye un álcali orgánico y un álcali inorgánico, en el que el álcali orgánico incluye, pero no se limita a, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilformamida, n-butillitio, tertbutóxido de potasio o tetrabutilo.

20 bromuro de amonio; y el álcali inorgánico incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio.

25 El disolvente incluye, pero no se limita a, ácido acético, etanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, n-hexano, acetona, metanol, agua, acetonitrilo, diclorometano, metilbenceno, N,N-dimetilformamida, o N,N-dimetilacetamida.

Esquema 2:



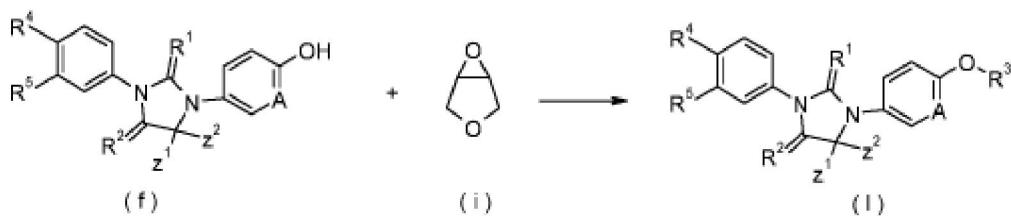
30 condensar un compuesto (f) tioxoimidazolidina con un compuesto (h) R^3 hidroxi-sustituido en un disolvente en presencia de trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina, derivados del ácido azodicarboxílico (preferiblemente 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina o azodicarboxilato de diisopropilo) para obtener un compuesto de fórmula (I); en la que A, Z^1 , Z^2 , R^1 - R^5 son como se definen en la fórmula (I).

35 La condición alcalina incluye un álcali orgánico y un álcali inorgánico, en el que el álcali orgánico incluye, pero no se limita a, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilformamida, n-butillitio, tert-butóxido de potasio o bromuro de tetrabutil amonio; en el que el álcali inorgánico incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio, hidróxido de sodio,

hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio.

5 El disolvente incluye, pero no se limita a, ácido acético, etanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, n-hexano, acetona, metanol, agua, acetonitrilo, diclorometano, metilbenceno, N,N-dimetilformamida, o N,N-dimetilacetamida.

Esquema 3:



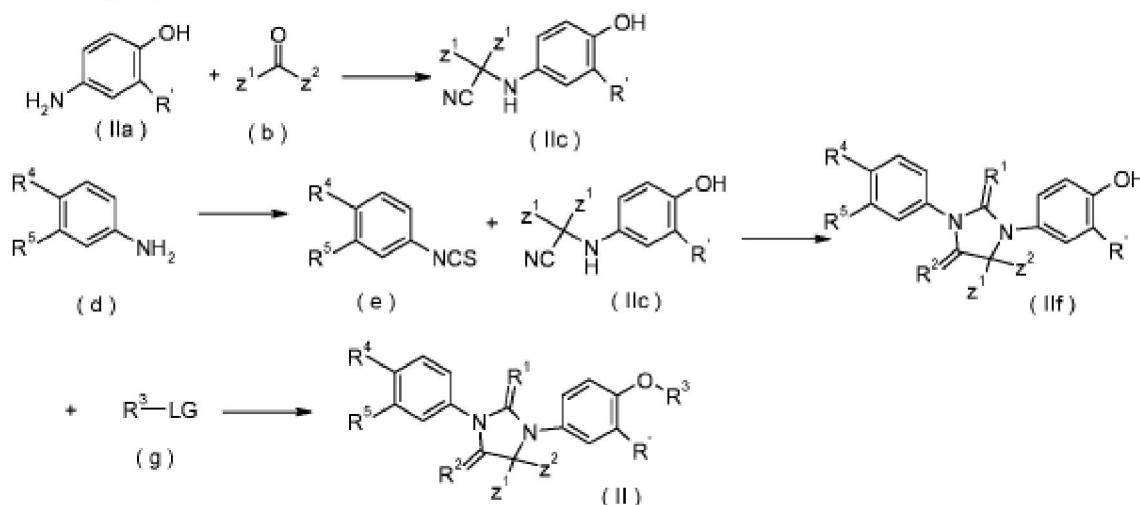
10 hacer reaccionar un compuesto (f) tioxoimidazolidina con 3,4-epoxi-tetrahidrofuran (i) en un disolvente en condiciones alcalinas para obtener un compuesto de fórmula (l); en la que A, Z¹, Z², R¹, R², R⁴, R⁵ son como se definen en la fórmula (l), y R³ es 4-hidroxitetrahidrofuran.

15 La condición alcalina incluye un álcali orgánico y un álcali inorgánico, en el que el álcali orgánico incluye, pero no se limita a, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilformamida, n-butillito, tert-butílico de potasio o bromuro de tetrabutil amonio; y el álcali inorgánico incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio.

20 20 El disolvente incluye, pero no se limita a, ácido acético, etanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, n-hexano, acetona, metanol, agua, acetonitrilo, diclorometano, metilbenceno, N,N-dimetilformamida, o N,N-dimetilacetamida.

25 Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (II) de la invención, o un tautómero, racemato, enantiómero, diastereómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las siguientes etapas de:

Esquema 4:



30 hacer reaccionar un compuesto (IIa) amino con un compuesto (b) cetona y cianuro de trimetilsililo en un disolvente en presencia de trifluorometansulfonato de trimetilsililo para obtener un compuesto (IIc) ciano; hacer reaccionar un compuesto (d) de fenilamina con tiofosgeno en un disolvente para obtener un compuesto (e) de isothiocianatobenceno; ciclar el compuesto (e) de isothiocianatobenceno con un compuesto (IIc) ciano en un disolvente, e hidrolizar el producto resultante en condiciones ácidas para obtener un compuesto (IIf) tioxoimidazolidina; luego hacer reaccionar el compuesto (IIf) tioxoimidazolidina con un compuesto (g) R³ sustituido con LG en un disolvente en condiciones alcalinas para obtener un compuesto de fórmula (II); en la que LG es un

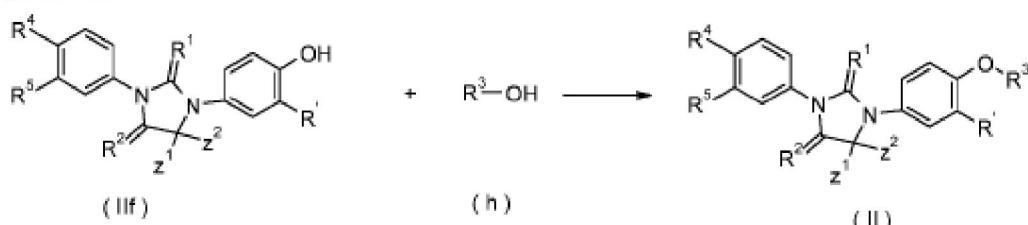
grupo saliente, preferiblemente halógeno o p-toluenosulfoniloxi; y Z^1 , Z^2 , R' , R^1 a R^5 son como se definen en la fórmula (II).

5 La condición ácida incluye, pero no se limita a, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico, preferiblemente ácido clorhídrico.

10 La condición alcalina incluye un álcali orgánico y un álcali inorgánico, en el que el álcali orgánico incluye, pero no se limita a, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilformamida, n-butillitio, tert-butóxido de potasio o bromuro de tetrabutil amonio; y el álcali inorgánico incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio.

15 El disolvente incluye, pero no se limita a, ácido acético, etanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, n-hexano, acetona, metanol, agua, acetonitrilo, diclorometano, metilbenceno, N,N-dimetilformamida. o N,N-dimetilacetamida.

Esquema 5:

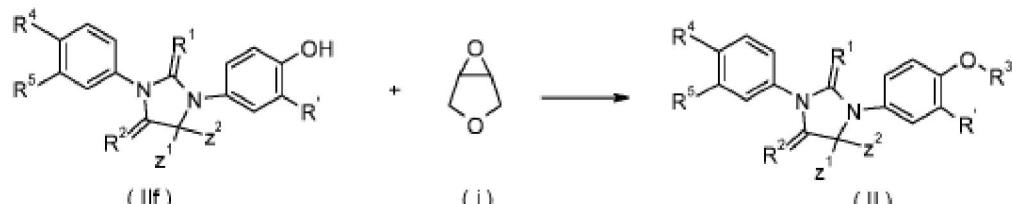


20 condensar un compuesto (IIIf) tioxoimidazolidina con un compuesto (h) R^3 hidroxi-sustituido en un disolvente en presencia de trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina, derivados del ácido azodicarboxílico (preferiblemente 1,1'-25 (azodicarbonil) dipiperidina o azodicarboxilato de diisopropilo) para obtener un compuesto de fórmula (II); en la que Z^1 , Z^2 , R' , R^1 - R^5 son como se definen en la fórmula (II).

La condición alcalina incluye un álcali orgánico y un álcali inorgánico, en el que el álcali orgánico incluye, pero no se limita a, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilformamida, n-butillitio, tert-butóxido de potasio o bromuro de tetrabutil amonio; y el álcali inorgánico incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio.

30 El disolvente incluye, pero no se limita a, ácido acético, etanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, n-hexano, acetona, metanol, agua, acetonitrilo, diclorometano, metilbenceno, N,N-dimetilformamida. o N,N-dimetilacetamida.

Esquema 6:



35 hacer reaccionar un compuesto (IIIf) tioxoimidazolidina con 3,4-epoxi-tetrahidrofuran (i) en un disolvente en condiciones alcalinas para obtener un compuesto de fórmula (II); en la que Z^1 , Z^2 , R' , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 son como se definen en la fórmula (II) y R^3 es 4-hidroxitetrahidrofuran.

40 La condición alcalina incluye un álcali orgánico y un álcali inorgánico, en el que el álcali orgánico incluye, pero no se limita a, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilformamida, n-butillitio, tert-butóxido de potasio o bromuro de tetrabutil amonio; y el álcali inorgánico incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidróxido de potasio.

45 El disolvente incluye, pero no se limita a, ácido acético, etanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, n-hexano, acetona, metanol, agua, acetonitrilo, diclorometano, metilbenceno, N,N-dimetilformamida. o N,N-dimetilacetamida.

Realizaciones preferidas

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención.

5 Si las condiciones específicas para el método experimental no se especifican en los ejemplos de la presente invención, generalmente están de acuerdo con las condiciones convencionales o las condiciones recomendadas de las materias primas y del fabricante del producto. Los reactivos sin una fuente específica indicada son reactivos convencionales disponibles comercialmente.

10 **Ejemplos**

15 Las estructuras compuestas se identificaron mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y/o espectrometría de masas (MS). La RMN se determinó mediante una máquina Bruker AVANCE-400. Los desplazamientos químicos de RMN (δ) se dieron en 10^{-6} (ppm). Los disolventes fueron dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆), cloroformo deuterado (CDCl₃) y metanol deuterado (CD₃OD) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

20 La MS se determinó mediante un espectrómetro de masas FINNIGAN LCQAd (ESI) (fabricante: Thermo, tipo: Finnigan LCQ Advantage MAX).

25 Se determinó la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en un espectrómetro de cromatografía líquida de alta presión Agilent 1200DAD (columna cromatográfica Sunfire C18 150X4.6 mm) y un espectrómetro de cromatografía líquida de alta presión Waters 2695-2996 (columna cromatográfica Gimini C18 150X4.6 mm).

30 25 La tasa de inhibición promedio de la quinasa y los valores de IC₅₀ se determinaron mediante un ELISA NovoStar (BMG Co., Alemania).

35 30 Para la cromatografía en gel de sílice de capa fina (TLC) se usó una placa de gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o Qingdao GF254. La dimensión de las placas usadas en TLC fue de 0.15 mm a 0.2 mm, y la dimensión de las placas usadas en la purificación del producto fue de 0.4 mm a 0.5 mm.

40 35 La cromatografía en columna usó generalmente gel de sílice de malla 200 a 300 Yantai Huanghai como portador.

45 40 El material de partida conocido de la invención se puede preparar mediante métodos de síntesis convencionales en la técnica anterior, o se puede adquirir de ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., o Dari chemical Company, etc.

50 45 Reactivo de Oxone significa 2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄.

55 50 A menos que se indique lo contrario, las siguientes reacciones se colocaron bajo atmósfera de nitrógeno o atmósfera de argón.

60 55 El término "atmósfera de nitrógeno" o "atmósfera de argón" significa que un matraz de reacción está equipado con un globo de nitrógeno o argón de 1 L.

65 60 El término "atmósfera de hidrógeno" significa que un matraz de reacción está equipado con un globo de hidrógeno de 1 L.

70 65 Las reacciones de hidrogenación a presión se realizaron con un espectrómetro de hidrogenación Parr 3916EKX y un generador de hidrógeno QL-500.

75 70 En las reacciones de hidrogenación, el sistema de reacción generalmente se aspiró al vacío y se llenó con hidrógeno, repitiéndose la operación anterior tres veces.

80 75 A menos que se indique lo contrario, la solución usada en las siguientes reacciones se refiere a una solución acuosa.

85 80 A menos que se indique lo contrario, la temperatura de reacción en las siguientes reacciones fue la temperatura ambiente, y el intervalo de temperatura fue de 20 °C a 30 °C.

90 85 El procedimiento de reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC), el sistema de disolvente de desarrollo incluyó: A: diclorometano y metanol, B: n-hexano y acetato de etilo, C: éter de petróleo y acetato de etilo, D: acetona. La proporción del volumen del disolvente se ajustó según la polaridad de los compuestos.

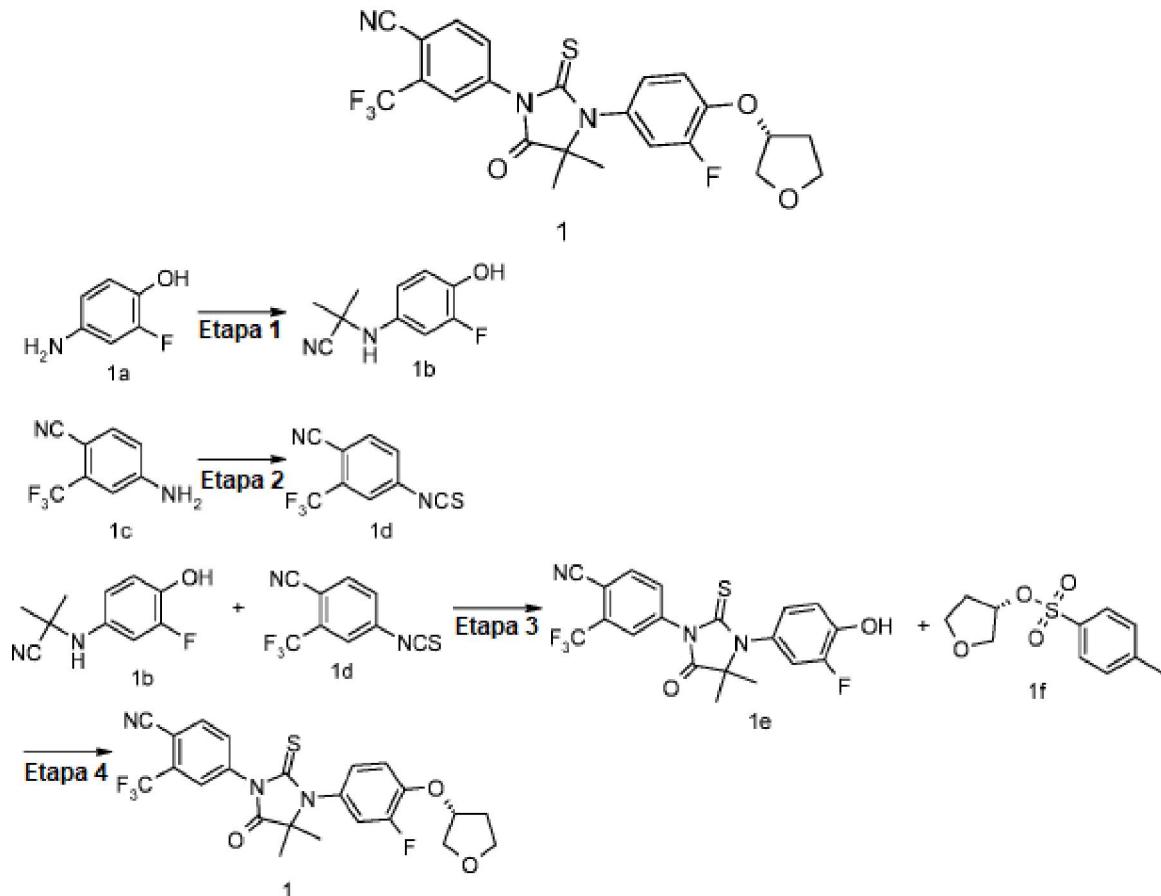
95 90 El sistema de elución para la purificación de los compuestos por cromatografía en columna y cromatografía en capa fina incluía: A: sistema diclorometano y metanol, B: sistema n-hexano y acetato de etilo, C: n-hexano y acetona, D:

n-hexano, E: acetato de etilo. El volumen del disolvente se ajustó según la polaridad de los compuestos y, a veces, también se agregó un poco de reactivo alcalino tal como trietilamina o reactivo ácido tal como ácido acético.

Ejemplo 1

5

(R)-4-(3-(3-Fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



10 Etapa 1

2-((3-Fluoro-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo

15

Se disolvió 4-amino-2-fluorofenol 1a (6 g, 0.05 mol) en 90 mL de una mezcla de acetona y diclorometano (V/V = 1:2), seguido de la adición de cianuro de trimetilsililo (9.4 mL, 0.07 mol) y éster trimetilsilílico del ácido trifluorometanosulfónico (0.4 mL, 2.30 mmol). La solución de reacción se agitó durante 2.5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo 1b (7.02 g, rendimiento 76.6 %) como un sólido de color marrón MS m/z (ESI): 194.4 [M+1]

20

Etapa 2

4-isotiocianato-2-(trifluorometil) benzonitrilo

25

Se disolvió 4-amino-2-(trifluorometil) benzonitrilo 1c (10 g, 0.05 mol) en 60 mL de una mezcla de n-hexano y agua (V/V = 1:1), seguido de la adición de tiofosgeno (4.6 mL, 0.06 mol) en un baño de hielo (0 a 5 °C). Luego se retiró el baño de hielo, la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 12 horas, luego se complementó con tiofosgeno (3.0 mL, 0.04 mol). Despues de hacer reaccionar durante 24 horas, la reacción se dejó en reposo y se colocó en capas, la fase acuosa se extrajo con una mezcla (50 mL) de n-hexano y acetato de etilo (V/V = 10:1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base 4-isotiocianato-2-(trifluorometil) benzonitrilo 1d (10 g, rendimiento del 80.8 %) como un aceite de color marrón claro.

Etapa 3

4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

- 5 2-(3-Fluoro-4-hidroxifenil) amino-2-metilpropanonitrilo 1b (3 g, 15 mmol) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil) benzonitrilo 1d (4.20 g, 18 mmol) se disolvió en 50 mL de N,N-dimetilacetamida y se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se mezcló con 30 mL de metanol y 30 mL de ácido clorhídrico 2 M y se calentó hasta 70 °C. Despues de hacer reaccionar durante 2 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (30 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 1e (6 g, rendimiento 91.7 %) como un sólido de color blanco.
- 10 15 MS m/z (ESI): 424.3 [M+1]

Etapa 4

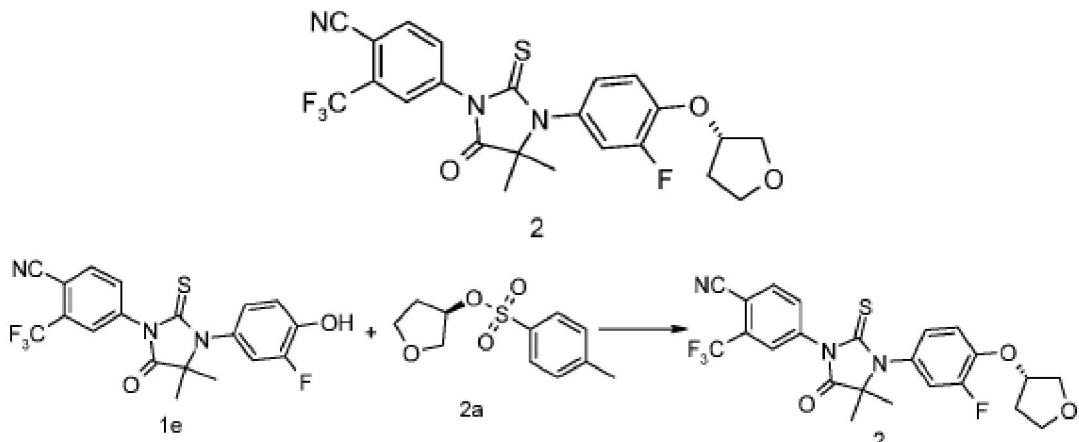
(R)-4-(3-(3-Fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo

- 20 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 1e (80 mg, 0.19 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de (S)-tetrahidrofuran-3-il-4-metilbencenosulfonato 1f (92 mg, 0.38 mmol, preparado mediante un método descrito en la solicitud de la Patente de los Estados Unidos "US2003/153752 A1"), carbonato de cesio (186 mg, 0.57 mmol) y 1 mL de N,N-dimetilacetamida sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C. Despues de hacer reaccionar durante 3 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 15 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (15 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto base (R)-4-(3-(3-fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 1 (63 mg, rendimiento 67.6 %) como un sólido de color blanco. MS m/z (ESI): 494.4 [M+1]

- 35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.00-7.09 (m, 3H), 5.00-5.03 (m, 1H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.06-4.08 (m, 1H), 3.96-4.01 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 2H), 1.59 (s, 6H)).

Ejemplo 2

- 40 (S)-4-(3-(3-Fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



- 45 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (80 mg, 0.19 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de (R)-tetrahidrofuran-3-il-4-metilbencenosulfonato 2a (92 mg, 0.38 mmol, preparado mediante un método bien conocido "Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54 (12), 4092-4108"), carbonato de cesio (186 mg, 0.57 mmol) y 3 mL de N,N-dimetilacetamida sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 60 °C. Despues de hacer reaccionar durante 2 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 15 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (25 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (10 mL X 3), se secaron sobre
- 50

sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución para obtener el compuesto base (S)-4-(3-(3-fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 2 (73 mg, rendimiento 77.9 %) como un sólido de color amarillo pálido.

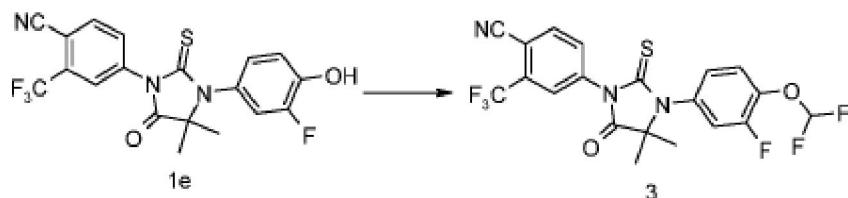
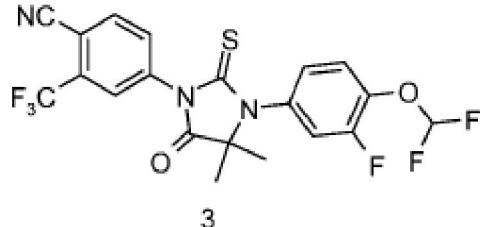
5

MS m/z (ESI): 494.4 [M+1]

10

Ejemplo 3

4-(3-(4-(Difluorometoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



15

4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (300 mg, 0.71 mmol) se disolvió en 10 mL de una mezcla de acetonitrilo y agua (V/V = 1: 1), seguido de la adición de hidróxido de potasio (79 mg, 1.42 mmol) y dietil fosfato de bromodifluorometano (0.15 mL, 0.85 mmol) sucesivamente en un baño de hielo (0 °C). La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 12 horas, luego se mezcló con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con sistema D de elución y cromatografía en capa fina con sistema D de elución sucesivamente para obtener el compuesto base 4-(3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 3 (90 mg, rendimiento 26.8 %) como un sólido de color blanco.

20

25

MS m/z (ESI): 474.3 [M+1]

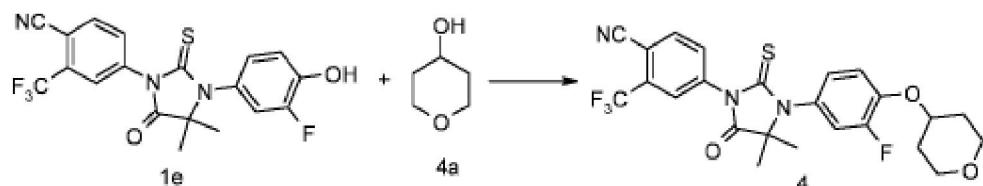
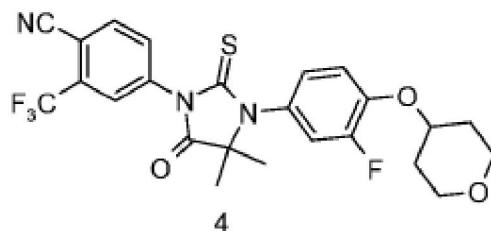
30

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-7.99 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 6.66 (t, 1H), 1.62 (s, 6H).

35

Ejemplo 4

4-(3-(3-Fluoro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de tetrahidro-2H-piran-4-ol 4a (29 mg, 0.28 mmol, preparado mediante un método descrito en la solicitud de la Patente de los Estados Unidos "US2011/71196 A1"),

5 1,1' -(azodicarbonil) dipiperidina (95 mg, 0.38 mmol), 10 mL de metilbenceno y Tri-n-butilfosfina (94 μ L, 0.38 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 4 (82 mg, rendimiento 68.4 %) como un sólido de color blanco.

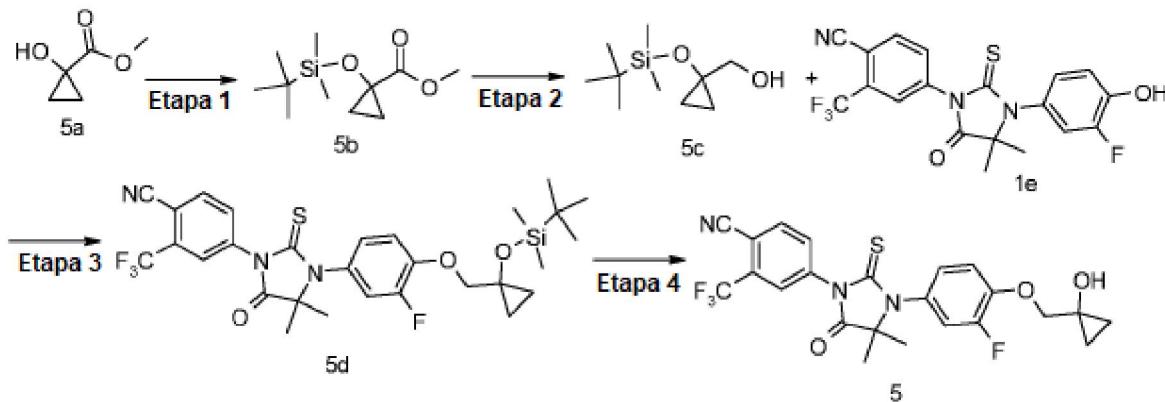
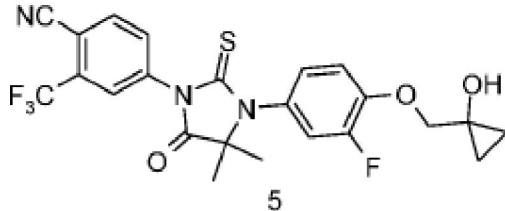
10

MS m/z (ESI): 508.3 [M+1]

15 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.03-7.13 (m, 3H), 4.58-4.59 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 2H), 3.59-3.63 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 2H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplo 5

20 4-(3-(3-Fluoro-4-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



Etapa 1

1-(tert-butyldimethylsilyloxy) ciclopropanocarboxilato de metilo

25

5 1-hidroxiciclopropanocarboxilato de metilo 5a (350 mg, 3.02 mmol) se disolvió en 30 mL de diclorometano, seguido de la adición de cloruro de tert-butildimetilsililo (495 mg, 3.30 mmol) e imidazol (306 mg, 4.49 mmol). Después de hacer reaccionar durante 12 horas, la mezcla de reacción se mezcló con 20 mL de diclorometano y se extrajo con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 3), se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto base en bruto 1-(tert-butildimetilsiloxi)ciclopropanocarboxilato de metilo 5b (600 mg, aceite incoloro), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 2

10 (1-((tert-butildimetilsiloxi)oxi)ciclopropil) metanol

15 1-(tert-butildimetilsiloxi) ciclopropanocarboxilato de metilo 5b (600 mg, 2.61 mmol) se disolvió en 30 mL de tetrahidrofurano y se enfrió a -40 °C en un baño de hielo seco-acetona, seguido de la adición de hidruro de diisobutil 20 aluminio (7.8 mL, 7.80 mmol). La solución de reacción se agitó durante 3 horas a -40 °C, seguido de la adición de 20 mL de H₂O. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos para inactivar la reacción. Se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto base en bruto (1-((tert-butildimetilsiloxi)oxi)ciclopropil) metanol 5c (500 mg, aceite transparente), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa 3

25 4-(3-(4-((1-((tert-Butildimetilsiloxi)oxi)ciclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

30 (1-((tert-butildimetilsiloxi)oxi)ciclopropil) metanol 5c (500 mg, 0.23 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e 35 (80 mg, 0.19 mmol), 1,1'-azodicarbonilo dipiperidina (77 mg, 0.31 mmol), 5 mL de metilbenceno y tri-n-butilfosfina (61 mg, 0.31 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se disolvió en una pequeña cantidad de metanol, se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(4-((1-((tert-butildimetilsiloxi)oxi)ciclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 5d (73 mg, rendimiento 63.3 %) como aceite de color amarillo.

40 Etapa 4

40 4-(3-(3-Fluoro-4-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

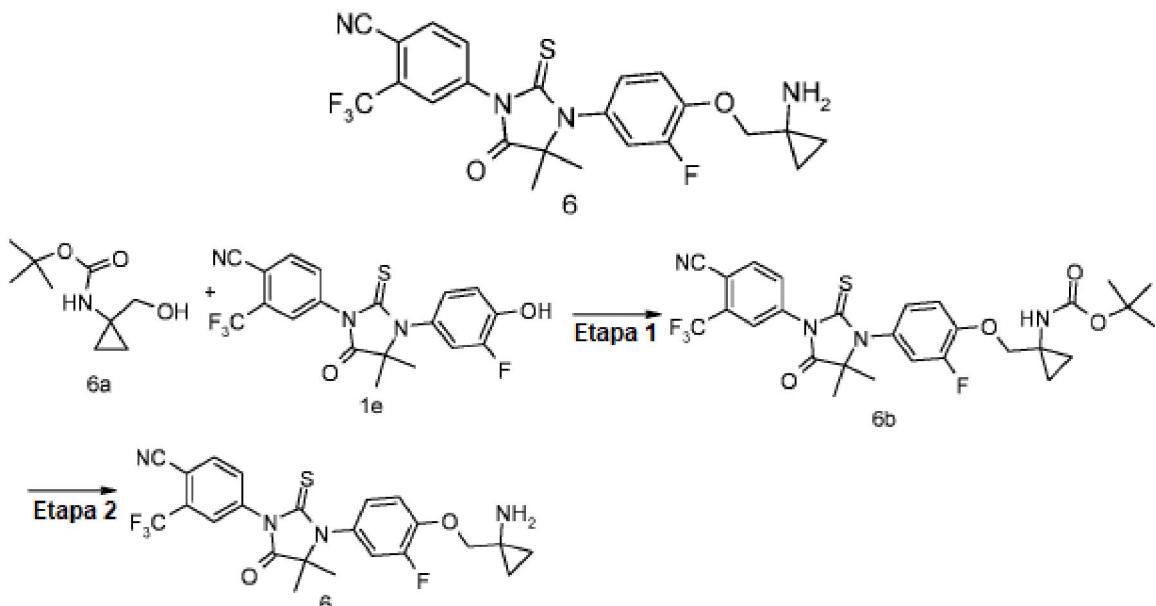
45 4-(3-(4-((1-((tert-Butildimetilsiloxi)oxi)ciclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 5d (73 mg, 0.12 mmol) se disolvieron en 7 mL de tetrahidrofurano, seguido de la adición de fluoruro de tetrabutilamonio (0.13 mL, 0.13 mmol). La solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se mezcló con 5 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (10 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el producto base 4-(3-(3-fluoro-4-((1-hidroxiciclopropil)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 5 (50 mg, rendimiento 84.4 %) como un sólido de color blanco.

50 MS m/z (ESI): 494.4 [M+1]

55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H).

60 Ejemplo 6

60 4-(3-(4-((1-Aminociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



Etapa 1

5 (1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo

10 (1-(hidroximetil) ciclopropil) carbamato de tert-butilo 6a (53 mg, 0.28 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4, 4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol), 1,1'-azodicarbonil dipiperidina (95 mg, 0.38 mmol), 5 mL de metilbenceno y tri-n-butilfosfina (76 mg, 0.38 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se disolvió en una pequeña cantidad de metanol y se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base (1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 6b (115 mg, rendimiento 82.3 %) como un sólido de color blanco.

15

Etapa 2

20 4-(3-(4-((1-Aminociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo

25 (1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)metil)ciclopropil) carbamato de tert-butilo 6b (115 mg, 0.19 mmol) se disolvió en 4 mL de una solución de cloruro de hidrógeno 2 M en metanol. La solución de reacción se agitó durante 4 horas, seguido de la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N para ajustar el pH a 7. Se evaporó la mayor parte del metanol y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto base 4-(3-(4-((1-aminociclopropil) metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 6 (97 mg, rendimiento 94.7 %) como un sólido de color blanco.

30

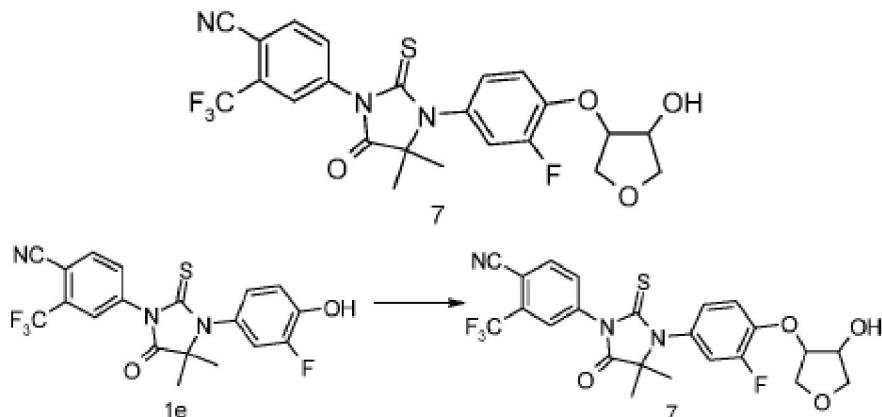
MS m/z (ESI): 493.4 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.41-8.39 (m, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.14-1.11 (m, 2H), 1.12-0.99 (m, 2H).

35

Ejemplo 7

4-(3-(3-Fluoro-4-(((3R,4R/3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



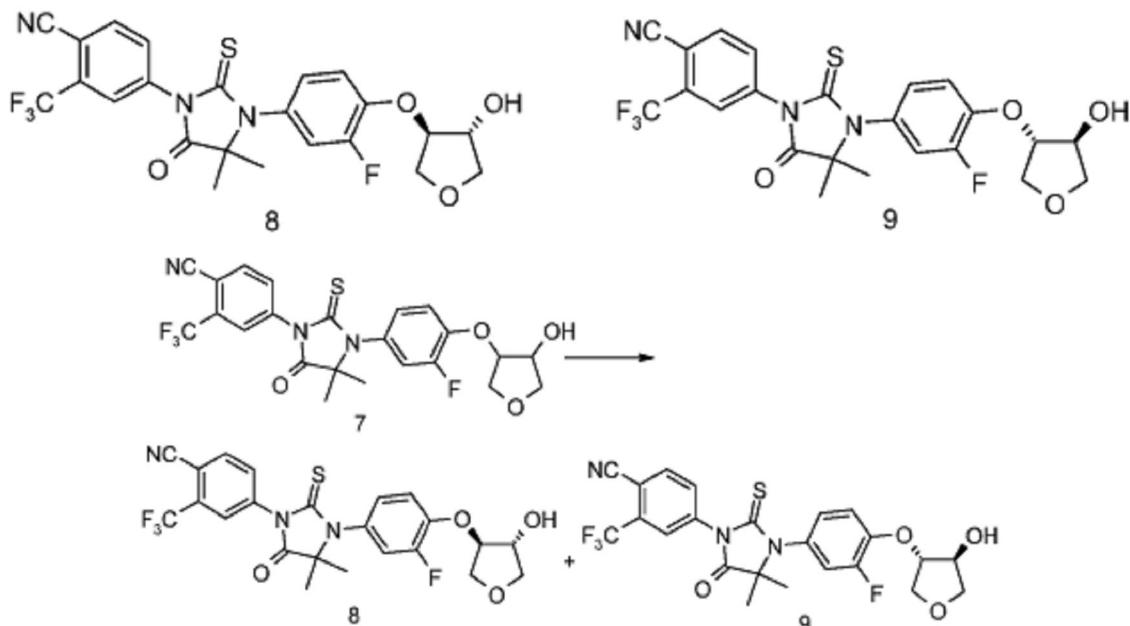
4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 3,4-epoxi-tetrahidrofuran (24 mg, 0.28 mmol), carbonato de cesio (115 mg, 0.35 mmol) y 4 mL de N,N-dimetilacetamida sucesivamente. La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C. Despues de hacer reaccionar durante 1 hora, la solución de reacción se complementó con 3,4-epoxi-tetrahidrofuran (100 mg, 1.16 mmol) y se agitó a 120 °C, durante otra 1 hora. La solución de reacción se mezcló con 30 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (15 mL X 3) y una solución saturada de cloruro de sodio (15 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución y el subsiguiente sistema B de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-((3R,4R/3S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 7 (40 mg, rendimiento 33.3 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 510.3 [M+1] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.19-7.15 (t, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplos 8, 9

20 4-(3-(3-Fluoro-4-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

4-(3-(3-Fluoro-4-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



4-(3-(3-Fluoro-4-((3R,4R/3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 7 (320 mg, 0.63 mmol) se separó mediante HPLC quiral (condición de separación: columna quiral CHIRALCEL IC, fase móvil: n-hexano: isopropanol = 85:15, velocidad de flujo: 15 mL/minuto). Las fracciones correspondientes se recogieron y evaporaron para eliminar el disolvente para obtener el producto base 4-(3-(3-fluoro-4-((3R,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 8 (130 mg, 0.26 mmol) y 4-(3-(3-fluoro-4-((3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 9 (130 mg, 0.26 mmol).

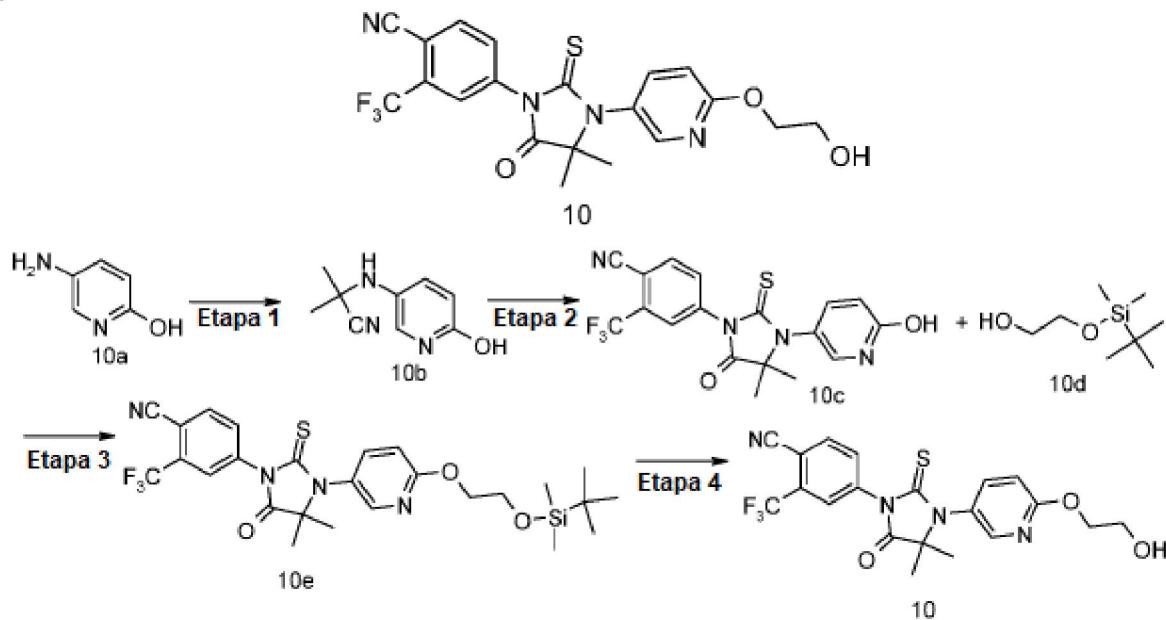
8: MS m/z (ESI): 510.3 [M+1], tiempo de retención = 26.958 minutos, valor de ee > 99.0 %.

9: MS m/z (ESI): [M+1], tiempo de retención = 32.291 minutos, valor de ee > 99.0 %.

8: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.19-7.15 (t, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 1.60 (s, 6H).

9: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.19-7.15 (t, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplo 10 4-(3-(6-(2-Hidroxietoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



Etapa 1

2-((6-Hidroxipiridin-3-il)amino)-2-metilpropanonitrilo

5-aminopiridin-2-ol 10a (400 mg, 3.63 mmol) se disolvió en 9 mL de una mezcla de acetona y diclorometano (V/V = 1:2), seguido de la adición de cianuro de trimetilsilico (0.7 mL, 5.40 mmol) y éster trimetilsilílico del ácido trifluorometanosulfónico (33 μ L, 0.18 mmol). La solución de reacción se agitó durante 12 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 2-((6-hidroxipiridin-3-il)amino)-2-metilpropanonitrilo 10b (507 mg, rendimiento 79.5 %) como un sólido de color marrón.

MS m/z (ESI): 178.2 [M+1]

Etapa 2

4-(3-(6-Hidroxipiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

2-((6-Hidroxipiridin-3-il)amino)-2-metilpropanonitrilo 10b (167 mg, 0.94 mmol) y 4-amino-2-(trifluorometil) benzonitrilo 1c (175 mg, 0.94 mmol) se disolvieron en 5 mL de N,N-dimetilacetamida, seguido de la adición de tiofósfogeno (72 μ L, 0.94 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 12 horas, seguido de la adición de 4 mL de metanol y 2 mL de ácido clorhídrico concentrado. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (10 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en

capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(6-hidroxipiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 10c (200 mg, rendimiento 51.9 %) como un sólido de color gris.

Etapa 3

4-(3-(6-(2-((tert-Butildimethylsilyl)oxy)ethoxy)piridin-3-yl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

4-(3-(6-Hidroxipiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 10c (55 mg, 0.14 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 2-((tert-butildimetilsilil) oxi) etanol 10d (48 mg, 0.27 mmol, preparado mediante un método bien conocido "Bioorganic & Medicinal chemistry, 2006, 14(7), 2375-2385"), trifenilfosfina (53 mg, 0.20 mmol), 5 mL de diclorometano y azodicarboxilato de diisopropilo (41 mg, 0.20 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(6-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etoxi)piridin-3 -il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 10e (28 mg, rendimiento 18.4 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 565.3 [M+1]

20 Etapa 4

4-(3-(6-(2-Hidroxietoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

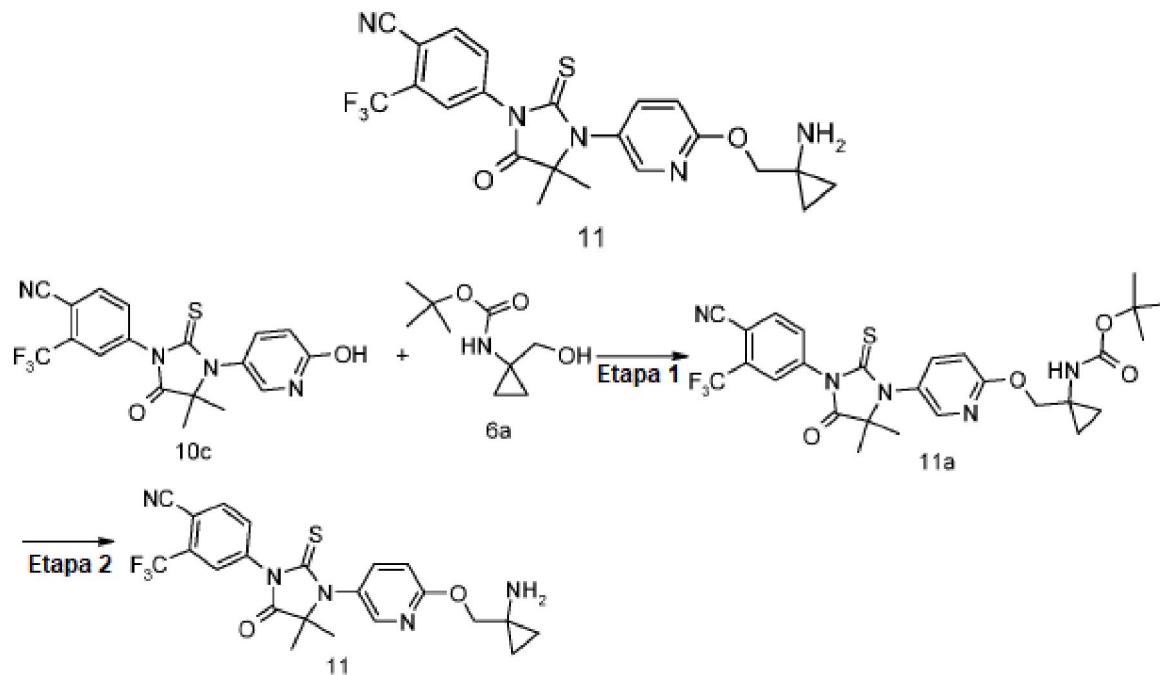
4-(3-(6-(2-((tert-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 10e (28 mg, 0.05 mmol) se disolvió en 3 mL de tetrahidrofurano, seguido de la adición de fluoruro de tetrabutilamonio (54 μ L, 0.05 mmol). La solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se mezcló con acetato de etilo (30 mL), se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (10 mL X 3), se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución y el sistema A de elución posterior para obtener el producto base 4-(3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5 -oxo-2-tioxoimidazolidin-1 -il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 10 (9 mg, rendimiento 40.9 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 451.2 [M+1]

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10-8.09 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.02-4.00 (m, 2H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplo 11

40 4-(3-(6-((1-Aminoclopropil)metoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



Etapa 1

(1-(((5-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo

5 (1-(hidroximetil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 6a (92 mg, 0.49 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 4-(3-(6-hidroxipiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 10c (100 mg, 0.24 mmol), trifenilfosfina (97 mg, 0.37 mmol), 5 mL de diclorometano y azodicarboxilato de diisopropilo (75 mg, 0.37 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se purificó mediante chromatografía en capa fina con el sistema A de elución y el posterior sistema B de elución para obtener el compuesto base (1-(((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 11a (40 mg, rendimiento 28.4 %) como un sólido de color blanco.

15 MS m/z (ESI): 576.2 [M+1]

Etapa 2

4-(3-((1-Aminociclopropil)metoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

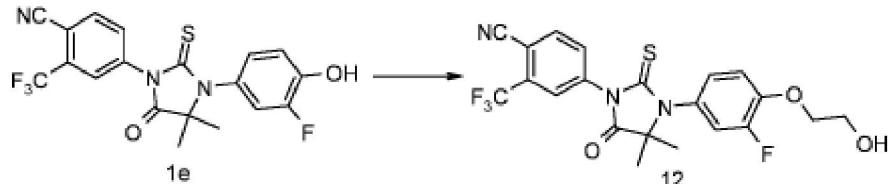
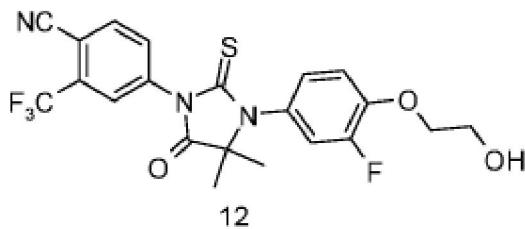
20 (1-(((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 11a (40 mg, 0.07 mmol) se disolvió en 5 mL de una solución de cloruro de hidrógeno 2 M en metanol. La solución de reacción se agitó durante 1 hora, seguido de la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N para ajustar el pH a 7. La mayor parte del metanol se evaporó y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhídro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto base 4-(3-(6-((1-aminociclopropil)metoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 11 (35 mg, rendimiento 98.5 %) como un sólido de color amarillo.

30 MS m/z (ESI): 476.2 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19-8.16 (m, 3H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.24-1.13 (m, 4H).

35 Ejemplo 12

4-(3-(3-Fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



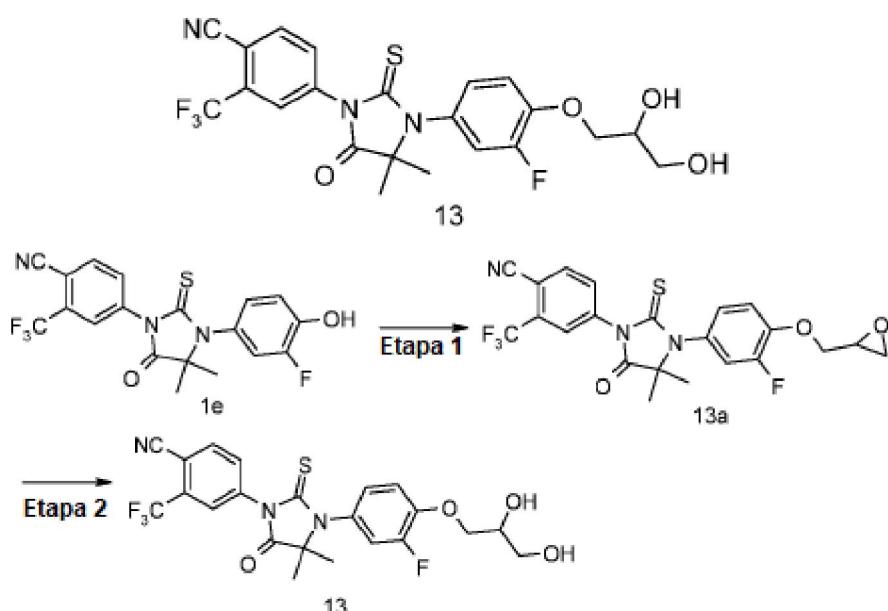
40 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (50 mg, 0.12 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de carbonato de potasio (33 mg, 0.24 mmol), 2 mL de N,N-dimetilformamida y bromoetanol (30 mg, 0.24 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 80 °C. Después de hacer reaccionar durante 12 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (15 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución y el posterior sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 12 (25 mg, rendimiento 45.3 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 556.2 [M+1]

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96-7.99 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.04-7.15 (m, 3H), 4.22 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplo 13

10 4-(3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



Etapa 1

15 4-(3-Fluoro-4-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

20 4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (500 mg, 1.18 mmol) se disolvió en 20 mL de acetonitrilo, seguido de la adición de epoxi cloropropano (218 mg, 2.36 mmol) y carbonato de potasio (407 mg, 2.95 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 80 °C y se mantuvo a reflujo durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 13a (300 mg, rendimiento 53.0 %) como un sólido de color blanco.

25 MS m/z (ESI): 480.2 [M+1]

Etapa 2

30 4-(3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

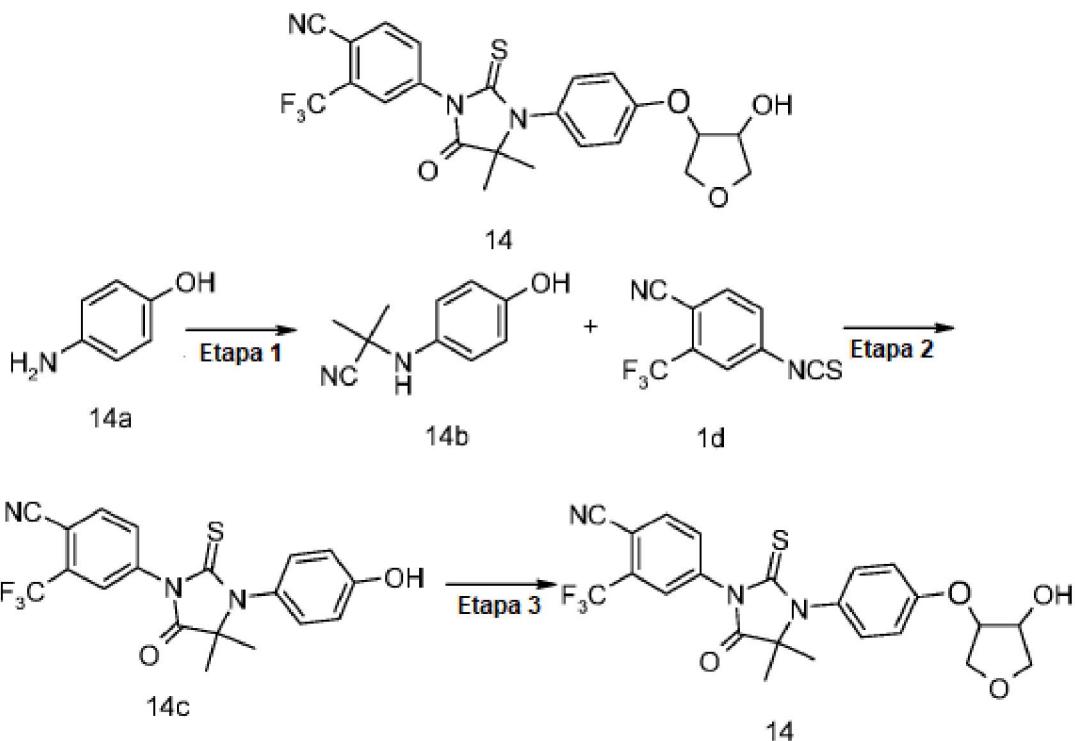
35 4-(3-(3-Fluoro-4-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 13a (100 mg, 0.21 mmol) se disolvió en 10 mL de una mezcla de agua y tetrahidrofurano (V/V = 1: 1), seguido de la adición de 0.2 mL de ácido sulfúrico concentrado. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 10 mL de solución de hidróxido de sodio 1 M y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 13 (40 mg, rendimiento 40.0 %) como un sólido de color blanco.

40 MS m/z (ESI): 498.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H).

5 Ejemplo 14

4-(3-(4-(((3R,4R/3S,4S)-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



51

2-((4-Hidroxifenil)amina)-2-metilpropanonitrilo

4-aminofenol 14a (4 g, 36.65 mmol) se disolvió en 72 mL de una mezcla de acetona y diclorometano (V/V = 1:2), seguido de la adición de cianuro de trimetilsililo (7.4 mL, 55.05 mmol) y éster trimetilsilílico del ácido trifluorometanosulfónico (0.3 mL, 1.84 mmol). La solución de reacción se agitó durante 12 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 2-((4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo 14b (1.50 g, rendimiento 23.2 %) como un sólido de color blanco.

Etapa 2

25 4-(3-(4-Hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluoro metil)benzonitrilo

2-((4-hidroxifenil) amino)-2-metilpropanonitrilo 14b (1.50 g, 8.51 mmol) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil) benzonitrilo 1d (2.90 g, 12.75 mmol) se disolvieron en 5 mL de N,N-dimetilacetamida. La solución de reacción se calentó hasta 60 °C. Después de hacer reaccionar durante 1.5 horas, la solución de reacción se mezcló con 20 mL de metanol y 20 mL de ácido clorhídrico concentrado, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo- 2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 14c (3.20 g, rendimiento 92.9 %) como un sólido de color amarillo pálido.

MS m/z (ESI): 406.2 [M+1]

Etapa 3

4-(3-(4-((4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo

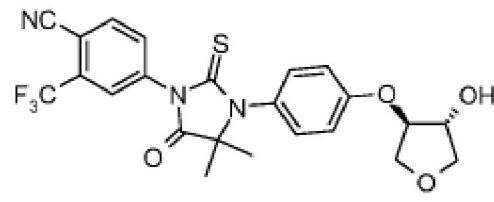
4-(3-(4-Hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 14c (2.38 g, 5.87 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de carbonato de cesio (2.86 g, 8.81 mmol), 20 mL de N,N-dimetilacetamida y 3,4-epoxi-tetrahidrofurano (0.61 g, 7.05 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 120 °C. Despues de hacer reaccionar durante 0.5 horas, la solución de reacción se mezcló con 100 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (30 mL X 3) y una solución saturada de cloruro de sodio (30 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de silice con el sistema B de elución para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se separó mediante el método de HPLC para obtener el producto base 4-(3-(4-((3R,4R/3S,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)- 2-(trifluorometil)benzonitrilo 14 (350 mg, rendimiento 12.1 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 492.3 [M+1]

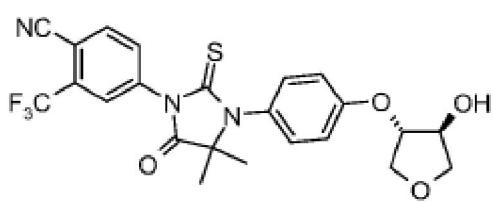
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.62 (s, 6H).

Ejemplos 15,16 4-(3-(4-(((3*R*,4*R*)-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin- 1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

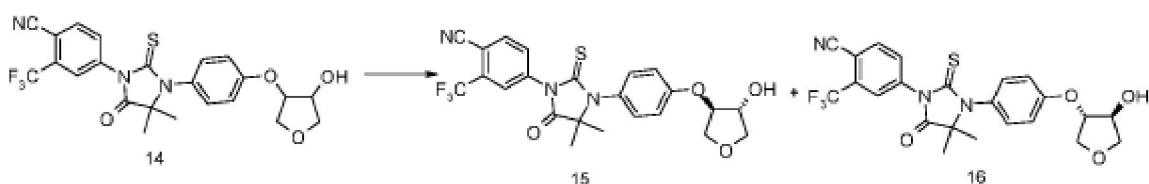
4-(3-(4-((3S,4S)-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



15



16



4

15

4-(3-(4-((3*R*,4*R*)/3*S*,4*S*)-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 14 (350 mg, 0.71 mmol) se separó quiralmente mediante equipos de preparación y columna quiral usando el método HPLC (condición de separación: columna quiral CHIRALCEL IA, fase móvil: n-hexano: etanol: diclorometano = 80:10:10, velocidad de flujo: 20 mL/minuto) Las fracciones correspondientes se recolectaron y evaporaron para eliminar el solvente para obtener el producto base 4-(3-(4-((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil- 5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 15 (150 mg, 0.31 mmol) y 4-(3-(4-((3*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran- 3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 16 (150 mg, 0.31 mmol).

15: MS m/z (ESI): 492.3 [M+1], tiempo de retención=6.136 minutos, valor de ee>99.0 %.

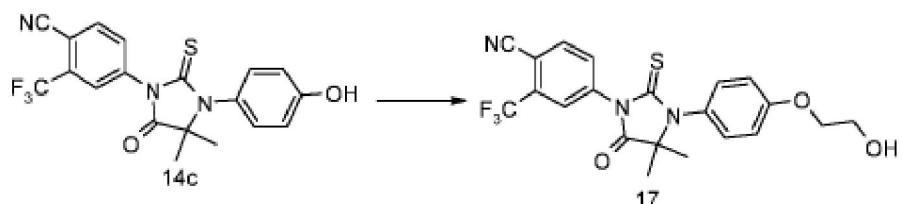
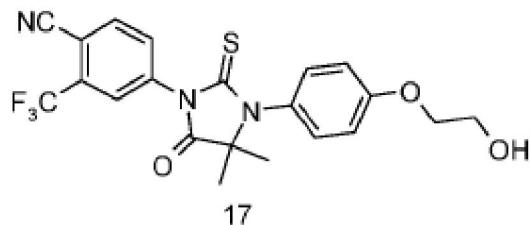
40 16: MS m/z (ESI): 492.3 [M+1], tiempo de retención=7.139 minutos, valor de ee >99.0 %.

15: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.62 (s, 6H).

45 16: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 1.62 (s, 6H).

Ejemplo 17

4-(3-(4-(2-Hidroxietoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



- 5 4-(3-(4-Hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 14c (100 mg, 0.25 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de carbonato de potasio (69 mg, 0.50 mmol), 2 mL de N,N-dimetilformamida y bromoetanol (62 mg, 0.50 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 80 °C. Despues de hacer reaccionar durante 12 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 17 (40 mg, rendimiento 36.3 %) como un sólido de color blanco.

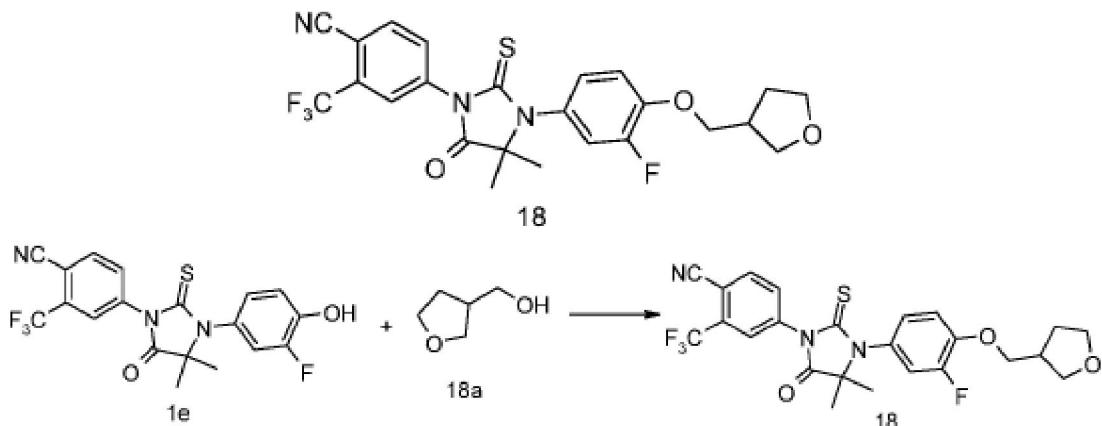
10

15 MS m/z (ESI): 450.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 4.16-4.14 (m, 2H), 4.02-4.00 (m, 2H), 1.58 (s, 6H).

20 Ejemplo 18

4-(3-(3-Fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



- 25 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de (tetrahidrofuran-3-il)metanol 18a (29 mg, 0.28 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (95 mg, 0.38 mmol), 5 mL de metilbenceno y tri-n-butilfosfina (76 mg, 0.38 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se disolvió en una pequeña cantidad de metanol, se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-(tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-

30

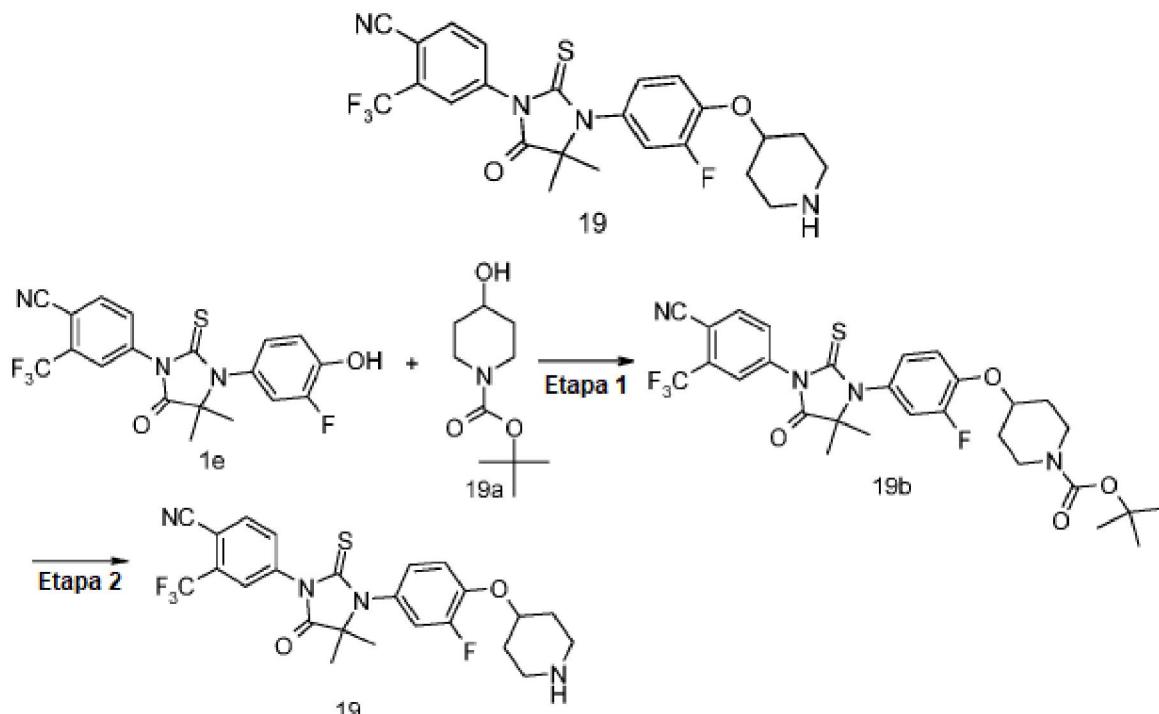
oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 18 (97 mg, rendimiento 81.5 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 508.4 [M+1]

⁵ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 3H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplo 19

¹⁰ 4-(3-(3-Fluoro-4-((piperidin-4-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



Etapa 1

¹⁵ 4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

²⁰ 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (200 mg, 0.47 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo 19a (114 mg, 0.57 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (191 mg, 0.76 mmol), 10 mL de metilbenceno y tri-n-butilfosfina (153 mg, 0.76 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo 19b (200 mg, rendimiento 69.8 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 551.4 [M-56+1]

Etapa 2

³⁰ 4-(3-(3-Fluoro-4-((piperidin-4-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

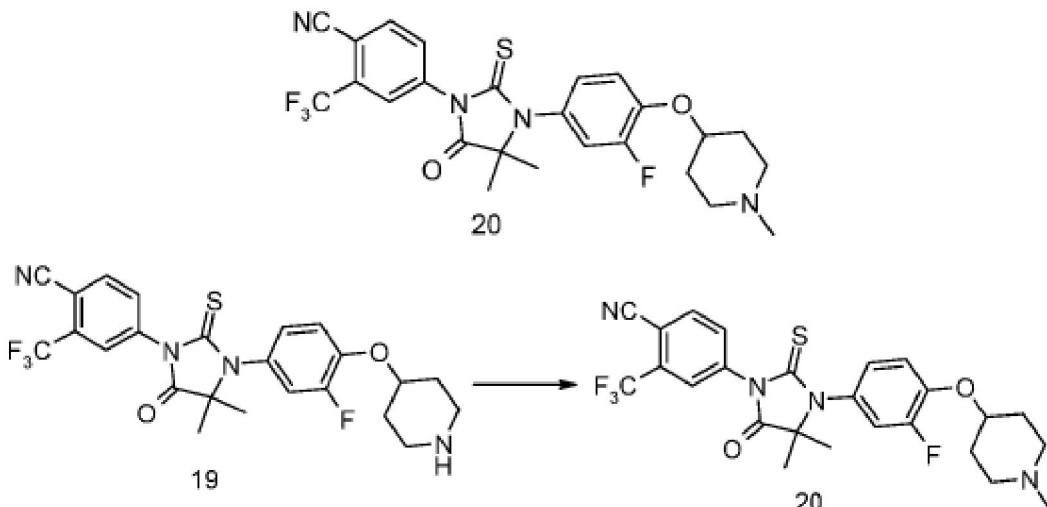
³⁵ 4-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo 19b (180 mg, 0.30 mmol) se disolvió en 6 mL de una solución de cloruro de hidrógeno 2 M en metanol. La solución de reacción se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto base 4-(3-(3-fluoro-4-((piperidin-4-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 19 (160 mg, rendimiento 99.4 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 507.4 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.99 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 3H), 4.56-4.57 (m, 1H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.35-2.37 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.59 (s, 6H).

5 Ejemplo 20

4-(3-(3-Fluoro-4-((1-metilpiperidin-1-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimi dazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



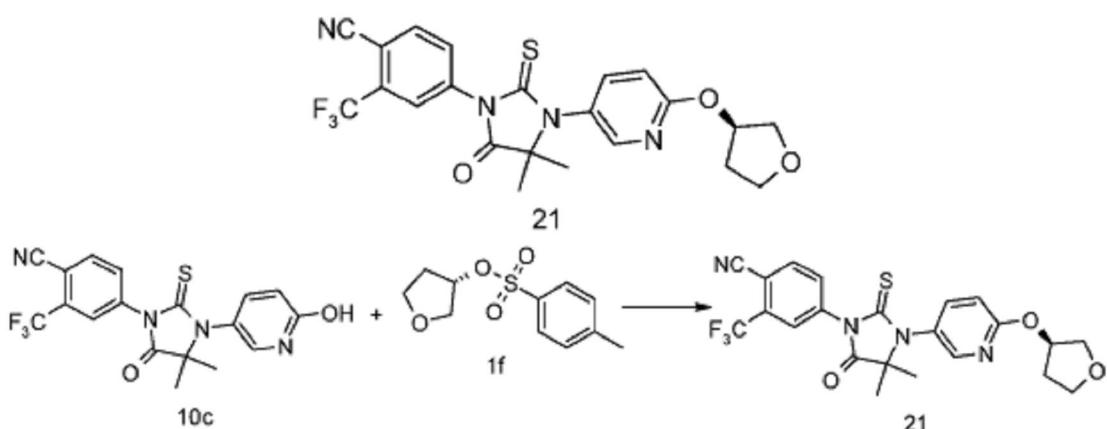
10 4-(3-(3-Fluoro-4-((piperidin-4-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 19 (150 mg, 0.28 mmol) se disolvió en 1.5 mL de metanol, seguido de la adición de 1 mL de solución de formaldehído al 40 % y 1 mL de cianoborohidruro de sodio 0.3 M en una solución metanólica saturada de cloruro de zinc sucesivamente. La solución de reacción se agitó durante 3 horas, luego se mezcló con 15 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (15 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimi dazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 20 (90 mg, rendimiento 62.6 %) como un sólido de color blanco.

20 MS m/z (ESI): 521.2 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.99 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 3H), 4.56-4.57 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 2H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.34-2.36 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.59 (s, 6H).

25 Ejemplo 21

(R)-4-(4,4-Dimetil-5-oxo-3-(6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



30 4-(3-(6-Hidroxipiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 10c (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de (S)-tetrahidrofuran-3-il-4-metilbencenosulfonato 1f (116 mg, 0.48 mmol), carbonato de cesio (235 mg, 0.72 mmol) y 3 mL de N,N-dimetilacetamida sucesivamente.

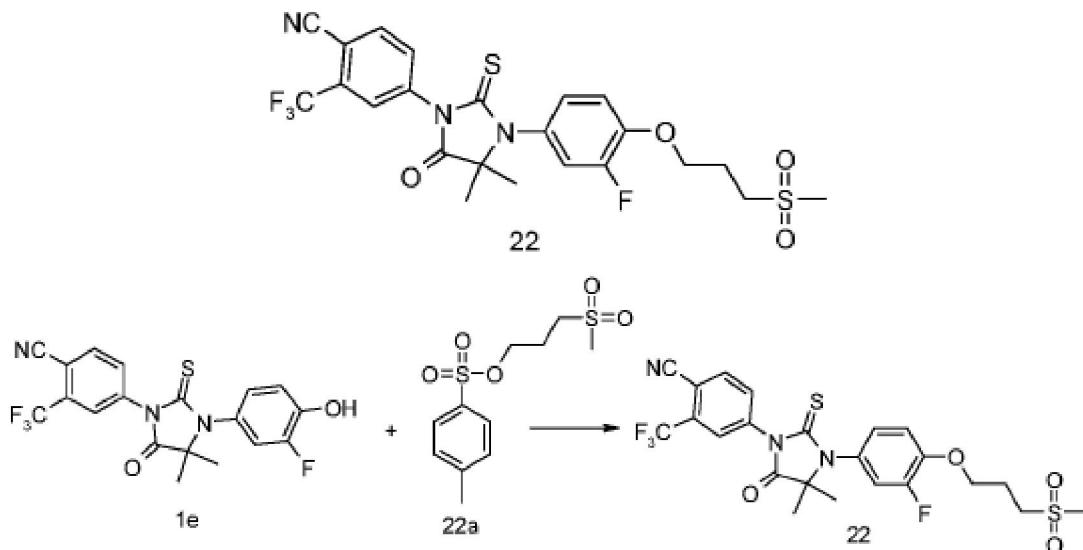
La solución de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 5 mL de solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base (*R*)-4-(4,4-dimetil-5-oxo-3-(6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 21 (46 mg, rendimiento 40.3 %) como un sólido de color amarillo.

5 MS m/z (ESI): 477.1 [M+1]

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09-8.08 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.76-5.60 (m, 1H), 4.09-3.93 (m, 4H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.61 (s, 6H).

Ejemplo 22

15 4-(3-(3-Fluoro-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo

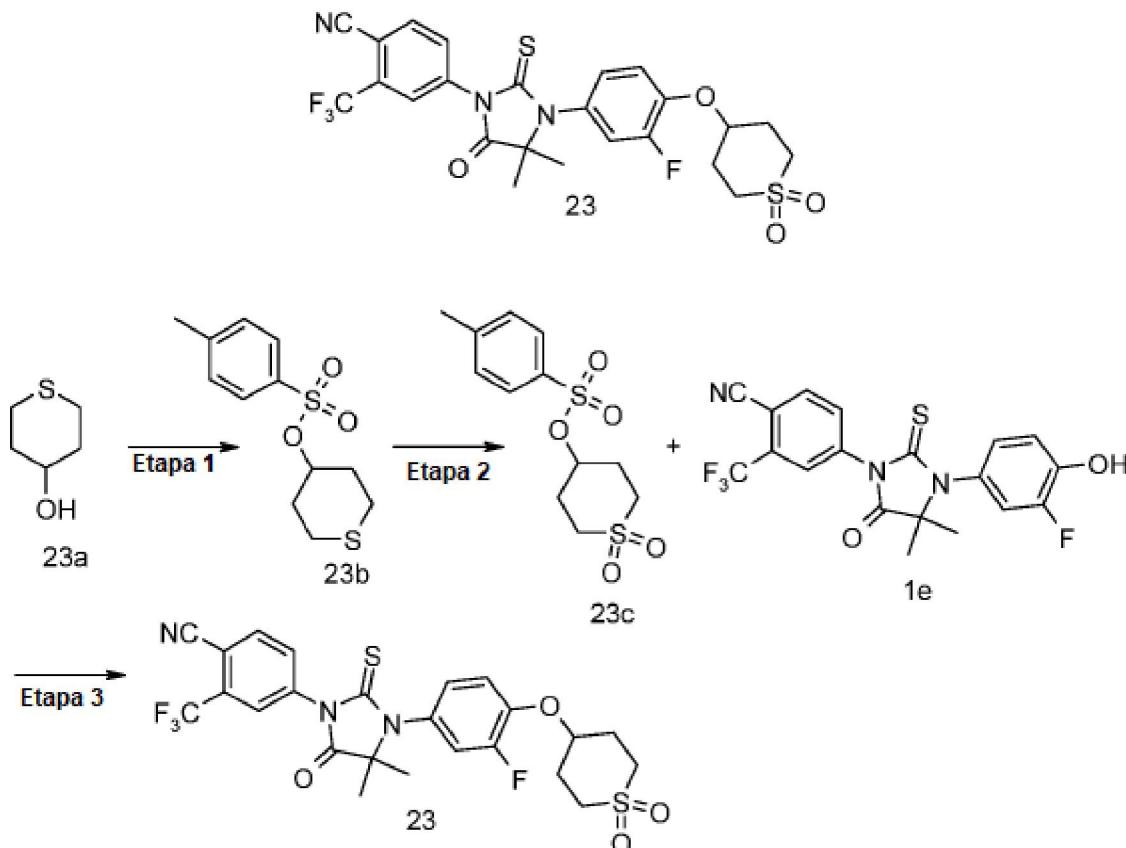


20 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 3-(metilsulfonil)propil-4-metilbencenosulfonato 22a (138 mg, 0.47 mmol, preparado mediante un método descrito en la Solicitud de Patente PCT "WO2008/1931 A2"), carbonato de cesio (231 mg, 0.71 mmol) y 2 mL de N,N-dimetilacetamida sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 15 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (15 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución y el sistema A de elución posterior para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 22 (50 mg, rendimiento 63.8 %) como un sólido de color blanco. MS m/z (ESI): 544.2 [M+1]

25 30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95-8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 4.26-4.29 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.41-2.46 (m, 2H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplo 23

35 4-(3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



Etapa 1

Tetrahidro-2H-tiopiran-4-il-4-metilbencenosulfonato

5 Tetrahidro-2H-tiopiran-4-ol 23a (350 mg, 2.97 mmol), preparado mediante un método descrito en la Solicitud de Patente EP "EP1466898 A1") se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de trietilamina (606 mg, 5.94 mmol), 4-dimetilaminopiridina (36 mg, 0.30 mmol), 20 mL de diclorometano y cloruro de p-toluenosulfonilo (848 mg, 4.45 mmol). Después de hacer reaccionar durante 12 horas, la solución de reacción se mezcló con 30 mL de agua, se dejó en reposo y se colocó en capas, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base tetrahidro-2H-tiopiran-4-il-4-metilbencenosulfonato 23b (556 mg, rendimiento 68.9 %) como un sólido de color blanco.

Etapa 2

1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il 4-metilbencenosulfonato

20 Tetrahidro-2H-tiopiran-4-il-4-metilbencenosulfonato 23b (280 mg, 1.03 mmol) se disolvió en 6 mL de una mezcla de diclorometano y metanol (V/V=1:1), seguido de la adición de 0.6 mL de agua y reactivo Oxone (1.58 g, 2.57 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se agitó durante 3 horas, se concentró a presión reducida, se mezcló con 20 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo. La mezcla de reacción se dejó en reposo y se colocó en capas, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de sulfato de sodio (10 mL X 2) y solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il 4-metilbencenosulfonato 23c (279 mg, rendimiento 89.1 %) como un sólido de color blanco.

Etapa 3

4-(3-(4-((1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)oxy)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

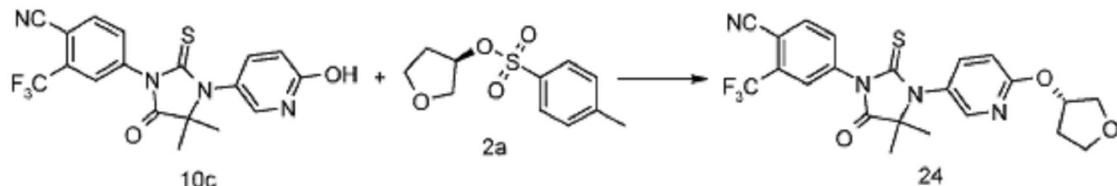
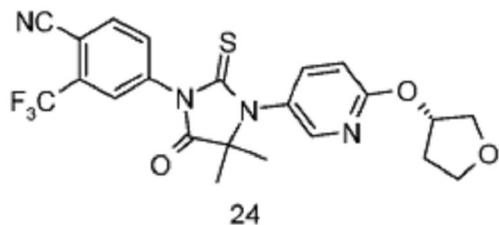
4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il 4-metilbencenosulfonato 23c (144 mg, 0.47 mmol), carbonato de cesio (231 mg, 0.71 mmol) y 1 mL de N,N-dimetilacetamida sucesivamente. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C. Despues de hacer reaccionar durante 3 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 15 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (15 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución y el sistema A de elución posterior para obtener el compuesto base 4-(3-(4-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 23 (70 mg, rendimiento 72.4 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 556.2 [M+1]

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95-8.00 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.06-7.12 (m, 3H), 4.70-4.71 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 2H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 4H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplo 24

20 (S)-4-(4,4-Dimetil-5-oxo-3-(6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



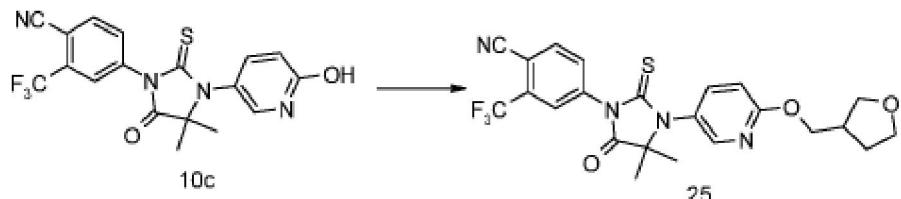
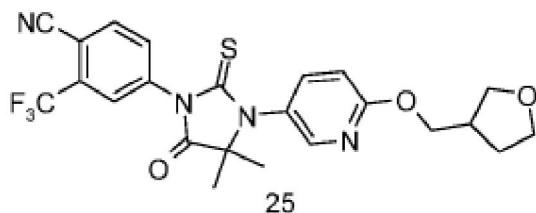
4-(3-(6-Hidroxipiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 10c (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de (*R*)-tetrahidrofuran-3-il-4-metilbencenosulfonato 2a (116 mg, 0.48 mmol), carbonato de cesio (235 mg, 0.72 mmol) y 3 mL de N,N-dimetilacetamida sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 10 mL de solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base (*S*)-4-(4,4-dimetil-5-oxo-3-(6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi) piridin-3-il)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 24 (60 mg, rendimiento 52.6 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 477.2 [M+1]

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09-8.08 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.63-5.60 (m, 1H), 4.14-3.91 (m, 4H), 2.35-2.16 (m, 2H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplo 25

40 4-(4,4-Dimetil-5-oxo-3-(6-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



4-(3-(6-Hidroxipiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 10c (80 mg, 0.20 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de (tetrahidrofuran-3-il)metanol 18a (24 mg, 0.24 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (80 mg, 0.32 mmol), 5 mL de metilbenceno y tri-n-butilfosfina (64 mg, 0.32 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se disolvió en una pequeña cantidad de metanol y se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(4,4-dimetil-5-oxo-3-(6-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 25 (40 mg, rendimiento 41.4 %) como un sólido de color amarillo.

10

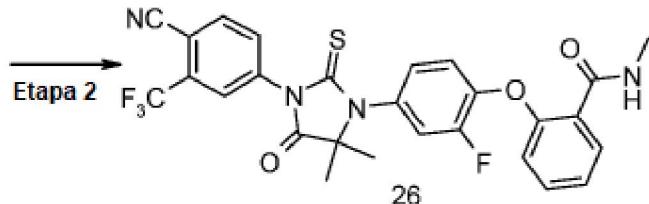
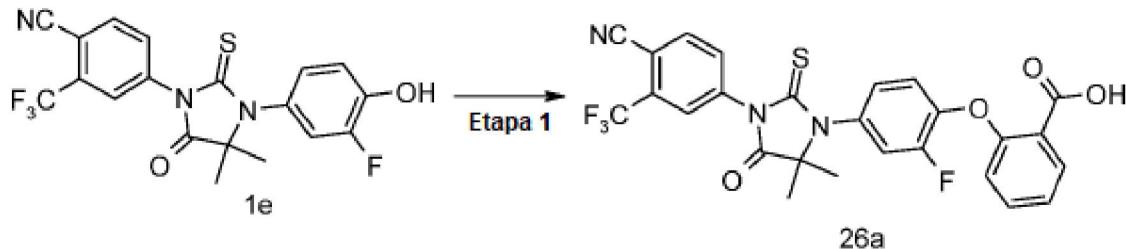
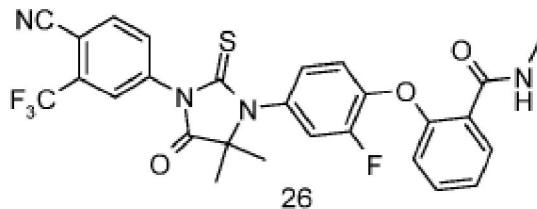
MS m/z (ESI): 491.2 [M+1]

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10-8.09 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.84-3.70 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplo 26

2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)-N-metilbenzamida



20

Etapa 1

Ácido 2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)benzoico

4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de ácido 2-yodo benzoico (70 mg, 0.28 mmol), yoduro cuproso (14 mg, 0.07 mmol), fenantrolina (13 mg, 0.07 mmol), carbonato de cesio (186 mg, 0.57 mmol) y 4 mL de metilbenceno sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 12 horas. La 5 solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó ácido clorhídrico 2 M para ajustar el pH a 2, seguido de la adición de H₂O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante 10 cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base ácido 2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)benzoico 26a (32 mg, rendimiento 24.9 %) como un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 544.2 [M+1]

15 Etapa 2

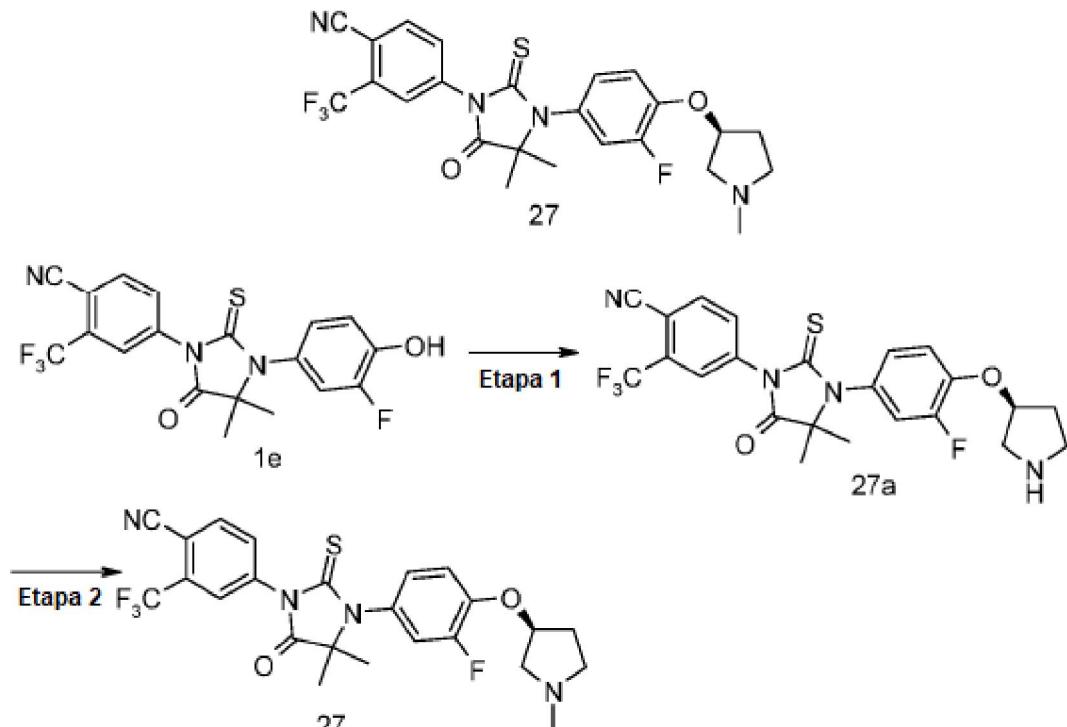
2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)-N-metilbenzamida

20 Ácido 2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy) benzoico 26a (30 mg, 0.06 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de una solución de metilamina 2 M en tetrahidrofurano (33 μL, 0.07 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (25 mg, 0.07 mmol), trietilamina (23 μL, 0.17 mmol) y 2 mL de diclorometano sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante 25 cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 2-(4-(3-(4-ciano- 3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)-N-metilbenzamida 26 (32 mg, rendimiento 32.7 %) como un sólido de color blanco. MS m/z (ESI): 557.2 [M+1]

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-8.01 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 4H), 7.06-7.12 (m, 3H), 6.56-6.57 (m, 1H), 2.99 (d, 3H), 1.60 (s, 6H).

35 Ejemplo 27

(S)-4-(3-(3-Fluoro-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



35

Etapa 1

(S)-4-(3-(3-Fluoro-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)phenyl)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo

4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (200 mg, 0.47 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de (*R*)-pirrolidin-3-ol (50 mg, 0.58 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (192 mg, 0.76 mmol), 20 mL de metilbenceno y tri-*n*-butilfosfina (154 mg, 0.76 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto base (*S*)-4-(3-(3-fluoro-4-((pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 27a (100 mg, rendimiento 43.1 %) como un sólido de color blanco.

10 Etapa 2

(*S*)-4-(3-(3-Fluoro-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

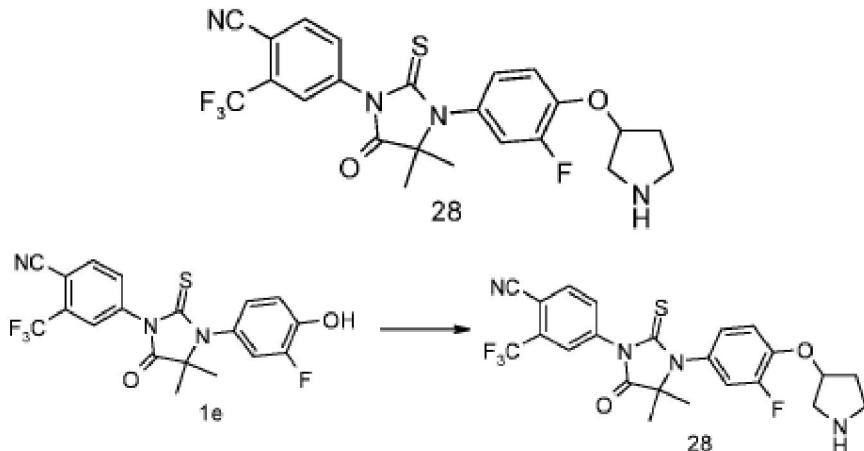
15 (*S*)-4-(3-(3-Fluoro-4-((pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 27a (100 mg, 0.20 mmol) se disolvió en 1.5 mL de metanol, seguido de la adición de 1 mL de solución de formaldehído al 40 % y 1 mL de cianoborohidruro de sodio 0.3 M en una solución saturada de metanol de cloruro de zinc sucesivamente. La solución de reacción se agitó durante 12 horas, luego se mezcló con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base (*S*)-4-(3-(3-fluoro-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 27 (50 mg, rendimiento 49.0 %) como un sólido de color blanco.

25 MS m/z (ESI): 507.2 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 4.97-4.93 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.76-2.75 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.59 (s, 6H).

30 Ejemplo 28

4-(3-(3-Fluoro-4-((pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



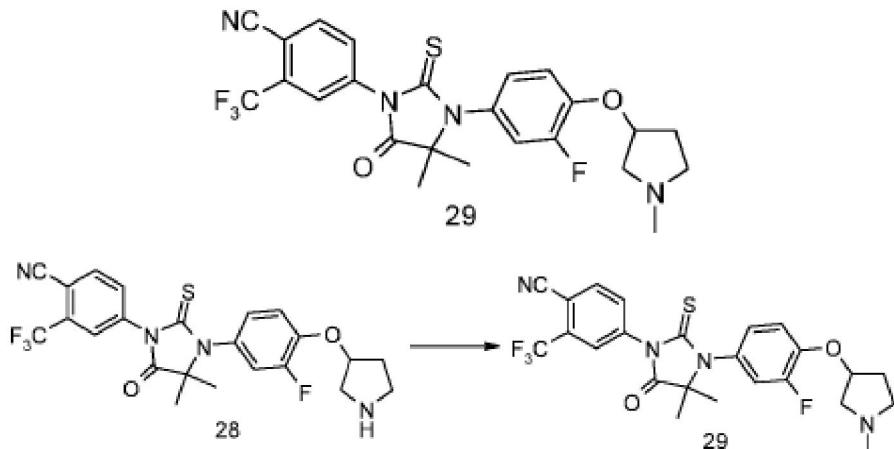
35 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de pirrolidina-3-ol (12 mg, 0.14 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (47 mg, 0.19 mmol), 5 mL de metilbenceno y tri-*n*-butilfosfina (38 mg, 0.19 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-((pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 28 (45 mg, rendimiento 77.6 %) como un sólido de color blanco.

40 MS m/z (ESI): 493.2 [M+1]

45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 3H), 3.54-3.35 (m, 5H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplo 29

4-(3-(3-Fluoro-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



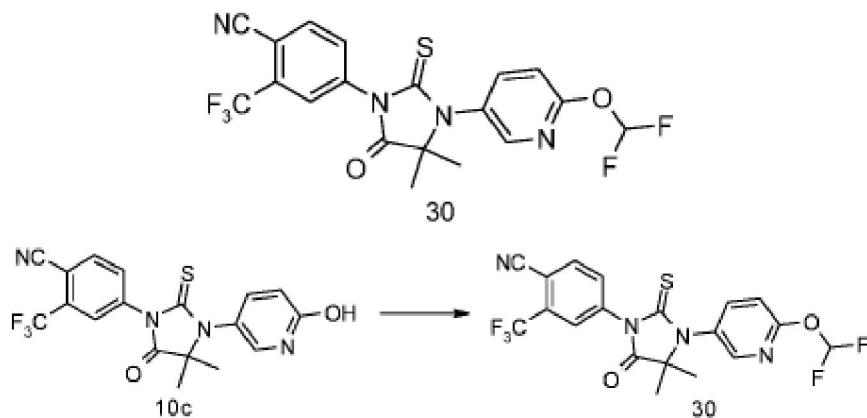
4-(3-(3-Fluoro-4-((pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 28 (80 mg, 0.16 mmol) se disolvió en 1.5 mL de metanol, seguido de la adición de 1 mL de solución de formaldehído al 40 % y 1 mL de cianoborohidruro de sodio 0.3 M en una solución metanólica saturada de cloruro de zinc sucesivamente. La solución de reacción se agitó durante 12 horas, luego se mezcló con 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con agua (30 mL X 3) y una solución saturada de cloruro de sodio (30 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 29 (50 mg, rendimiento 60.9 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 507.2 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 3.34-3.33 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.17-2.16 (m, 2H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplo 30

4-(3-(6-(Difluorometoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



4-(3-(6-Hidroxipiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 10c (50 mg, 0.12 mmol) se disolvió en 2 mL de acetonitrilo, seguido de la adición de sulfato de sodio anhídrico (2 mg, 0.01 mmol) y ácido 2-(fluorosulfonil) difluoroacético (26 mg, 0.15 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se complementó con ácido 2-(fluorosulfonil) difluoroacético (26 mg, 0.15 mmol) y una pequeña cantidad de sulfato de sodio anhídrico, se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se mezcló con una solución saturada de cloruro de sodio (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución y el sistema A de elución posterior para

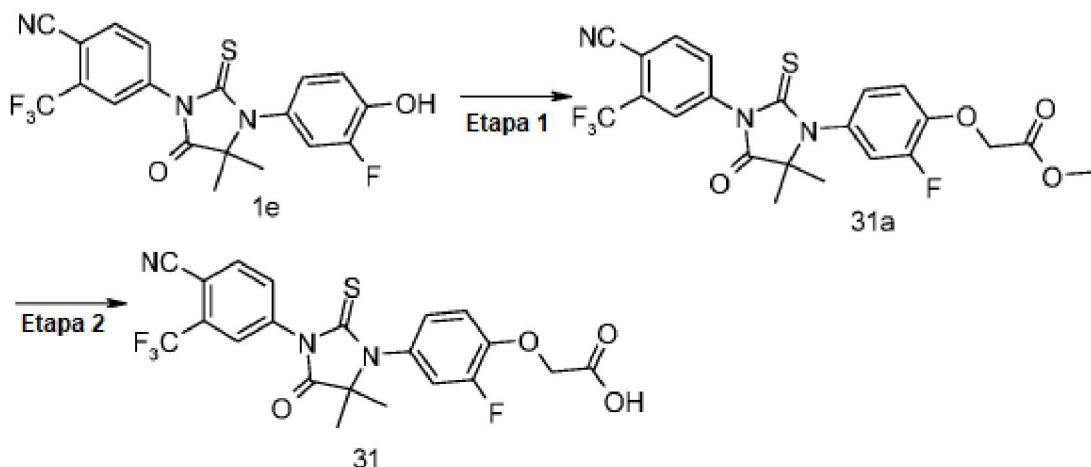
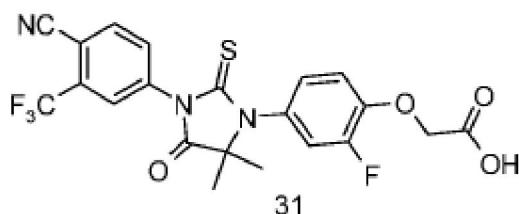
obtener el compuesto base 4-(3-(6-(difluorometoxi) piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 30 (20 mg, rendimiento 35.7 %) como un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 457.3 [M+1]

⁵ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18-8.17 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 1.62 (s, 6H).

Ejemplo 31

Ácido 2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)acético



Etapa 1

2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)acetato de metilo

20 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de glicolato de metilo (42 mg, 0.47 mmol), trifenilfosfina (93 mg, 0.35 mmol), 5 mL de diclorometano y azodicarboxilato de diisopropilo (72 mg, 0.35 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)acetato de metilo 31a (104 mg, rendimiento 89.7 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 496.2 [M+1]

Etapa 2

Ácido 2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil) fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)acético

2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy) acetato de metilo 31a (60 mg, 0.12 mmol) se disolvió en 4 mL de una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (V/V=1:1), seguido de la adición de 1 mL de hidróxido de sodio (48 mg, 1.20 mmol). La solución de reacción se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, seguido de la adición de acetato de etilo (5 mL), luego se agregó gota a gota ácido clorhídrico 2 M para ajustar el pH a 2-3. La solución de reacción se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base 2-(4-(3-(4-

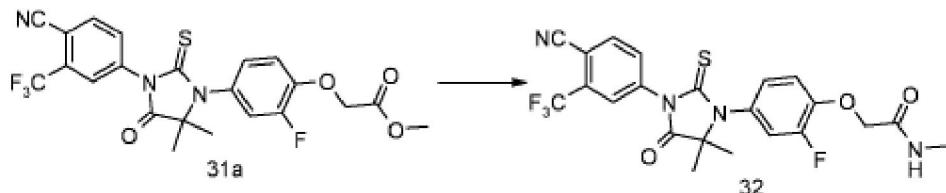
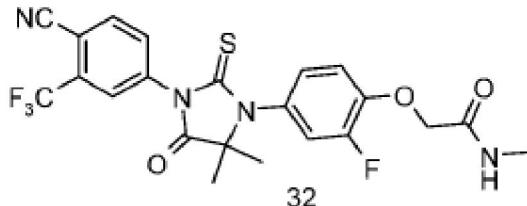
ciano-3-(trifluorometil) fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi) acético 31 (58 mg, rendimiento 99.5 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 482.1 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplo 32

10 2-(4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)-N-metilacetamida

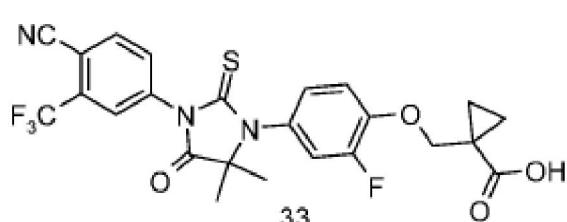


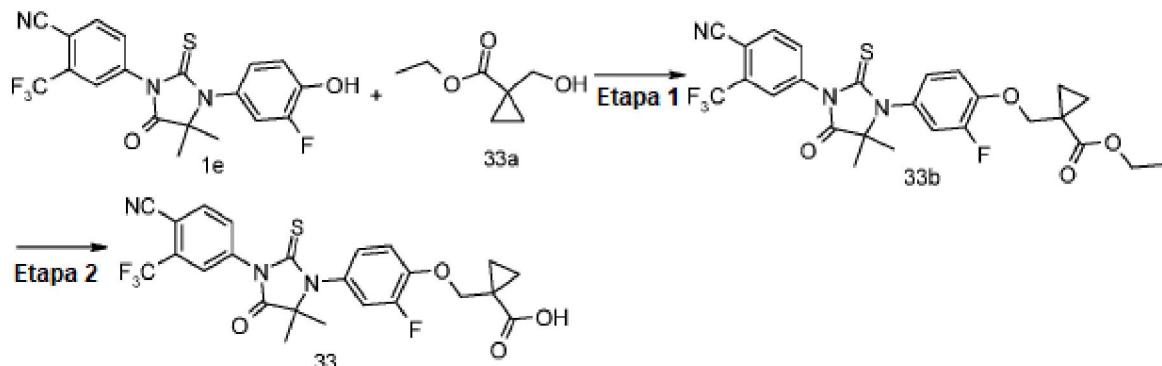
2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy) acetato de metilo 31a (44 mg, 0.09 mmol) se disolvió en 2 mL de tetrahidrofurano, seguido de la adición de una solución alcohólica de metilamina (5 mL). Después de hacer reaccionar 2 horas, la solución de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el producto base 2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)-N-metilacetamida 32 (30 mg, rendimiento 68.2 %) como un sólido de color blanco. MS m/z (ESI): 495.2 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02-7.95 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 2.98 (d, 3H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplo 33

25 Ejemplo 66
Ácido 1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)ciclopropano carboxílico





Etapa 1

5 1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)cyclopropanocarboxilato de etilo

10 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (50 mg, 0.12 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 1-(hidroximetil) ciclopropanocarboxilato de etilo 33a (20 mg, 0.14 mmol, preparado mediante un método descrito en la solicitud de la Patente de los Estados Unidos "US2012/110702 A1"), trifenilfosfina (46 mg, 0.18 mmol), 8 mL de diclorometano y azodicarboxilato de diisopropilo (36 mg, 0.18 mmol) sucesivamente en un baño de hielo a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)cyclopropanocarboxilato de etilo 33b (80 mg, rendimiento >100 %) como un aceite de color amarillo.

Etapa 2

20 Ácido 1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)cyclopropanocarboxílico

25 1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo 33b (70 mg, 0.13 mmol) se disolvió en 8 mL de una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (V/V=1:1), seguido de la adición de 1 mL de hidróxido de sodio (51 mg, 1.28 mmol). La solución de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, seguido de la adición de agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL), luego se agregó gota a gota ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 3-4. La solución de reacción se colocó en capas, la fase de acetato de etilo se lavó con agua (10 mL X 3) y una solución saturada de cloruro de sodio (10 mL X 3), se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base ácido 1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)cyclopropanocarboxílico 33 (40 mg, rendimiento 60.6 %) como un sólido de color blanco.

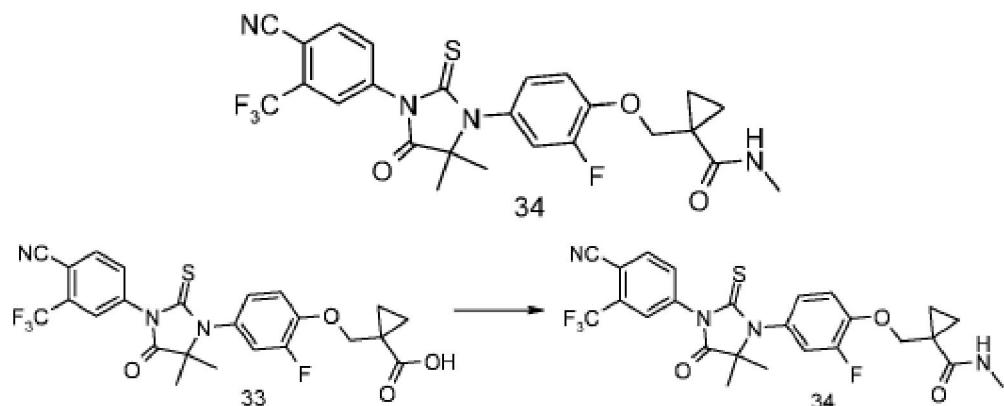
35 MS m/z (ESI): 522.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-7.95 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.52-1.51 (m, 2H), 1.19-1.18 (m, 2H).

40 Ejemplo 34

1-((4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)-N-metilcyclopropanocarboxamida

45



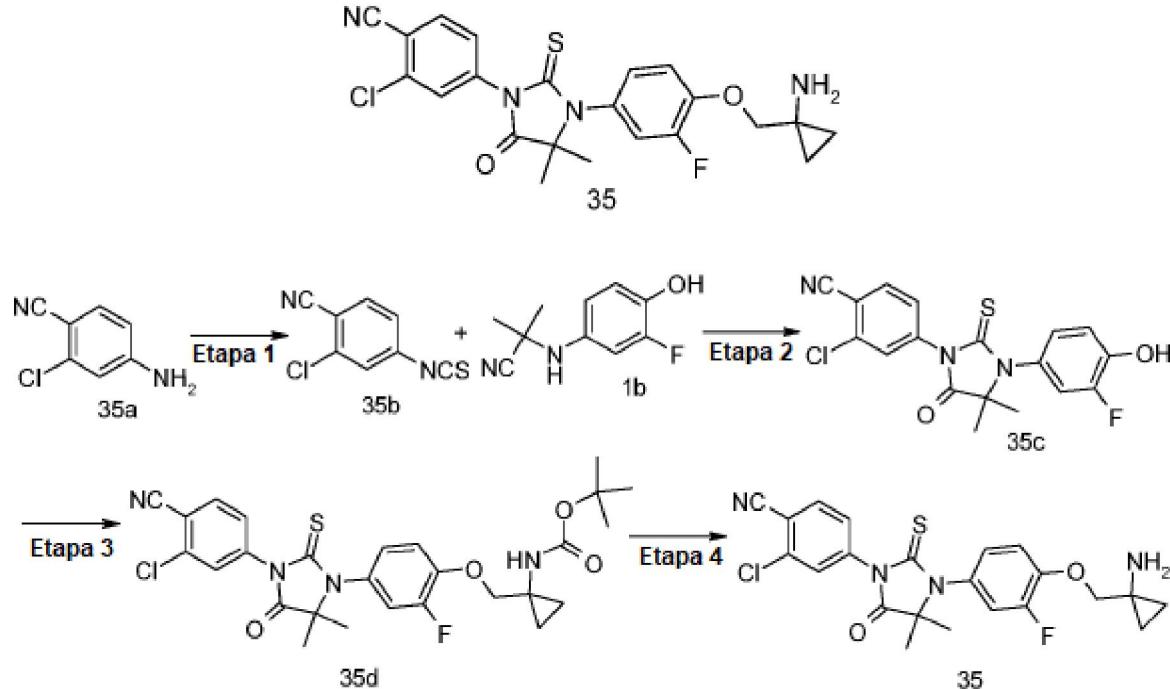
Ácido 1-((4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi) metil) ciclopropanocarboxílico 33 (20 mg, 0.04 mmol) se disolvió en 6 mL de una mezcla de tetrahidrofurano y diclorometano (V/V=2:1), seguido de la adición de una solución de metilamina 2 M en tetrahidrofurano (38 μ L, 0.08 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (22 mg, 0.06 mmol) y N, Ndiisopropiletilamina (10 mg, 0.08 mmol). La solución de reacción se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)metil)-N-methylcyclopropanocarboxamida 34 (15 mg, rendimiento 25.0 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 535.2 [M+1]

¹⁵ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 2.88 (d, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.42-1.41 (m, 2H), 0.84-0.83 (m, 2H).

Ejemplo 35

20 4-(3-(4-((1-Aminociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-clorobenzonitrilo



Etapa 1

25 2-Cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo

4-Amino-2-clorobenzonitrilo 35a (12 g, 0.08 mol) se disolvió en 30 mL de 1,2-dicloroetano, seguido de la adición de tiofosgeno (13.60 g, 0.12 mol). La solución de reacción se calentó hasta 60 °C. Despues de hacer reaccionar durante 12 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 100 mL de agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (100 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 2- cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo 35b (8.50 g, rendimiento 56.7 %) como un sólido de color amarillo.

5 10 Etapa 2
2-Cloro-4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

15 2-Cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo 35b (2.20 g, 11.30 mmol) se disolvió en 20 mL de N,N-dimetilacetamida, seguido de la adición de 2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo 1b (2 g, 10.30 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 12 horas, seguido de la adición de 20 mL de metanol y 20 mL de ácido clorhídrico 2 M. La solución de reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con H₂O (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (30 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 2- cloro-4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)- 4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo 35c (2.20 g, rendimiento 45.9 %) como un sólido.

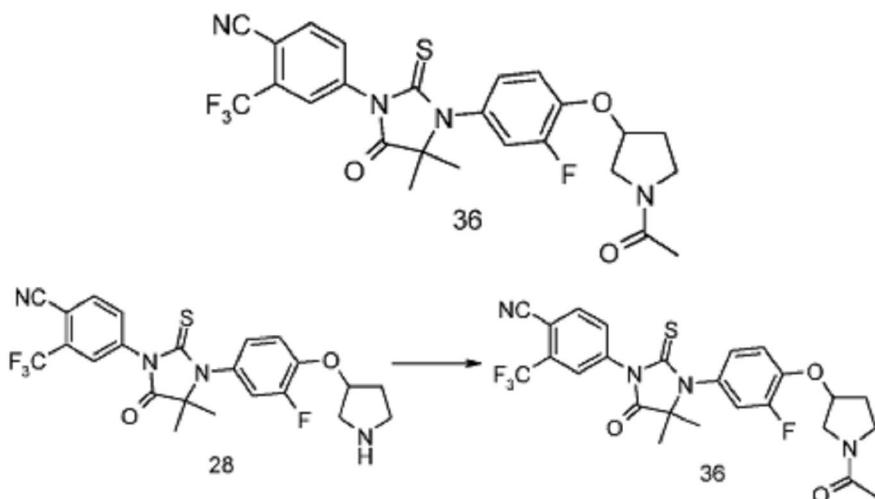
20 25 Etapa 3
(1-((4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)ciclopropil) carbamato de tert butilo.

30 35 40 2-Cloro-4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo 35c (100 mg, 0.26 mmol) se disolvió en 5 mL de metilbenceno, seguido de la adición de (1-(hidroximetil)ciclopropil) carbamato de tert-butilo 6a (49 mg, 0.26 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (106 mg, 0.42 mmol) y tri-n-butilfosfina (85 mg, 0.42 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base (1-((4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin- 1-il)-2-fluorofenoxy)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 35d (80 mg, rendimiento 55.9 %) como un sólido de color blanco.

45 50 55 Etapa 4
4-(3-(4-((1-Aminociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-clorobenzonitrilo
(1-((4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy) metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 35d (70 mg, 0.13 mmol) se disolvió en 3 mL de una solución de cloruro de hidrógeno 2 M en metanol y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico (10 mL) y se secó para obtener el producto base 4-(3-(4-((1-aminociclopropil)metoxi)-3- fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-clorobenzonitrilo 35 (60 mg, rendimiento 96.7 %) como un sólido de color amarillo.

MS m/z (ESI): 459.2 [M+1]
50 55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97-7.95 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.16-1.13 (m, 4H).

Ejemplo 36
4-(3-(4-(1-Acetylpirrolidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



4-(3-(3-Fluoro-4-((pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 28 (50 mg, 0.10 mmol) se disolvió en 5 mL de diclorometano y se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de trietilamina (20 mg, 0.20 mmol), 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0.10 mmol) y adición gota a gota de cloruro de acetilo (16 mg, 0.20 mmol). La solución de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(4-((1-acetylpirrolidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 36 (20 mg, rendimiento 37.0 %) como un sólido de color blanco.

10

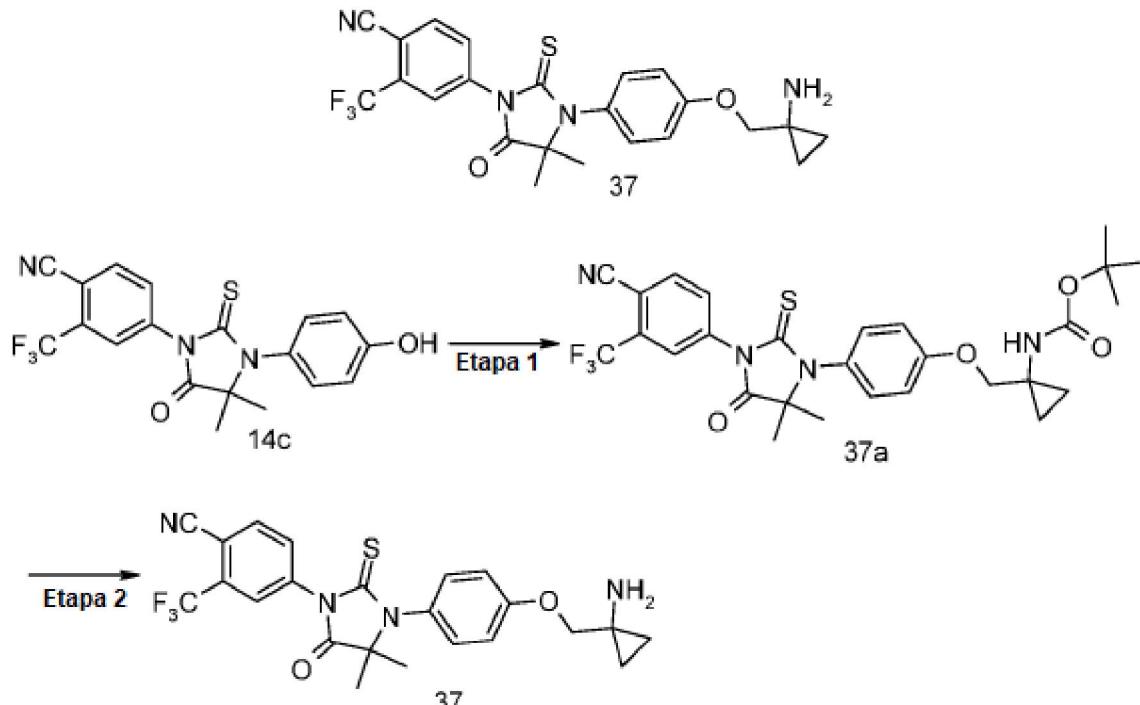
MS m/z (ESI): 535.2 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.96 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H), 3.75-3.60 (m, 4H), 2.42-2.27 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).

15

Ejemplo 37

4-(3-(4-((1-Aminociclopropil)metoxi)fenil)-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



20

Etapa 1

(1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)metil)ciclopropil) carbamato de ter-butilo.

5 4-(3-(4-Hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 14c (100 mg, 0.25 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de (1-(hidroximetil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 6a (93 mg, 0.49 mmol), trifenilfosfina (97 mg, 0.37 mmol), 5 mL de diclorometano y azodicarboxilato de diisopropilo (75 mg, 0.37 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base (1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 37a (50 mg, rendimiento 35.2 %) como un sólido de color blanco.

10 MS m/z (ESI): 519.3 [M-56+1]

15 Etapa 2

4-(3-(4-((1-Aminociclopropil)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

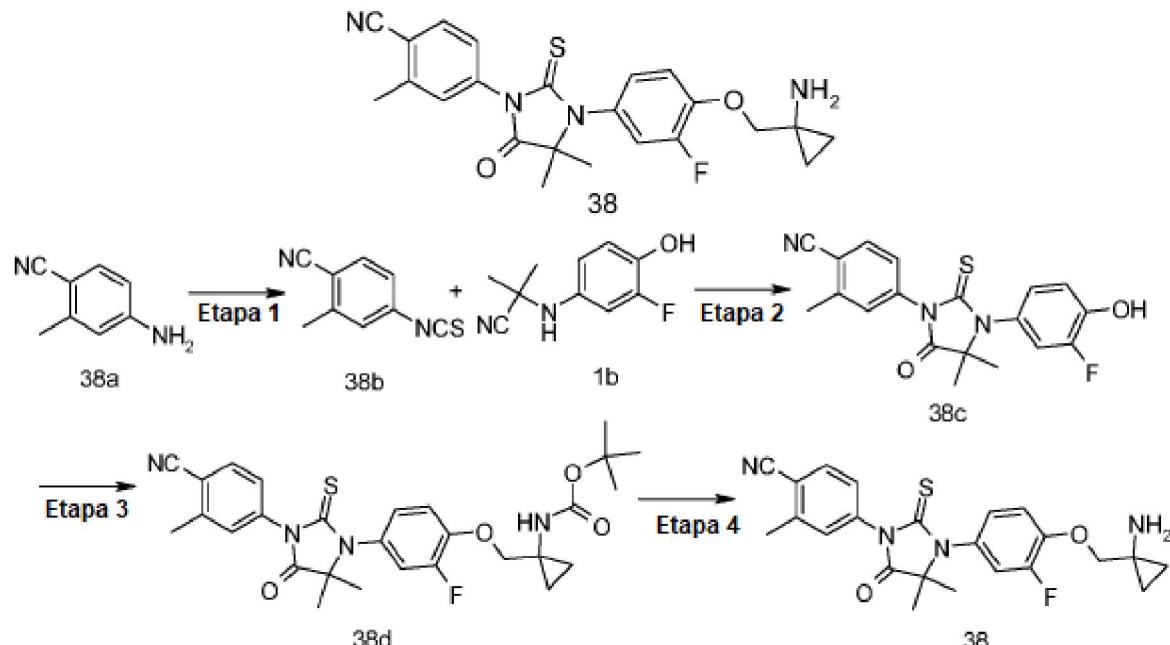
20 1-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 37a (50 mg, 0.09 mmol) se disolvió en 5 mL de una solución de cloruro de hidrógeno 2 M en metanol y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base 4-(3-(4-((1-aminociclopropil)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 37 (50 mg, rendimiento >100 %) como un sólido de color amarillo.

25 MS m/z (ESI): 475.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40-8.38 (m, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H).

30 Ejemplo 38

4-(3-(4-((1-Aminociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-metilbenzonitrilo



35 Etapa 1

4-Isotiocianato-2-metilbenzonitrilo

40 4-Amino-2-metilbenzonitrilo 38a (110 mg, 0.83 mmol) se disolvió en 5 mL de tetrahidrofurano y se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de tiofósfeno (115 mg, 0.99 mmol). La solución de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, luego se mezcló con H₂O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y

se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base 4-isotiocianato-2-metilbenzonitrilo 38b (130 mg, rendimiento 89.7 %) como un sólido de color blanco.

5 Etapa 2

4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-metilbenzonitrilo

10 4-isotiocianato-2-metilbenzonitrilo 38b (110 mg, 0.63 mmol) se disolvió en 3 mL de N,N-dimetilacetamida, seguido de la adición de 2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo 1b (98 mg, 0.50 mmol). La solución de reacción se agitó durante 12 horas, seguido de la adición de metanol (1.5 mL) y ácido clorhídrico 2 M (1.5 mL). La solución de reacción se calentó hasta 80 °C. Despues de hacer reaccionar durante 2 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (15 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2- metilbenzonitrilo 38c (20 mg, rendimiento 10.7 %) como un sólido de color amarillo.

20 MS m/z (ESI): 370.1 [M+1]

20 Etapa 3

25 (1 -((4-(3-(4-Ciano-3-metilfenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy) metil) ciclopropil) carbamato de tert-butilo

30 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-metilbenzonitrilo 38c (22 mg, 0.06 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de (1-(hidroximetil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 6a (12 mg, 0.07 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (24 mg, 0.10 mmol), 5 mL de metilbenceno y tri-n-butilfosfina (19 mg, 0.10 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución para obtener el compuesto base (1-((4-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-5,5- dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy)metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 38d (17 mg, rendimiento 52.9 %) como un sólido de color blanco. MS m/z (ESI): 483.3 [M-56+1]

35 Etapa 4

40 4-(3-(4-((1-Aminociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-metilbenzonitrilo

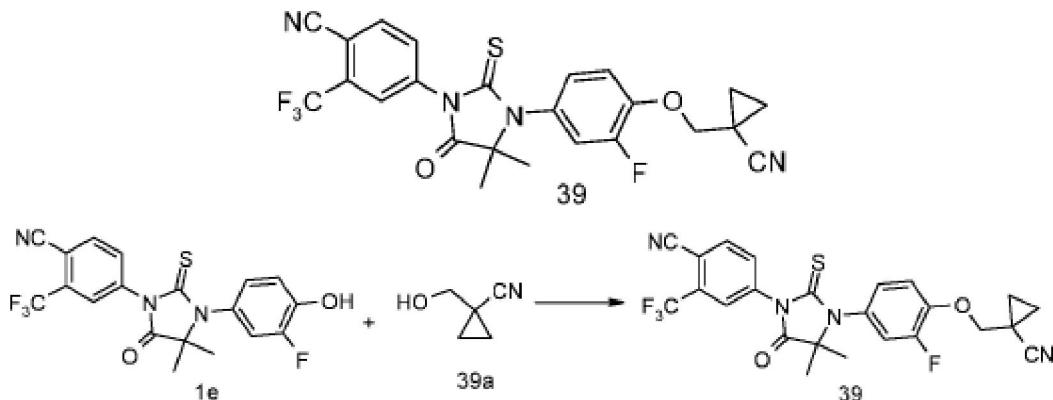
45 (1-((4-(3-(4-ciano-3-metilfenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy) metil)ciclopropil)carbamato de tert-butilo 38d (16 mg, 0.03 mmol) se disolvió en 2 mL de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en metanol. La solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto base 4-(3-(4-((1-aminociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin- 1-il)-2- metilbenzonitrilo 38 (14 mg, rendimiento 99.3 %) como un sólido de color blanco.

50 MS m/z (ESI): 439.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.12-1.17 (m, 4H).

50 Ejemplo 39

4-(3-(4-((1-Cianociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



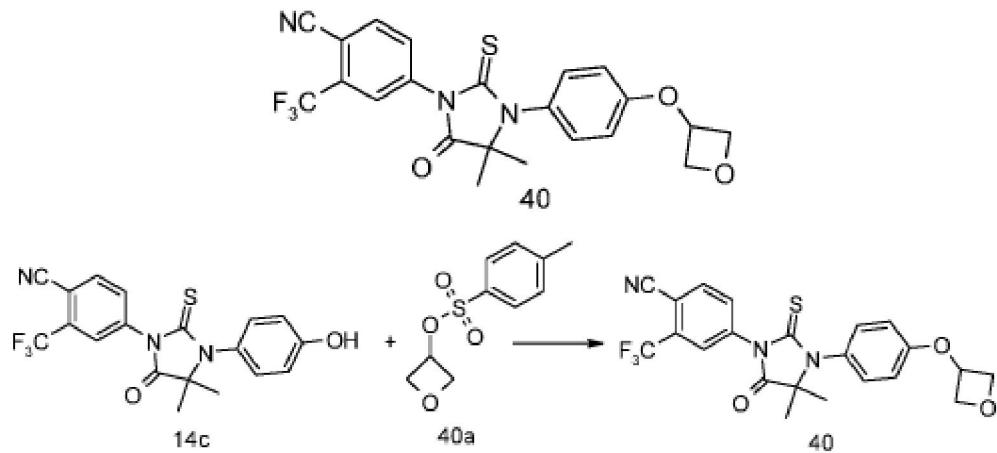
4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo 39a (28 mg, 0.28 mmol, preparado mediante un método bien "Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(6), 1797-1801"), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (95 mg, 0.38 mmol), 10 mL de metilbenceno y tri-n-butilfosfina (76 mg, 0.38 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto 4-(3-(4-((1-cianociclopropil)metoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil 5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 39 (110 mg, rendimiento 93.2 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 503.3 [M+1]

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95-8.00 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.04-7.11 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.45 (t, 2H), 1.18 (t, 2H).

Ejemplo 40

20 4-(4,4-Dimetil-3-(4-((oxetan-3-il)oxi)fenil)-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



25 4-(3-(4-Hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 14c (100 mg, 0.25 mmol) se disolvió en 5 mL de N,N-dimetilacetamida, seguido de la adición de oxetan-3-il-4-metilbencenosulfonato 40a (114 mg, 0.50 mmol, preparado mediante un método bien conocido "Organic Letters, 2008, 10(15), 3259-3262") y carbonato de potasio (103 mg, 0.75 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 80 °C. Despues de hacer reaccionar durante 12 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(4,4-dimetil-3-(4-((oxetan-3-il)oxi)fenil)-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 40 (20 mg, rendimiento 17.7 %) como un sólido de color amarillo.

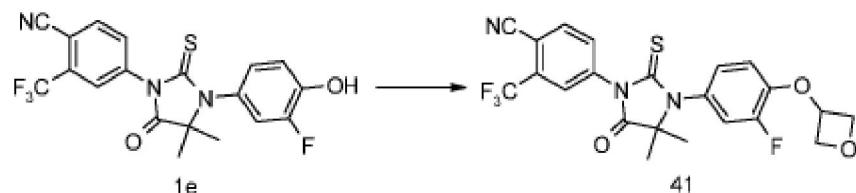
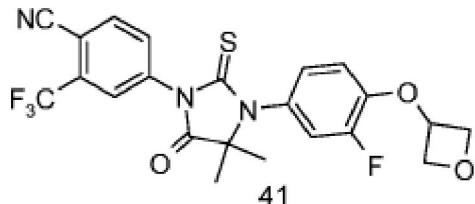
35 MS m/z (ESI): 462.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.96 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 5.27-5.24 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.83-4.80 (m, 2H), 1.58 (s, 6H).

Ejemplo 41

5

4-(3-(3-Fluoro-4-((oxetan-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



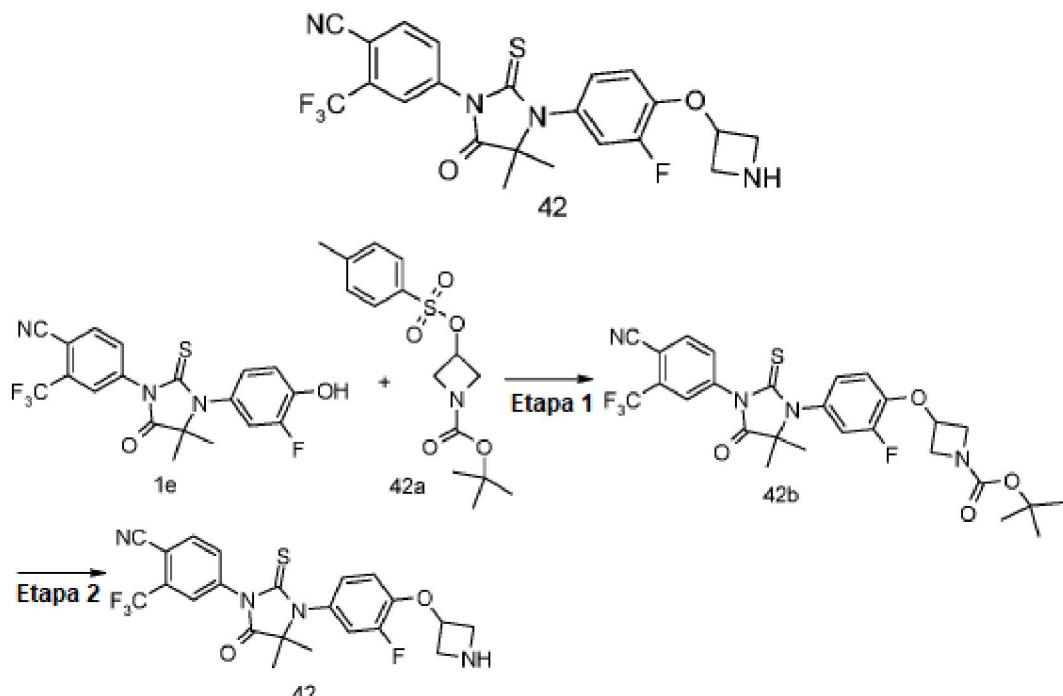
10 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se disolvió en 5 mL de N,N-dimetilacetamida, seguido de la adición de oxetan-3-il-4-metilbencenosulfonato 40a (110 mg, 0.48 mmol) y carbonato de potasio (100 mg, 0.72 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 80 °C. Después de hacer reaccionar durante 4 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-((oxetan-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 41 (30 mg, rendimiento 26.5 %) como un sólido de color blanco.

20 MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.89-4.86 (m, 2H), 1.59 (s, 6H).

25 Ejemplo 42

4-(3-(4-((Azetidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



Etapa 1

- 5 3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy) azetidina-1 - carboxilato de tert-butilo.
- 10 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (100 mg, 0.24 mmol) se disolvió en 5 mL de N,N-dimetilacetamida, seguido de la adición de 3-(tosiloxi) azetidina-1-carboxilato de tert-butilo 42a (157 mg, 0.48 mmol, preparado mediante un método descrito en la Solicitud de Patente PCT WO2011/103196 A1 ") y carbonato de potasio (100 mg, 0.72 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 90 °C. Despues de hacer reaccionar durante 4 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 mL de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (20 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy) azetidina-1-carboxilato de tert-butilo 42b (70 mg, rendimiento 51.4 %) como un sólido de color blanco.

Etapa 2

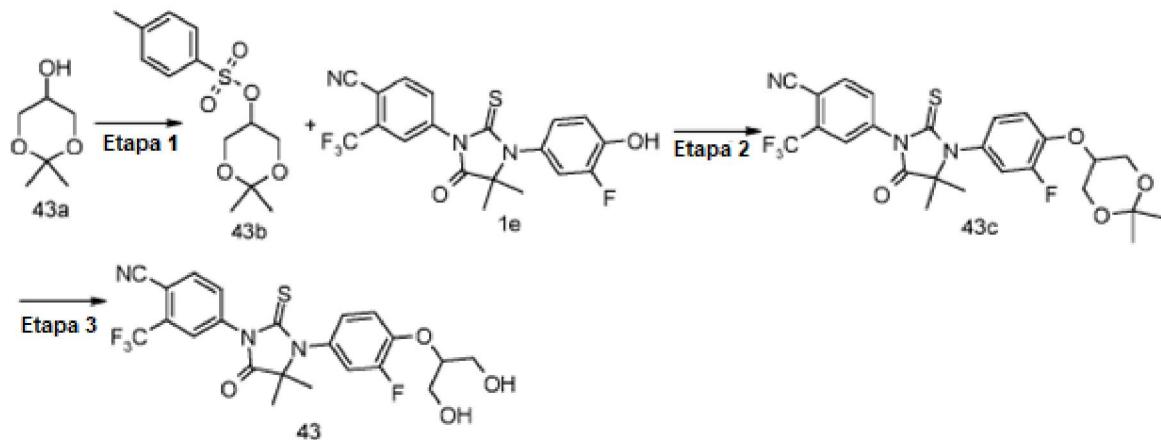
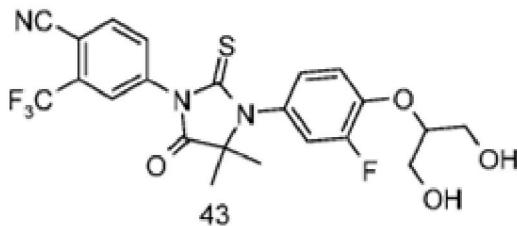
- 20 4-(3-(4-((Azetidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo
- 25 3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxy) azetidina-1-carboxilato de tert-butilo 42b (70 mg, 0.12 mmol) se disolvió en 3 mL de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en metanol y se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto base 4-(3-(4-((azetidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 42 (60 mg, rendimiento 96.3 %) como un sólido de color blanco.

30 MS m/z (ESI): 479.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.22 (s, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.10-4.09 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).

35 Ejemplo 43

4-(3-(4-((1,3-Dihidroxipropan-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo



Etapa 1

5 2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il-4-metilbencenosulfonato

2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-ol 43a (200 mg, 1.51 mmol, preparado mediante un método descrito en la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos "US2007/10542 A1") en 30 mL de diclorometano, seguido de la adición de cloruro de p-toluenosulfonilo (420 mg, 2.20 mmol) y trietilamina (300 mg, 2.97 mmol). La solución de reacción se agitó durante 10 horas, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il 4-metilbencenosulfonato 43b (100 mg, rendimiento 23.3 %) como un aceite incoloro.

15 MS m/z (ESI): 287.2 [M+1]

Etapa 2

20 4-(3-(4-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-yl)oxy)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (200 mg, 0.47 mmol) se disolvió en 5 mL de N,N-dimetilformamida, seguido de la adición de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il-4-metilbencenosulfonato 43b (200 mg, 0.71 mmol) y carbonato de potasio (130 mg, 0.94 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 60 °C. Despues de hacer reaccionar durante 6 horas, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 20 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema B de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-yl)oxy)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 43c (170 mg, rendimiento 67.1 %) como un sólido de color blanco.

MS m/z (ESI): 538.3 [M+1]

35 Etapa 3

4-(3-(4-(1,3-Dihidroxipropan-2-yl)oxy)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

4-(3-(4-((2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 43c (70 mg, 0.12 mmol) se disolvió en 10 mL de metanol, seguido de la adición de ácido clorhídrico 1 M (1 mL). La solución de reacción se agitó durante 2 horas, se mezcló con 10 mL de agua y 20 mL de solución saturada de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (30 mL X 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(4-((1,3-dihidroxipropan-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 43 (40 mg, rendimiento 43.4 %) como un sólido de color blanco.

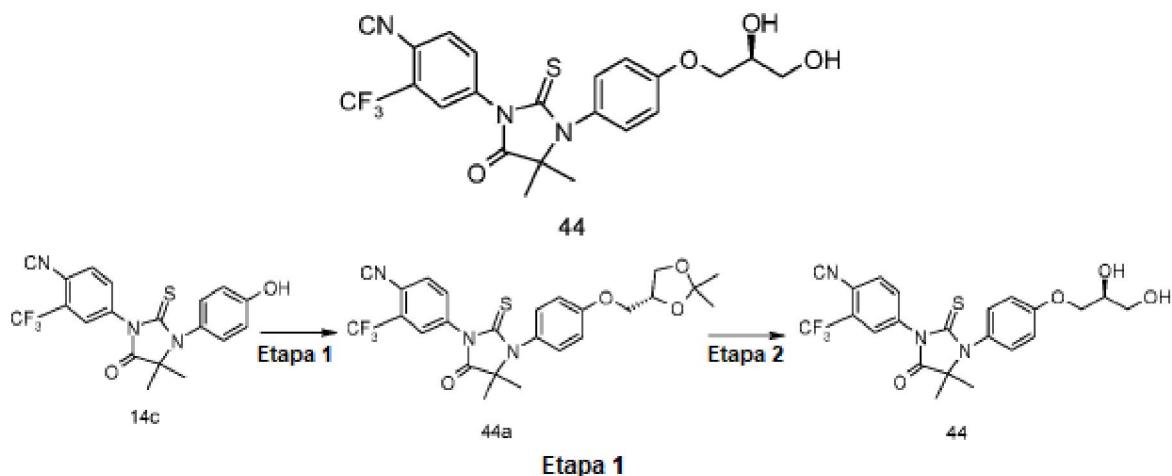
MS m/z (ESI): 498.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.978 (s, 4H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplo 44

(S)-4-(3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

20



(R)-4-(3-(4-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

4-(3-(4-Hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluoro metil)benzonitrilo 14c (2.5g, 6.20 mmol) se disolvió en 50 mL de metilbenceno, seguido de la adición de (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxo-pentano- 4-il)metanol (819 mg, 6.20 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2.5 g, 9.92 mmol) sucesivamente. El reactor se purgó con argón 3 veces, seguido de la adición de tri-n-butilfosfina (2 g, 9.92 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 3 horas. Luego, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema E de elución para obtener el compuesto base (*R*)-4-(3-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 44a (2.2 g,, rendimiento 68.7 %) como un sólido de color amarillo.

35 MS m/z (ESI): 520.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 77.12 (d, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 3H), 3.81-3.32 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

40 Etapa 2

(S)-4-(3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

45 (R)-4-(3-(4-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 44a (2.2 g, 4.20 mmol) se disolvió en 100 mL de acético ácido, seguido de la adición de 50 mL de H₂O. La solución de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1 hora. Luego, la solución de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el ácido acético residual, se mezcló con H₂O (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), se dejó en reposo y se colocó en capas. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a

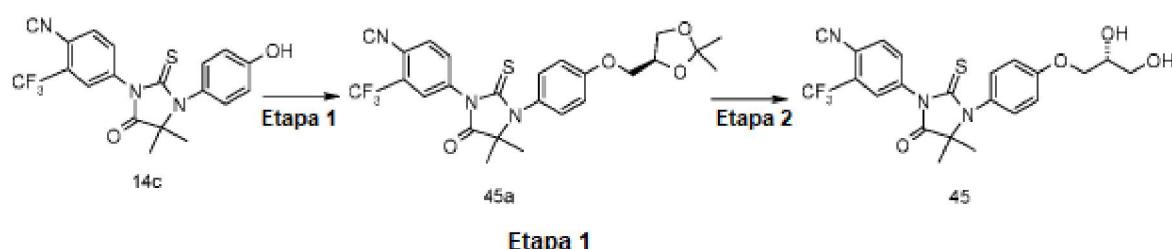
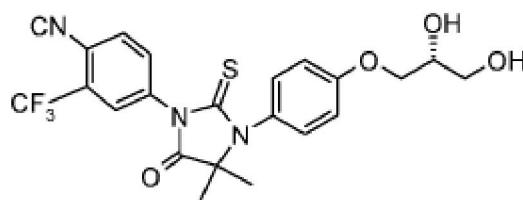
presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto base (S)-4-(3-(4-(2,3- dihidroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 44 (1.1 g, rendimiento 55.0 %) como un sólido de color blanco.

5 MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02-8.00 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 2H), 2.61-2.60 (d, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.61 (s, 6H).

10 Ejemplo 45

(R)-4-(3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



15 (S)-4-(3-(4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)phenyl)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 44c (2.5g, 6.20 mmol) se disolvió en 50 mL de metilbenceno, seguido de la adición de (S)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxo-pentano-4-yl)metanol (819 mg, 6.20 mmol) y 1,1'-azodicarbonil)dipiperidina (2.5 g, 9.92 mmol) sucesivamente. El reactor se purgó con argón 3 veces, seguido de la adición de tri-n-butilfosfina (2 g, 9.92 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 3 horas. Luego, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema E de elución para obtener el compuesto base (S)-4-(3-(4-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)phenyl)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 45a (2.5 g, rendimiento 78.1 %) como un sólido de color amarillo.

20 MS m/z (ESI): 520.3 [M+1]

25 Etapa 2

(R)-4-(3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

30 (S)-4-(3-(4-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)metoxy)phenyl)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 45a (2.5 g, 4.80 mmol) se disolvió en 100 mL de acético ácido, seguido de la adición de 50 mL de H₂O. La solución de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1 hora. Luego, la solución de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el ácido acético residual, se mezcló con H₂O (100 mL) y acetato de etilo (100 mL), se dejó en reposo y se colocó en capas. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto base (R)-4-(3-(4-(2,3- dihidroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 45 (1.32 g, rendimiento 57.3 %) como un sólido de color blanco.

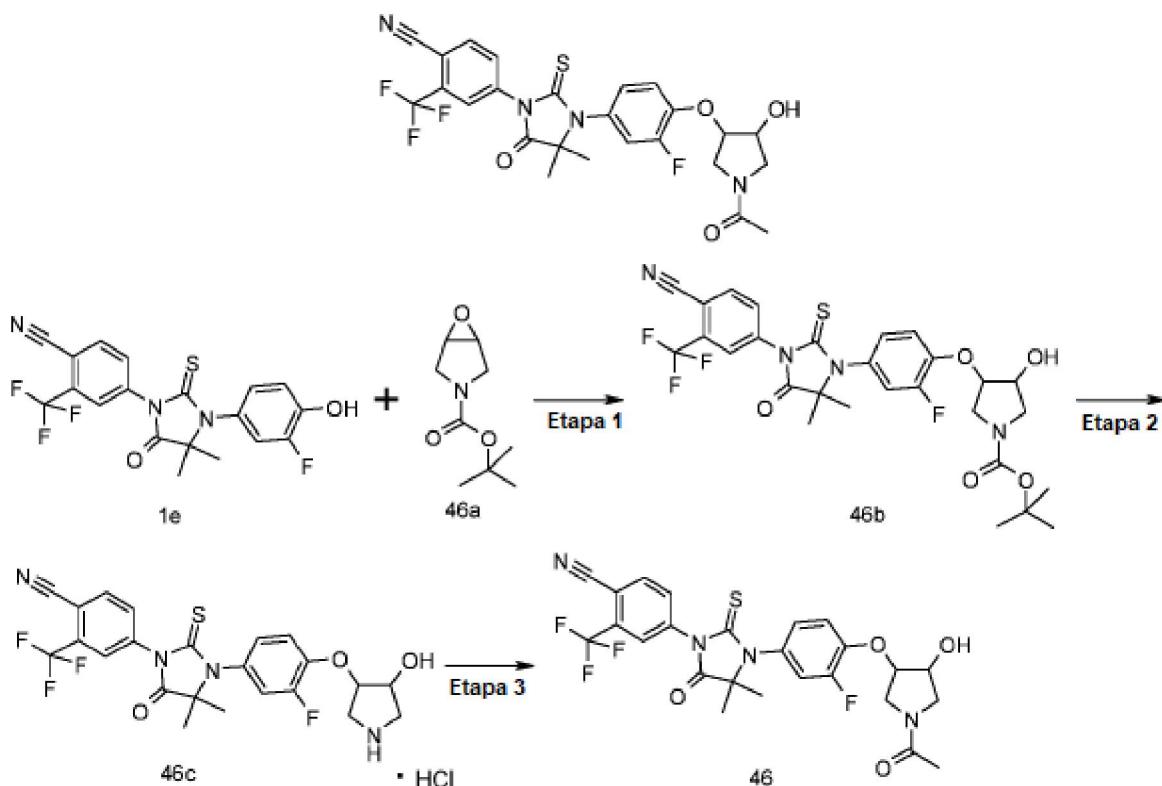
40 MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

45

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 3H), 3.88-3.78 (m, 2H), 2.59-2.58 (d, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplo 46

5 4-(3-(4-((1-Acetyl-4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



10 Etapa 1

3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

15 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (212 mg, 0.50 mmol) se colocó en un matraz de reacción, seguido de la adición de 6-oxa-3-azabaciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de tert-butilo 46a (463 mg, 2.5 mmol) y 0.5 mL de N,N-diisopropiletilamina. La solución de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 horas. Luego, la solución de reacción se enfrió naturalmente a temperatura ambiente, se mezcló con H₂O (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se colocó en capas. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (50 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron para eliminar el agente secante. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema C de elución para obtener el compuesto base 3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo 46b (280 mg, rendimiento 92.1 %) como un sólido de color amarillo pálido.

25 25 MS m/z (ESI): 553.3 [M-56+1]

Etapa 2

30 4-(3-(3-Fluoro-4-((4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo clorhidrato

35 3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo 46b (280 mg, 0.46 mmol) se disolvió en 50 mL de metanol, seguido de la adición de una solución de ácido clorhídrico en metanol (2 %, 5 mL). La solución de reacción se agitó durante 4 horas, luego se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-((4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-

dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo clorhidrato 46c (230 mg, rendimiento 98.3 %) como un sólido de color amarillo pálido.

MS m/z (ESI): 509.3 [M+1]

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.62 (m, 2H), 8.40-8.36 (m, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 4.99-4.98 (m, 1H), 4.43-4.42 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.51 (s, 6H).

10 Etapa 3

4-(3-(4-((1-Acetyl-4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

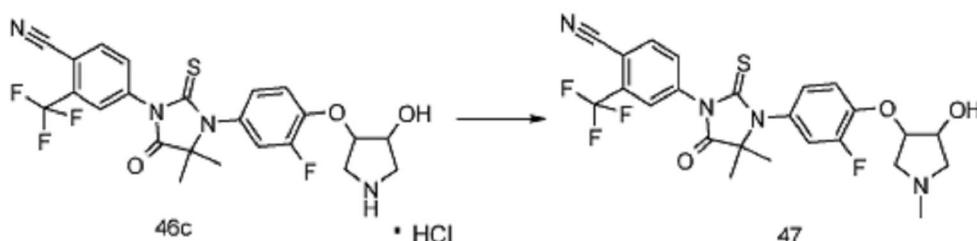
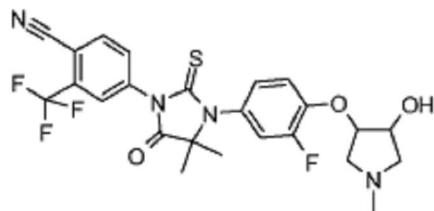
15 4-(3-(3-Fluoro-4-((4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo clorhidrato 46c (80 mg, 0.16 mmol), trietilamina (14 mg, 0.18 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0.02 mmol) se agregaron a 5 mL de diclorometano sucesivamente y se mezclaron bien, seguido de la adición de cloruro de acetilo. La solución de reacción se agitó durante 2 horas, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por chromatografía en capa fina con el sistema C de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(4-((1-acetyl-4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 46 (15 mg, rendimiento 18.8 %) como un sólido de color blanco.

20 MS m/z (ESI): 551.3 [M+1]

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplo 47

30 4-(3-(3-Fluoro-4-((4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



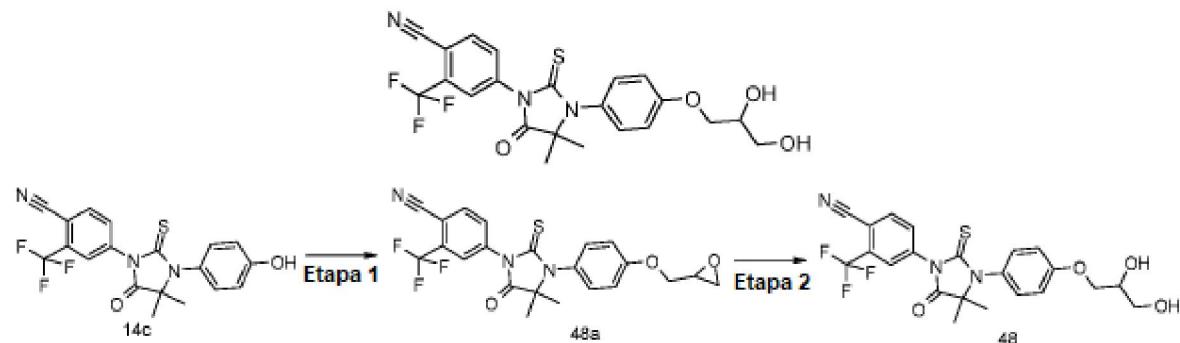
35 Cianoborohidruro de sodio (35 mg, 0.55 mmol) y cloruro de zinc (37 mg, 0.28 mmol) se agregaron a 3 mL de metanol y se mezclaron bien, seguido de la adición de 4-(3-(3-fluoro-4-((4-hidroxipirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo clorhidrato 46c (100 mg, 0.18 mmol) y formaldehído (1 mL). La solución de reacción se agitó durante 16 horas, se mezcló con H_2O (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se colocó en capas. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (50 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron para eliminar el agente seco. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante chromatografía en capa fina con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(3-fluoro-4-((4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 47 (35 mg, rendimiento 36.5 %) como un sólido de color blanco.

40 MS m/z (ESI): 523.4 [M+1]

45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.99-7.96 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplo 48

4-(3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



5 Etapa 1

4-(4,4-Dimetil-3-(4-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

10 4-(3-(4-Hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 14c (4.5 g, 11.1 mmol) se disolvió en 50 mL de acetonitrilo, seguido de la adición de epoxi cloropropano (2.05 g, 22.2 mmol) y carbonato de potasio (3.8 g, 27.8 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se calentó hasta 80 °C y se mantuvo a refljo durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 100 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (100 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema C de elución para obtener el compuesto base 4-(4,4-dimetil-3-(4-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 48a (3.0 g, rendimiento 58.8 %) como un aceite incoloro.

20 MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

Etapa 2

4-(3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

25 4-(4,4-Dimetil-3-(4-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 48a (2.9 g, 6.3 mmol) se disolvió en 80 mL de una mezcla de agua y tetrahidrofurano (V/V=1:1), seguido de la adición de ácido sulfúrico concentrado (2.0 mL). La solución de reacción se agitó durante 4 horas, se mezcló con ácido clorhídrico (1 M, 50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (100 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema A de elución para obtener el compuesto base 4-(3-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 48 (1.1 g, rendimiento 36.7 %) como un sólido de color blanco.

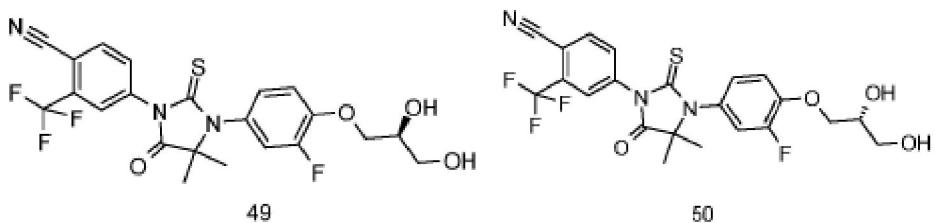
35 MS m/z (ESI): 480.3 [M+1]

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.27-7.22(m, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 3H), 3.87-3.78 (m, 2H), 1.58 (s, 6H).

40 Ejemplo 49 y Ejemplo 50

40 (S)-4-(3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 49

45 (R)-4-(3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil) benzonitrilo 50



El racemato 4-(3-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 13 (1.6 g, sólido de color blanco) se separó quiralmente mediante equipos de preparación y columna quiral usando el método HPLC (condición de separación: columna quiral CHIRALPAK AD-H, tamaño de columna: 3 cm ID X 25 cm L, fase móvil: n-hexano: isopropanol = 80:20 (v/v), velocidad de flujo: 25 mL/minuto). Se recogieron las fracciones correspondientes y se evaporaron para eliminar el disolvente para obtener el producto base (S)-4-(3-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 49 (745 mg, rendimiento 46.6 %) como un sólido de color blanco, y (R)- 4-(3-(4-(2,3-dihidroxipropoxi)-3-fluorofenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 50 (796 mg, rendimiento 49.8 %) como un sólido de color blanco. 49: MS m/z (ESI):498.3 [M+1]

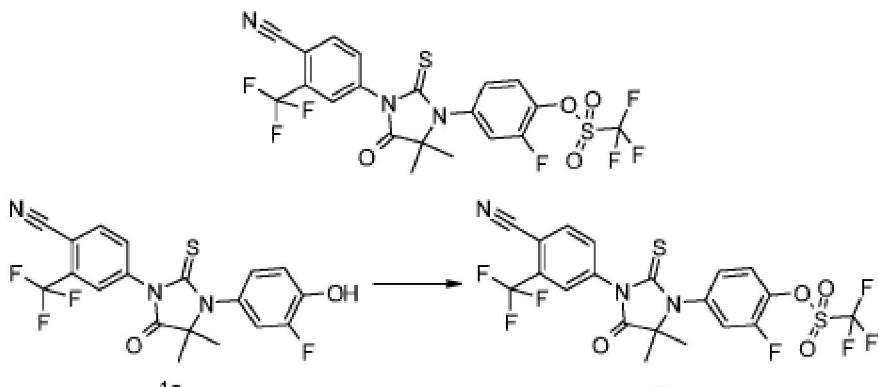
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H).

50: MS m/z (ESI):498.3 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.95 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplo 51

4-(3-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenil trifluorometanosulfonato



25 4-(3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo 1e (200 mg, 0.47 mmol) se disolvió en 4 mL de diclorometano en un baño de hielo, seguido de la adición de trietilamina (0.2 mL, 1.42 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (160 mg, 0.57 mmol). El reactor se purgó con argón 3 veces y se agitó 30 durante 1 hora, seguido de la adición de 20 mL de una mezcla de diclorometano y agua (V/V = 1:1). La solución de reacción se colocó en capas y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 mL X 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL X 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto base 4-(3-(4-ciano-35 3-(trifluorometil) fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenil trifluorometanosulfonato 51 (250 mg, rendimiento 95.3 %) como un sólido de color marrón.

MS m/z (ESI):614.1 [M+1]

40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 1.59 (s, 6H).

Ejemplos de prueba

Ensayo biológico

La invención se ilustrará adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos de prueba.

5 Los métodos experimentales en los siguientes ejemplos para los que no se indican condiciones específicas se llevarán a cabo en condiciones convencionales o en las condiciones sugeridas por los fabricantes. Los reactivos experimentales para los que no se indican fuentes específicas serán reactivos convencionales generalmente adquiridos en el mercado.

10 Ejemplo de prueba 1. Evaluación biológica de la actividad inhibidora de la secreción de PSA de células LNcap

El siguiente ensayo *in vitro* es para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención para inhibir la secreción de PSA de células LNcap.

15 1. Materiales y aparatos

(1). Medio de cultivo RIM 1640 (Hyclone, SH30809.01B)

(2). Suero fetal de ternera, FBS (GIBCO, 10099)

20 (3). Pen Strep (GIBCO, 15140-122)

(4). CS-FBS (SERANA, 1090111)

25 (5). Célula LNcap (banco celular de the Chinese Academy of Sciences, TCHu173)

(6). Testosterona (Dr. Ehrenstorfer GmbH, C 17322500, LOTE: 10519)

(7). Kit de PSA (abnova, KA0208)

30 (8). Lector de microplacas NOVO Star

(9). Cultivo celular: medio de cultivo RIM 1640, 10 % de FBS, 1 % de Pen Strep

35 (10). Medio de cultivo de carbón activo: medio de cultivo RIM 1640, 10 % de CS-FBS, 1 % de Pen Strep

(11). Medio de cultivo de testosterona: medio de cultivo RIM 1640, 10 % de CS-FBS, 1 % de Pen Strep, InM testosterona

40 2. Procedimiento experimental

Se subcultivaron células LNcap en medio de cultivo celular, se resuspendieron en medio de cultivo de carbón activo y luego se inocularon en una placa de 96 pocillos para 100 μ L/pocillo con una densidad de inoculación de 5×10^4 células/pocillo.

45 Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO (dimetilsulfóxido) y se prepararon en una solución madre 10 mM. Cuando se usó, la solución madre se diluyó con 5 X DMSO y luego se diluyó con gradiente triple para obtener 8 concentraciones de gradiente. Luego, las 8 concentraciones de gradiente se diluyeron cada una con 20 X de medio de cultivo de testosterona (para asegurar que la concentración de DMSO en cada sistema de cultivo fuera del 0.5 %). Los compuestos de prueba diluidos quedaron por probar.

50 Se agregaron 10 μ L de compuestos de prueba diluidos a una placa de 96 pocillos y se mezclaron suavemente. Se agregaron 10 μ L de DMSO al 0.5 % diluido con medio de cultivo de carbón activo al grupo en blanco, y se agregaron al grupo de control 10 μ L de DMSO al 0.5 % diluido con medio de cultivo de testosterona. La placa de 96 pocillos se cultivó en una incubadora en las condiciones de 37 °C, 5 % de CO₂.

55 3. Resultados de la prueba

60 Después de 4 días de incubación, se recogieron 60 μ L de sobrenadantes de cultivo celular y se midió el valor de OD450 por pocillo en un lector de microplacas NOVO Star usando el kit PSA (abnova, KA0208).

65 Los valores de IC₅₀ se calcularon a partir de los datos de las tasas de inhibición de los compuestos de prueba a diversas concentraciones.

ES 2 835 248 T3

| Ejemplo No. | IC50(nM) |
|-------------|----------|
| 1 | 34 |
| 2 | 45 |
| 3 | 35 |
| 4 | 93 |
| 5 | 124 |
| 6 | 24 |
| 7 | 23 |
| 8 | 21 |
| 9 | 26 |
| 10 | 23 |
| 11 | 35 |
| 12 | 33 |
| 13 | 88 |
| 14 | 19 |
| 15 | 52 |
| 16 | 12 |
| 17 | 24 |
| 19 | 94 |
| 20 | 57 |
| 21 | 76 |
| 22 | 21 |
| 23 | 24 |
| 24 | 32 |
| 25 | 31 |
| 26 | 44 |
| 27 | 83 |
| 28 | 82 |
| 29 | 85 |
| 30 | 17 |
| 32 | 110 |
| 34 | 51 |
| 35 | 57 |
| 36 | 23 |
| 37 | 23 |
| 38 | 33 |
| 39 | 27 |
| 40 | 29 |
| 41 | 24 |
| 44 | 22 |

(continuación)

| Ejemplo No. | IC50(nM) |
|-------------|----------|
| 45 | 35 |
| 46 | 47 |
| 47 | 21 |
| 48 | 37 |
| 49 | 35 |
| 50 | 43 |

5 Conclusión: Los resultados de la prueba demostraron que los compuestos preferidos de la presente invención tenían una actividad significativa para inhibir la secreción de PSA de las células LNCAP.

Ejemplo de prueba 2: Evaluación biológica de la inhibición de la proliferación de células LNCAP

10 El siguiente ensayo *in vitro* es para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención para inhibir la proliferación de células LNCAP.

1. Materiales y aparatos:

15 (1). Reactivo de recuento celular CCK-8 (DOJINDO, CK04)

(2). Lector de microplacas Victor3 (Perkin Elmer, 1420)

2. Procedimiento experimental

20 Véase el procedimiento experimental del ejemplo de prueba 1.

3. Resultados de la prueba

25 Después de cultivar las células LNCAP durante 3 días, el medio de cultivo, los compuestos de prueba, el grupo blanco y el grupo de control se renovaron a la mitad del volumen de líquido y se cultivaron durante otros 3 días. Luego, todas las placas de 96 pocillos se mezclaron suavemente con 10 µl de CCK-8 y se cultivó en una incubadora durante 2-3 horas en las condiciones de 37 °C, 5 % de CO₂. El valor de OD por pocillo se midió a 450 nm en un lector de microplacas Victor3.

30 Se calcularon los valores de IC₅₀ a partir de los datos de las tasas de inhibición de los compuestos de prueba a diversas concentraciones.

| Ejemplo No. | IC50(nM) |
|-------------|----------|
| 1 | 195 |
| 2 | 97 |
| 3 | 46 |
| 5 | 87 |
| 6 | 99 |
| 7 | 23 |
| 8 | 75 |
| 9 | 162 |
| 10 | 131 |
| 11 | 93 |
| 12 | 146 |
| 13 | 61 |

(continuación)

| Ejemplo No. | IC50(nM) |
|-------------|----------|
| 14 | 253 |
| 16 | 78 |
| 17 | 68 |
| 19 | 194 |
| 20 | 156 |
| 21 | 92 |
| 22 | 134 |
| 23 | 180 |
| 24 | 92 |
| 25 | 111 |
| 26 | 201 |
| 28 | 79 |
| 29 | 80 |
| 30 | 58 |
| 32 | 134 |
| 34 | 159 |
| 35 | 277 |
| 36 | 115 |
| 37 | 63 |
| 39 | 256 |
| 40 | 196 |
| 41 | 283 |
| 44 | 33 |
| 45 | 74 |
| 48 | 281 |
| 49 | 203 |
| 50 | 196 |

5 Conclusión: los compuestos preferidos de la presente invención tenían una actividad significativa para inhibir la proliferación de células LNcap.

Ejemplo de prueba 3: Evaluación biológica de células LNcap-AR

10 El siguiente ensayo *in vitro* es para determinar la actividad de alta concentración de los compuestos de la presente invención para agitar la secreción de PSA de células LNcap-AR (células LNcap sobreexpresadas en AR (células LNcap-AR para abreviar), construidas por un método de transfección retroviral).

1. Cultivo celular

15 Se subcultivaron células LNcap-AR en medio de cultivo celular, se resuspendieron en medio de cultivo de carbón activo y luego se inocularon en una placa de 96 pocillos para 100 μ L/pocillo con una densidad de inoculación de 5×10^4 células/pocillo.

20 Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO (dimetilsulfóxido) y se prepararon en una solución madre 10 mM. Cuando se usó, la solución madre se diluyó con DMSO en las dos concentraciones de 2 mM y 0.6 mM. Luego,

las concentraciones diluidas se diluyeron cada una con 20 X de medio de cultivo de carbón activo (para asegurar que la concentración de DMSO en cada sistema de cultivo fuera del 0.5 %). Los compuestos de prueba diluidos quedaron por probar.

5 Se agregaron 10 μ L de compuestos de prueba diluidos a una placa de 96 pocillos y se mezclaron suavemente. Se agregaron 10 μ L de DMSO al 0.5 % diluido con medio de cultivo de carbón activo al grupo de control del blanco.

2. Resultados de la prueba

10 Después de 4 días de incubación, se recogieron 60 μ L de sobrenadantes de cultivo celular y se midió el valor de OD de PSA por pocillo en un lector de microplacas NOVO Star usando un kit de PSA (abnova, KA0208).

15 La actividad agonista de los compuestos de prueba de la presente invención sobre la secreción de PSA de células LNCap-AR se evaluó mediante el porcentaje de valor de OD (compuestos de prueba)/valor de OD (control del blanco). Cuando el valor porcentual es superior a 100, los compuestos de prueba tienen actividad agonista sobre la secreción de PSA de células LNCap-AR en comparación con el control del blanco. Por el contrario, cuando el valor porcentual es inferior a 100, los compuestos de prueba no tienen actividad agonista sobre la secreción de PSA de las células LNCap-AR en comparación con el control del blanco. Los resultados de las pruebas específicas se muestran a continuación:

20

| Compuestos de ejemplo No. | Actividad agonista (%) | |
|---------------------------|------------------------|------------|
| concentración | 3 μ M | 10 μ M |
| control del blanco | 100 | 100 |
| 6 | 93.20 | 99.97 |
| 8 | 65.03 | 99.5 |
| 9 | 90.77 | 85.0 |
| 10 | 74.74 | 68.10 |
| 12 | 69.58 | 90.69 |
| 13 | 53.58 | 71.49 |
| 15 | 77.48 | 84.79 |
| 44 | 77.22 | 92.67 |

Conclusión: Los compuestos de la presente invención no tienen actividad agonista sobre la secreción de PSA de células LNCap-AR.

25 **Ensayo de farmacocinética**

Ejemplo de prueba 4: ensayo de farmacocinética de los compuestos de la presente invención.

30 **1. Resumen**

30 Se usaron ratas macho como animales de prueba. Los compuestos del ejemplo 6, ejemplo 9, ejemplo 11, ejemplo 13, ejemplo 15, ejemplo 16, ejemplo 17, ejemplo 44 y ejemplo 45 se administraron por vía intrágastrica a ratas para determinar la concentración de fármaco en plasma en diferentes puntos de tiempo mediante el método LC/MS/MS. Se estudió y evaluó el comportamiento farmacocinético de los compuestos de la presente invención en ratas.

35

2. Protocolo

2.1 Muestras

40 Compuestos del ejemplo 6, ejemplo 9, ejemplo 11, ejemplo 13, ejemplo 15, ejemplo 16, ejemplo 17, ejemplo 44 y ejemplo 45.

2.2 Animales de prueba

45

27 ratas Sprague-Dawley (SD) macho adultas sanas, adquiridas de SINO-BRITISH SIPP/BK LAB. ANIMAL LTD., CO, Certificado No.: SCXK (Shanghai) 2008-0016, se dividieron en 9 grupos, con 3 ratas en cada grupo.

2.3 Preparación de los compuestos de prueba

5 Se pesó la cantidad apropiada de compuestos de prueba y se mezcló con CMC-Na al 0.5 % para preparar una suspensión de 0.5 mg/mL mediante un método ultrasónico.

2.4 Administración

10 Después de un ayuno nocturno, se dividieron 27 ratas SD en 9 grupos, administradas por vía intragástrica a una dosis de 5.0 mg/kg y un volumen de administración de 10 mL/kg.

3. Procedimiento

15 Los compuestos del ejemplo 6, ejemplo 9, ejemplo 11, ejemplo 13, ejemplo 15, ejemplo 16, ejemplo 17, ejemplo 44 y ejemplo 45 se administraron por vía intragástrica a ratas. Se tomaron muestras de sangre (0.1 mL) del seno orbitario antes de la administración y a las 0.5 h, 1.0 h, 2.0 h, 3.0 h, 4.0 h, 6.0 h, 8.0 h, 11.0 h y 24.0 h después de la administración, almacenadas en tubos heparinizados, y se centrifugó durante 5 minutos a 3,500 rpm para separar el plasma sanguíneo. Las muestras de plasma se almacenaron a -20 °C. Las ratas se alimentaron 2 horas después de la administración.

20 Se determinó la concentración de los diferentes compuestos de prueba en plasma de rata después de vía intragástrica mediante el método LC-MS/MS. La linealidad del método es 1.00-2000 ng/mL. Las muestras de plasma se analizaron después de que se logró la precipitación de proteínas mediante la adición de metanol.

25 4. Resultados de los parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de la presente invención se muestran como sigue:

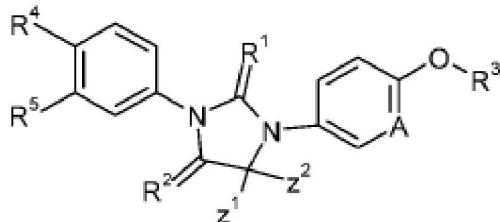
| Ejemplo No | Ensayo de farmacocinética (5 mg/kg) | | | | | |
|------------|-------------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | Conc en Plasma | Área bajo curva | Semivida | Tiempo medio de residencia | Depuración | Volumen de distribución aparente |
| | C _{max} (ng/mL) | AUC (ng /mL*h) | T _{1/2} (h) | MRT (h) | CL _{Z/F} (mL/min/kg) | V _{Z/F} (mL/kg) |
| 6 | 1200±330 | 16838±7483 | 13.1±4.6 | 17.8±6.2 | 5.75±2.44 | 6021±1685 |
| 9 | 772±83 | 18796±3296 | 11.8±1.1 | 18.3±1.9 | 4.52±0.77 | 4587±556 |
| 11 | 430±14 | 11450±1376 | 15.8±2.2/ | 23.2±2.9 | 7.35±0.87 | 9937±633 |
| 13 | 1550±197 | 26506±7385 | 8.10±0.65 | 13.1±1.5 | 3.35±1.10 | 2307±553 |
| 15 | 999±172 | 21406±4100 | 11.7±1.7 | 18.2±2.3 | 3.99±0.75 | 3968±341 |
| 16 | 971±147 | 23345±5898 | 11.3±1.3 | 18.4±2.6 | 3.71±0.84 | 3592±662 |
| 17 | 864±86 | 12246±1517 | 6.31±0.50 | 10.8±0.8 | 6.88±0.89 | 3759±591 |
| 44 | 1300±275 | 19297±4170 | 6.41±0.60 | 10.5±1.3 | 4.47±1.08 | 2450±376 |
| 45 | 980±173 | 13023±365 | 5.90±0.30 | 10.0±0.6 | 6.40±0.18 | 3271±261 |

30 Conclusión: Los compuestos de la presente invención tenían mejores datos farmacocinéticos y una ventaja significativa de las propiedades farmacocinéticas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



(I)

en la que:

A es -CR' o N;

10

R' es hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo o heterociclico;

Z¹ y Z² son alquilo C₁₋₆;15 R¹ es S;R² es O;20 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y -S(O)_mR⁶; en la que el alquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, cicloalquilo, heterociclico, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸ y -C(O)OR⁶; en el que el cicloalquilo, heterociclico y arilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, alquilo, haloalquilo, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, -NR⁷C(O)OR⁸, y -C(O)OR⁶;

25

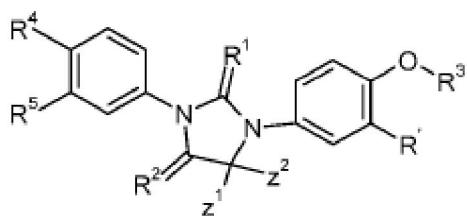
R⁴ es ciano;R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxi, halógeno, alcoxi y haloalcoxi;

30

R⁶ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y haloalquilo;35 El heterociclico se refiere a un heterociclico de 3 a 12 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S(O)_m; y

m es 0, 1 o 2.

40 2. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (II) o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



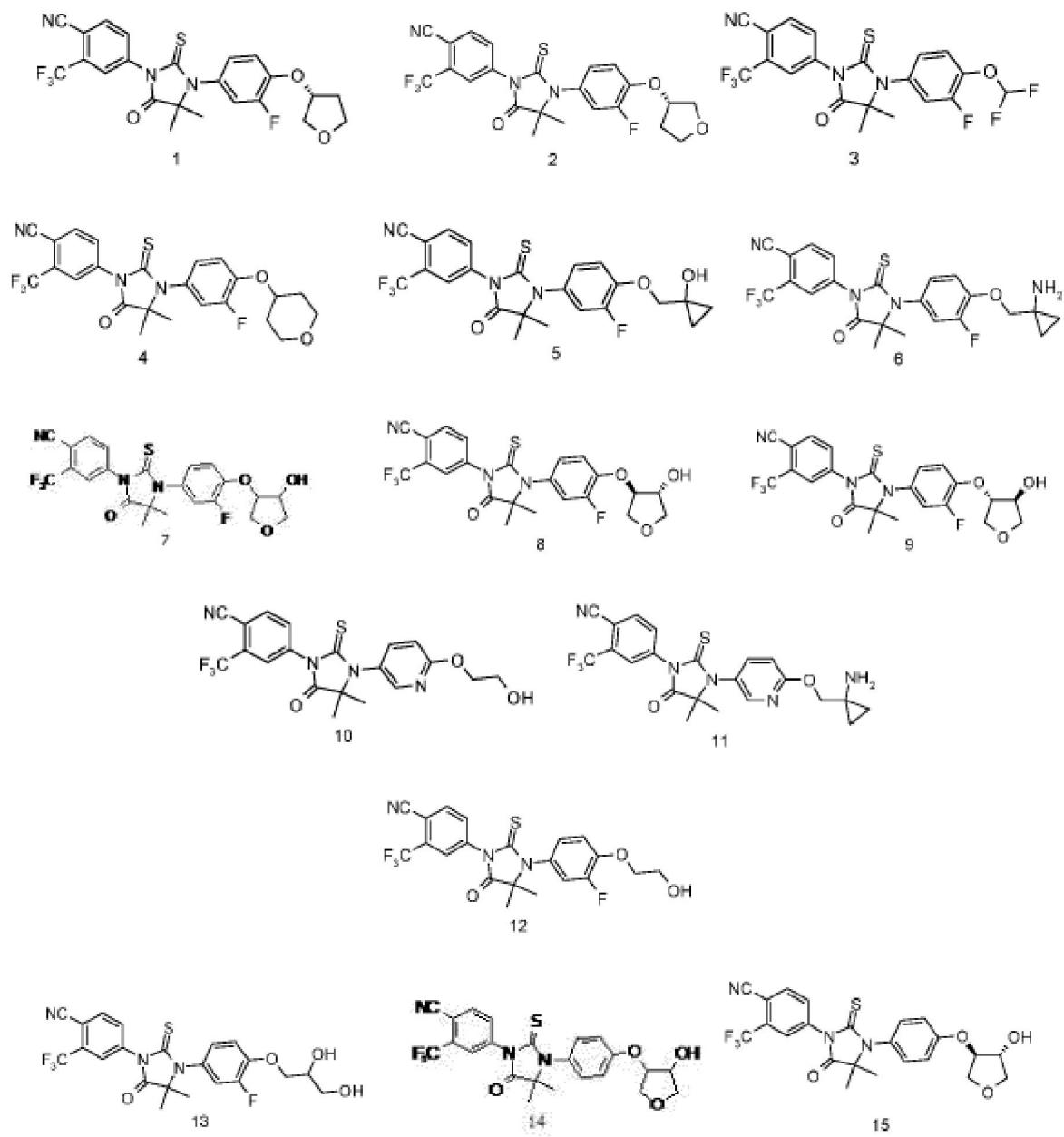
(II)

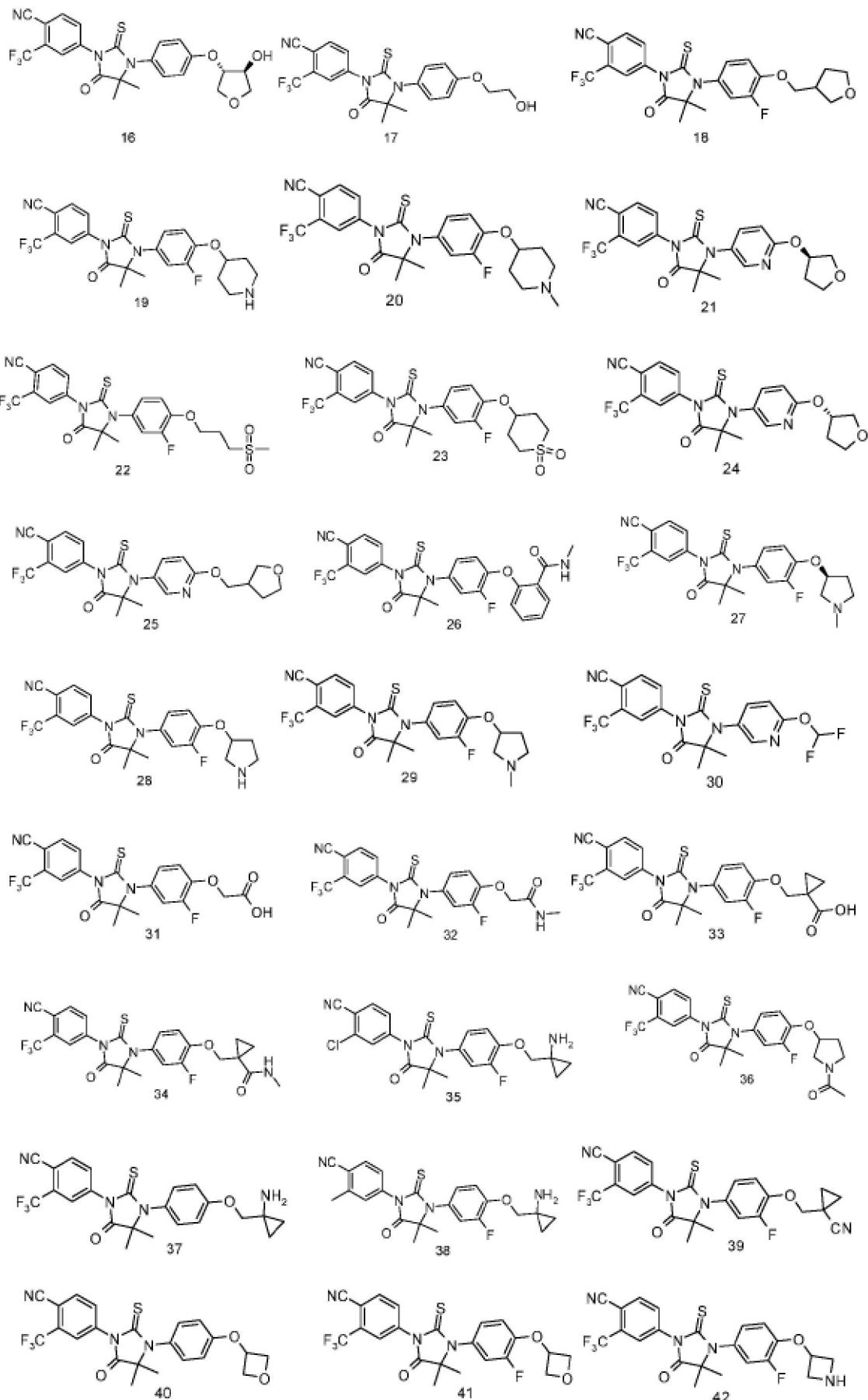
;

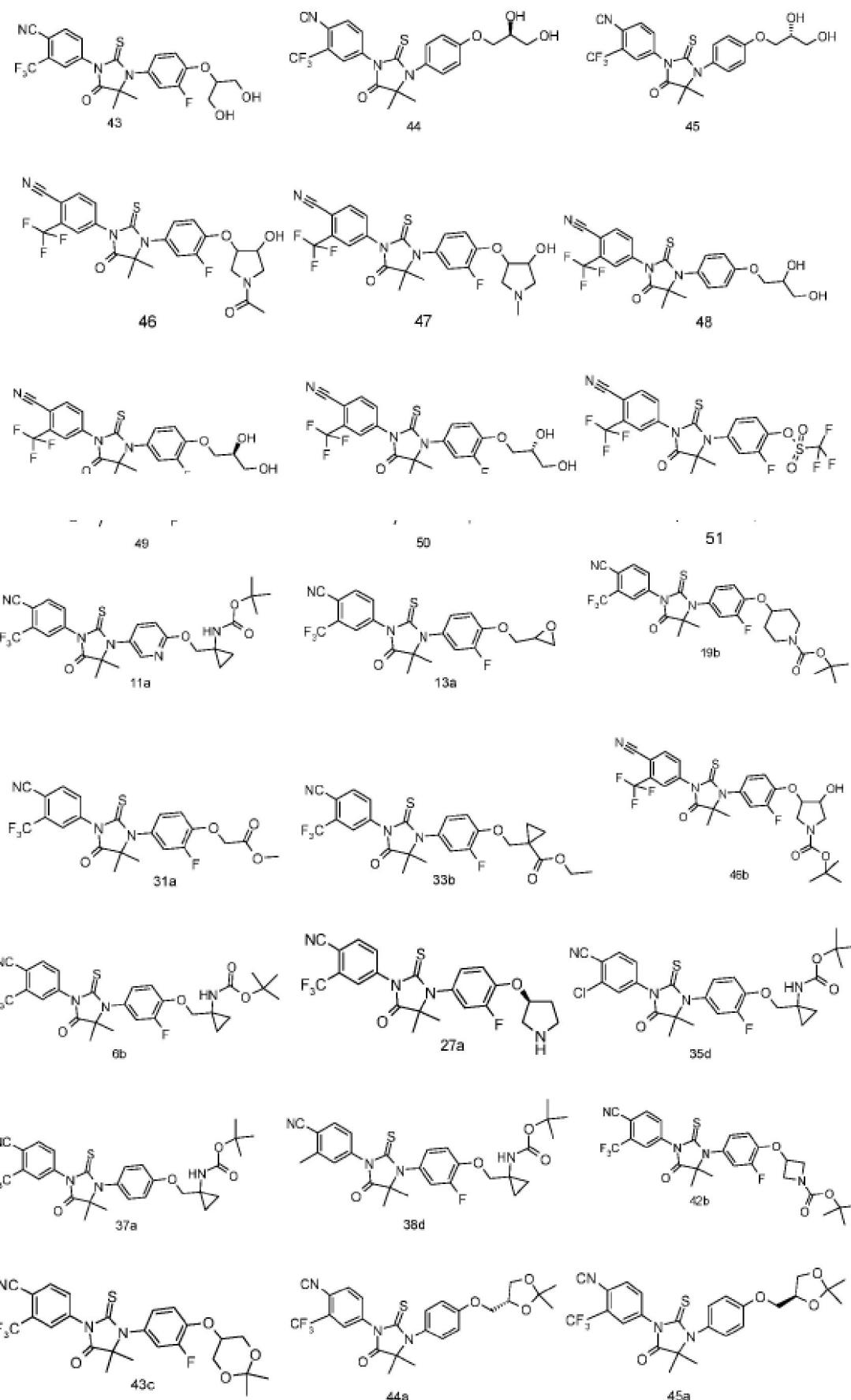
45

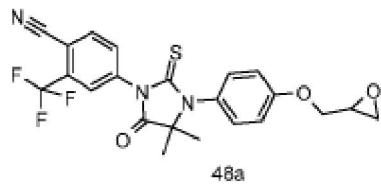
en la que R' es hidrógeno o halógeno, Z¹, Z², R¹ a R⁵ son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, Z¹ y Z² son cada uno independientemente metilo.
- 5 4. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R⁵ es haloalquilo.
- 10 5. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R³ es alquilo, en el que el alquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, cicloalquilo, heterociclico, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, y -C(O)OR⁶;
- 15 6. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R³ es alquilo, en el que el alquilo está sustituido con uno o más hidroxi.
- 20 7. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R³ es heterociclico, en el que el heterociclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilo, -OR⁶, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)_mR⁶, -C(O)R⁶, y -C(O)OR⁶;
- 25 R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y m es 2.
- 30 8. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

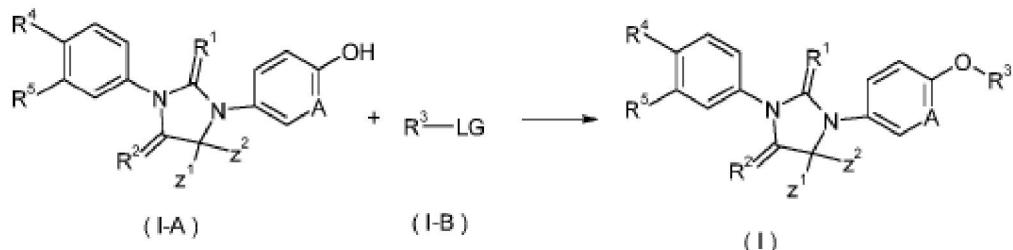








9. Un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o un tautómero, 5 mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:

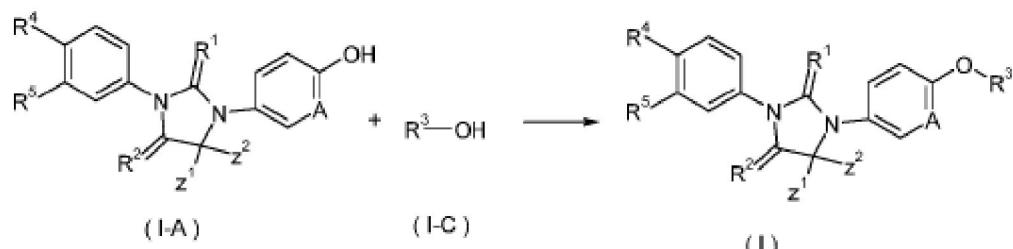


10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) con un compuesto de fórmula (I-B) en condiciones alcalinas para obtener un compuesto de fórmula (I);

en la que LG es un grupo saliente; y A, Z¹, Z², R¹ a R⁵ son como se definen en la reivindicación 1.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el grupo saliente es halógeno o p-toluenosulfoniloxi.

11. Un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una etapa de:



20 condensar un compuesto de fórmula (I-A) con un compuesto de fórmula (I-C) en presencia de trifenilfosfina o tri-n-butilfosfina, azodicarboxilato para obtener un compuesto de fórmula (I):

en la que A, Z^1, Z^2, R^1 a R^5 son como se definen en la reivindicación 1.

25 12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el azodicarboxilato es 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o
azodicarbonato de diisopropilo.

30 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 14. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso como medicamento.

40 15. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica según la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos o enfermedades mediados por receptores de andrógenos, en el que los trastornos o enfermedades mediados por

receptores de andrógenos se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de próstata, hiperplasia prostática, hirsutismo, alopecia, anorexia nerviosa, cáncer de mama, acné, disfunción sexual masculina, SIDA y caquexia.

- 5 16. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su uso según la reivindicación 15, en el que el trastorno o enfermedad mediada por receptores de andrógenos es cáncer de mama o cáncer de próstata.
- 10 17. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su uso según la reivindicación 16, en el que el trastorno o enfermedad mediada por receptores de andrógenos es cáncer de próstata.
- 15 18. El compuesto de fórmula (I), o un tautómero, mesómero, racemato, enantiómero, diastereómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su uso según la reivindicación 15, en el que el trastorno o enfermedad mediado por receptores de andrógenos es cáncer de próstata sensible a hormonas o cáncer de próstata refractario a hormonas.