COMPUESTOS ANTIPROLIFERATIVOS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/023,775, presentada el 11 de julio de 2014, la descripción de la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

En la presente se proporcionan compuestos para tratar, prevenir o manejar el cáncer. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones. En ciertas modalidades, los métodos abarcan el tratamiento, prevención o manejo del cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea utilizando los compuestos proporcionados en la presente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Biopatología del Cáncer

El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anormales derivadas de un tejido normal dado, invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, propagación de transmisión linfática o sanguínea de células malignas a ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes

(metástasis). Los datos clínicos y estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso de múltiples etapas que comienza con cambios preneoplásicos menores, que pueden progresar bajo ciertas condiciones a neoplasma. La lesión neoplásica puede evolucionar clonalmente y desarrollar una capacidad creciente de invasión, crecimiento, metástasis y heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en las que las células neoplásicas escapan de la vigilancia inmune del huésped. Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Existe una enorme variedad de cánceres que se describen en detalle en la literatura médica. Los ejemplos incluyen cáncer del pulmón, colon, recto, próstata, mama, cerebro, e intestino. La incidencia del cáncer continúa subiendo ya que la población en general envejece, se desarrollan nuevos cánceres, y crecen las poblaciones susceptibles (por ejemplo, las personas infectadas con SIDA o excesivamente expuestas a la luz solar). Por lo tanto, existe una enorme demanda de nuevos métodos y composiciones que se pueden utilizar para tratar pacientes con cáncer.

Muchos tipos de cánceres están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogénesis. Se han dilucidado varios de los mecanismos implicados en la angiogénesis inducida por tumores. El más directo de estos mecanismos es la secreción por las células de tumor de citocinas con propiedades angiogénicas. Los ejemplos de estas citocinas

incluyen el factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y TNF-α. Alternativamente, las células de tumor pueden liberar péptidos angiogénicos a través de la producción de proteasas y la posterior degradación de la matriz extracelular, donde se almacenan algunas citocinas (por ejemplo, b-FGF). La angiogénesis también puede ser inducida indirectamente a través del reclutamiento de células inflamatorias (particularmente macrófagos) y su posterior liberación de citocinas angiogénicas (por ejemplo, TNF-α, b-FGF).

El linfoma se refiere a cánceres que se originan en el sistema linfático. El linfoma se caracteriza por neoplasmas malignos de linfocitos - linfocitos B y linfocitos T (es decir, células B y células T). El linfoma comienza generalmente en los ganglios linfáticos o colecciones de tejido linfático en órganos incluyendo, pero no limitado a, el estómago o intestinos. El linfoma puede implicar la médula ósea y la sangre en algunos casos. El linfoma puede propagarse de un sitio a otras partes del cuerpo.

El tratamiento de diversas formas de linfomas se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos no. 7,468,363, la totalidad de la cual se incorpora en la presente como referencia. Tales linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células B, linfoma de células B activadas, linfoma difuso de células B

grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma del centro folicular, linfoma transformado, linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítica intermedia (ILL), linfoma difuso linfocítico pobremente diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas hendidas (DSCCL), linfomas de células T periféricas (PTCL), Linfoma cutáneo de células T y linfoma de zona del manto y linfoma folicular de bajo grado.

El linfoma no Hodgkin (NHL) es el quinto cáncer más común tanto para hombres como mujeres en los Estados Unidos, con un estimado de 63,190 nuevos casos y 18,660 muertes en 2007. Jemal A, *et al.*, *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66. La probabilidad de desarrollar NHL aumenta con la edad y la incidencia del NHL en las personas de edad ha ido aumentando de manera constante en la última década, causando preocupación con la tendencia al envejecimiento de la población de Estados Unidos. *Id.* Clarke C A, *et al.*, *Cancer* 2002; 94(7):2015-2023.

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) representa aproximadamente un tercio de los linfomas no Hodgkin. Mientras que algunos pacientes con DLBCL se curan con la quimioterapia tradicional, el resto mueren de la enfermedad. Los fármacos anti-cáncer causan el agotamiento rápido y persistente de los linfocitos, posiblemente mediante la inducción de la apoptosis directa en las células T y B maduras. *Ver* K. Stahnke. *et al.*, *Blood* 2001, 98:3066-3073. El recuento absoluto de linfocitos (ALC) ha

mostrado que es un factor de pronóstico en el linfoma no Hodgkin folicular y los últimos resultados han sugerido que el ALC el momento del diagnóstico es un factor de pronóstico importante en el linfoma difuso de células B grandes. *Ver* D. Kim *et al.*, *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8082.

La leucemia se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre. Varias formas de leucemias se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos no. 7,393,862 y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos no. 60/380,842, presentada el 17 de mayo de 2002, las totalidades de las cuales se incorporan en la presente como referencia. Aunque los virus causan según se dice varias formas de leucemia en animales, las causas de la leucemia en los seres humanos son, en gran medida desconocidas. *The Merck Manual*, 944-952 (17th ed. 1999). La transformación a malignidad tiene lugar típicamente en una célula única a través de dos o más fases con proliferación subsiguiente y expansión clonal. En algunas leucemias, las translocaciones cromosómicas específicas se han identificado con la morfología celular leucémica consistente y características clínicas especiales (*por ejemplo*, translocaciones de 9 y 22 en la leucemia mielocítica crónica, y de 15 y 17 en la leucemia promielocítica aguda). Las leucemias agudas son poblaciones de células predominantemente no diferenciadas y las leucemias crónicas formas

celulares más maduras.

Las leucemias agudas se dividen en tipos linfoblástica (ALL) y no linfoblástica (ANLL). *The Merck Manual*, 946-949 (17th ed. 1999). Se pueden subdividir además por su aspecto morfológico y citoquímico de acuerdo con la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) o de acuerdo con su tipo y grado de diferenciación. El uso de anticuerpos monoclonales específicos de células B y T y de antígeno mieloide es muy útil para la clasificación. La ALL es predominantemente una enfermedad de la infancia que se establece por los hallazgos de laboratorio y examen de médula ósea. La ANLL, también conocida como leucemia mielógena aguda o leucemia mieloblástica aguda (AML), se presenta en todas las edades y es la leucemia aguda más común entre los adultos; es la forma usualmente asociada con la irradiación como un agente causante.

Las leucemias crónicas se describen como linfocítica (CLL) o mielocítica (CML). *The Merck Manual*, 949-952 (17th ed. 1999). La CLL se caracteriza por la aparición de linfocitos maduros en la sangre, médula ósea y órganos linfoides. El sello distintivo de la CLL es linfocitosis absolutos sostenidos (> 5,000/µL) y un aumento de linfocitos en la médula ósea. La mayoría de los pacientes con CLL también tienen expansión clonal de linfocitos con características de células B. La CLL es una enfermedad de edad media o avanzada. En la CML, el rasgo característico es la

predominancia de células granulocíticas de todas las fases de diferenciación en la sangre, médula ósea, hígado, bazo y otros órganos. En el paciente sintomático en el diagnóstico, el recuento de glóbulos blancos total (WBC) es usualmente aproximadamente 200,000/µL, pero puede alcanzar 1,000,000/µL. La CML es relativamente fácil de diagnosticar debido a la presencia del cromosoma Philadelphia.

Además de la categorización aguda y crónica, los neoplasmas también son categorizados con base en las células que dan lugar a tal trastorno en precursor o periférico. *Ver*, *por ejemplo*, publicación de patente de Estados Unidos no. 2008/0051379, la descripción de la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Los neoplasmas precursores incluyen ALL y linfomas linfoblásticos y se presentan en linfocitos antes de que se han diferenciado ya sea células T o B. Los neoplasmas periféricos son los que se presentan en los linfocitos que se han diferenciado ya sea en células T o B. Tales neoplasmas periféricos incluyen, pero no se limitan a, CLL de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma de células B de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a la mucosa, linfoma de la zona marginal nodal, linfoma de la zona marginal esplénica, leucemia de células pilosas, plasmocitoma, linfoma difuso de células B grandes y linfoma de Burkitt. En más del 95 por ciento

de los casos de CLL, la expansión clonal es de un linaje de células B. *Ver* Cancer: Principles & Practice of Oncology (3rd Edition) (1989) (pp. 1843-1847). En menos de 5 por ciento de los casos de CLL, las células de tumor tienen un fenotipo de células T. A pesar de estas clasificaciones, sin embargo, el deterioro patológico de la hematopoyesis normal es el sello distintivo de todas las leucemias.

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de las células de plasma en la médula ósea. Normalmente, las células de plasma producen anticuerpos y juegan un papel clave en la función inmune. Sin embargo, el crecimiento incontrolado de estas células conduce a dolor de huesos y fracturas, anemia, infecciones y otras complicaciones. El mieloma múltiple es la segunda malignidad hematológica más común, aunque las causas exactas del mieloma múltiple siguen siendo desconocidas. El mieloma múltiple causa altos niveles de proteínas en la sangre, orina y órganos, incluyendo pero no limitado a la M-proteína y otras inmunoglobulinas (anticuerpos), albúmina y beta-2-microglobulina. La M-proteína, abreviatura de proteína monoclonal, también conocida como paraproteína, es una proteína particularmente anormal producida por las células de plasma de mieloma y se puede encontrar en la sangre u orina de casi todos los pacientes con mieloma múltiple.

Los síntomas esqueléticos, incluyendo dolor de huesos, están entre los síntomas más clínicamente significativos de mieloma

múltiple. Las células de plasma malignas liberan factores estimulantes de osteoclastos (incluyendo IL-1, IL-6 y TNF) que hacen que el calcio sea lixiviado de los huesos causando lesiones líticas; la hipercalcemia es otro síntoma. Los factores estimulantes de osteoclastos, también referidos como citocinas, pueden prevenir la apoptosis, o la muerte de las células de mieloma. El cincuenta por ciento de los pacientes tienen lesiones esqueléticas relacionadas con el mieloma radiológicamente detectables al momento del diagnóstico. Otros síntomas clínicos comunes del mieloma múltiple incluyen polineuropatía, anemia, hiperviscosidad, infecciones, e insuficiencia renal.

Los tumores sólidos son masas de tejido anormales que pueden, pero usualmente no contienen quistes o áreas líquidas. Los tumores sólidos pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Los diferentes tipos de tumores sólidos se nombran por el tipo de células que los forman. Los ejemplos de tipos de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a melanoma maligno, carcinoma adrenal, carcinoma de mama, cáncer de células renales, carcinoma del páncreas, carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) y carcinoma de origen primario desconocido. Los fármacos administrados comúnmente a pacientes con diversos tipos o fases de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a, celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, o una combinación de los mismos.

Mientras que los pacientes que logran una remisión completa después de la terapia inicial tienen una buena probabilidad de cura, menos del 10% de los que no responden o recidiven logran una cura o una respuesta que dura más de 3 años. *Ver* Cerny T, *et al.*, *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 4:211-216.

Rituximab es conocido por agotar las células B huéspedes normales. *Ver* M. Aklilu et al., Annals of Oncology 15:1109-1114, 2004. Los efectos inmunológicos a largo plazo del agotamiento de células B con rituximab y las características del grupo de células B reconstituidas en pacientes con linfoma no están bien definidos, a pesar del amplio uso de esta terapia. *Ver* Jennifer H. Anolik *et al.*, *Clinical Immunology*, vol. 122, issue 2, February 2007, pages 139-145.

El procedimiento para los pacientes con enfermedad recidivante o refractaria se basa en gran medida en tratamientos experimentales seguidos de trasplante de células madre, que pueden no ser apropiado para pacientes con un estado funcional deficiente o en edad avanzada. Por lo tanto, existe una tremenda demanda de nuevos métodos que se puedan utilizar para tratar pacientes con NHL.

La relación entre el cáncer y el metabolismo celular alterado ha sido bien establecida. *Ver* Cairns, R.A., *et al. Nature Rev.*, 2011, 11:85-95. La comprensión del metabolismo de las células del tumor y los cambios genéticos asociados del mismo pueden

conducir a la identificación de métodos mejorados de tratamiento del cáncer. *Id*. Por ejemplo, la supervivencia y proliferación de células de tumor mediante el aumento del metabolismo de la glucosa se han vinculado con la vía de PIK3, por lo cual las mutaciones en genes supresores de tumores tal como PTEN activan el metabolismo de las células de tumor. *Id*. AKT1 (*a.k.a*, PKB) estimula el metabolismo de la glucosa asociado con el crecimiento de células de tumor por diversas interacciones con PFKFB3, ENTPD5, mTOR y TSC2 (*a.k.a*, tuberina). *Id*.

Los factores de transcripción HIF1 y HIF2 son en gran parte responsables de la respuesta celular a condiciones de bajo oxígeno a menudo asociados con los tumores. *Id*. Una vez activado, HIF1 promueve la capacidad de las células de tumor para realizar la glucólisis. *Id*. Por lo tanto, la inhibición de HIF1 puede retardar o invertir el metabolismo de las células de tumor. La activación de HIF1 se ha vinculado con PI3K, proteínas supresoras de tumores tal como VHL, succinato deshidrogenasa (SDH) y fumarato hidratasa. *Id*. El factor de transcripción oncogénica MYC también se ha vinculado con el metabolismo de las células de tumor, específicamente la glucólisis. *Id*. MYC también promueve la proliferación celular por las vías metabólicas de glutamina. *Id*.

La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) funciona como un punto de control metabólico que las células de tumor deben superar para proliferar. *Id*. Se han identificado varias mutaciones

que suprimen la señalización de AMPK en las células de tumor. *Ver* Shackelford, D.B. & Shaw, R.J., *Nature Rev. Cancer*, 2009, 9: 563-575. STK11 se ha identificado como un gen supresor de tumores relacionado con el papel de la AMPK. *Ver* Cairns, R.A., *et al. Nature Rev.*, 2011, 11:85-95.

El factor de transcripción p53, un supresor de tumor, también tiene un papel importante en la regulación del metabolismo celular. *Id*. La pérdida de p53 en las células de tumor puede ser un contribuyente importante a los cambios en el metabolismo de las células de tumor para la vía glucolítica. *Id*. El factor de transcripción OCT1, otro objetivo potencial para quimioterapéuticos, puede cooperar con p53 en la regulación del metabolismo de las células de tumor. *Id*.

La piruvato cinasa M2 (PKM2) promueve cambios en el metabolismo celular que confieren ventajas metabólicas a las células de cáncer apoyando la proliferación celular. *Id*. Por ejemplo, se ha encontrado que las células de cáncer de pulmón que expresan PKM2 sobre PKM1 tienen tal ventaja. *Id*. En la clínica, se ha identificado que PKM2 es sobreexpresado en una serie de tipos de cáncer. *Id*. Por lo tanto, PKM2 puede ser un biomarcador útil para la detección temprana de tumores.

Las mutaciones en las isocitrato deshidrogenasas IDH1 e IDH2 se han vinculado con la tumorigénesis, específicamente, en glioblastoma y leucemia mielocítica aguda. *Ver* Mardis, E.R.

et al., *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 1058-1066; Parsons, D.W. *et al.*, *Science*, 2008, 321: 1807-1812.

La incidencia del cáncer continúa subiendo ya que la población en general envejece, se desarrollan nuevos cánceres, y crecen las poblaciones susceptibles (por ejemplo, las personas infectadas con SIDA, temprana o excesivamente expuestas a la luz solar). Por lo tanto, existe una enorme demanda de nuevos métodos, tratamientos y composiciones que se puedan utilizar para tratar a pacientes con cáncer, incluyendo pero no limitado a aquellos con linfoma, NHL, mieloma múltiple, AML, leucemias y tumores sólidos.

Por consiguiente, los compuestos que pueden controlar y/o inhibir la angiogénesis no deseada o inhibir la producción de ciertas citocinas, incluyendo TNF-α, pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de diversas formas de cáncer.

Métodos para Tratar el Cáncer

La terapia del cáncer actual puede implicar cirugía, quimioterapia, terapia hormonal y/o tratamiento de radiación para erradicar las células neoplásicas en un paciente (ver, por ejemplo, Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV). Recientemente, la terapia del cáncer también podría implicar la terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos procedimientos pueden plantear inconvenientes

significativos para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede ser contraindicada debido a la salud de un paciente o puede ser inaceptable para el paciente. Además, la cirugía no puede remover completamente el tejido neoplásico. La radioterapia sólo es efectiva cuando el tejido neoplásico exhibe una mayor sensibilidad a la radiación que el tejido normal. La radioterapia también puede provocar a menudo efectos secundarios graves. La terapia hormonal se da raramente como agente único. Aunque la terapia hormonal puede ser efectiva, a menudo se utiliza para prevenir o retrasar la recurrencia del cáncer después de que otros tratamientos han removido la mayoría de las células de cáncer. Ciertas terapias biológicas y otras son limitadas en número y pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o inflamaciones, síntomas similares a la gripe, incluyendo fiebre, escalofríos y fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

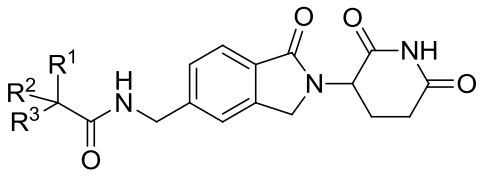
Con respecto a la quimioterapia, hay una variedad de quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. Un número de quimioterapéuticos de cáncer actúan inhibiendo la síntesis del ADN, ya sea directa o indirectamente inhibiendo la biosíntesis de los precursores de trifosfato de desoxirribonucleótido, para evitar la replicación del ADN y la división celular concomitante. Gilman *et al.*, *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia causa efectos secundarios significativos y a menudo peligrosos, incluyendo náuseas graves, depresión de la médula ósea, e inmunosupresión. Además, incluso con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células de tumor son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, las células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares utilizados en el protocolo de tratamiento a menudo prueban ser resistentes a otros fármacos, incluso si esos agentes actúan por diferente mecanismo del de los fármacos utilizados en el tratamiento específico. Este fenómeno es referido como resistencia a múltiples fármacos. Debido a la resistencia a fármacos, muchos cánceres prueban ser refractarios a los protocolos de tratamiento de quimioterapia estándar.

Existe una necesidad significativa de compuestos y métodos seguros y efectivos para tratar, prevenir y manejar el cáncer, incluyendo cánceres que son refractarios a los tratamientos estándar, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia hormonal, mientras se reduce o evitan las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de uso de los mismos en el tratamiento de cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea. En una modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos en la presente se proporcionan de la Fórmula I:



o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo; y

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, heteroarilo, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En la presente se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de uso de los mismos para tratar cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores

de transmisión sanguínea.

En una modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos En la presente se proporciona de la Fórmula I o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo; y

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En una modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos En la presente se proporciona de la Fórmula I o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo

farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo; y

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y R^6 y

R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una modalidad, el compuesto proporcionado en la presente es un compuesto de la fórmula I. En una modalidad, el compuesto proporcionado en la presente es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I. En una modalidad, el compuesto proporcionado en la presente es un solvato del compuesto de la fórmula I. En una modalidad, el compuesto proporcionado en

la presente es un hidrato del compuesto de la fórmula I. En una modalidad, el compuesto proporcionado en la presente es un clatrato del compuesto de la fórmula I.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para la administración por una ruta apropiada y medios que contienen concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente comprende al menos un portador farmacéutico.

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas suministran cantidades efectivas para el tratamiento del cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionan cantidades efectivas para la prevención del cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionan cantidades efectivas para alivio del cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.

En la presente también se proporcionan terapias de combinación que utilizan uno o más compuestos o composiciones proporcionados en la presente, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal,

clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con una terapia por ejemplo, otro agente farmacéutico con actividad contra el cáncer o sus síntomas. Los ejemplos de terapias dentro del alcance de los métodos incluyen, pero no se limitan a, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica, inmunoterapia, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos o composiciones proporcionados en la presente, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de la administración de una o más de las terapias anteriores. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado en la presente y uno o más de los agentes anteriores.

En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para tratar, prevenir o aliviar el cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea, o uno o más síntomas o causas de los mismos. En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para prevenir el cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea, o uno o más síntomas o causas de los mismos. En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para aliviar el cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea, o uno o más síntomas o causas de los mismos. En ciertas modalidades,

el tumor transmitido por la sangre es leucemia. En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente abarcan métodos para tratar diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, y leucemia mieloblástica aguda. En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente abarcan métodos para prevenir diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, y leucemia mieloblástica aguda. En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente abarcan métodos para manejar diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, y leucemia mieloblástica aguda. Los métodos proporcionados en la presente incluyen el tratamiento de leucemias que se recayeron, refractario o resistente. Los métodos proporcionados en la presente incluyen la prevención de leucemias que son recidivantes, refractarias o resistentes. Los métodos proporcionados en la presente incluyen el manejo de leucemias que son recidivantes, refractarias o resistentes. En una modalidad, los métodos proporcionados en la presente abarcan métodos para tratar la leucemia mieloide aguda. En una modalidad, los métodos proporcionados en la presente abarcan métodos para prevenir la leucemia mieloide aguda. En una modalidad,

los métodos proporcionados en la presente abarcan métodos para manejar la leucemia mieloide aguda.

En la práctica los métodos, cantidades efectivas de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente efectivas de los compuestos se administran a un individuo que exhibe los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar. Las cantidades son efectivas para aliviar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno.

Adicionalmente se proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas. Opcionalmente asociada con tales recipientes puede haber una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la manufactura, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, la nota refleja la aprobación por la agencia de la manufactura, uso de venta para la administración a humanos. El paquete o kit puede ser etiquetado con información sobre el modo de administración, secuencia de administración del fármaco (por ejemplo, separada, secuencial o simultáneamente), o similares.

Estos y otros aspectos del tema descrito en la presente serán evidentes como referencia a la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula I. En la presente se proporciona un enantiómero de los compuestos de la Fórmula I. En la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de compuestos de la Fórmula I. En la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I. En la presente se proporciona un solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I. En la presente se proporciona un hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I. En la presente se proporciona un co-cristal una farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I. En la presente se proporciona un clatrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I. En la presente se proporciona un polimorfo farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I. Adicionalmente se proporcionan métodos para tratar el cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea, y composiciones farmacéuticas y formas de dosificación útiles para tales métodos. Adicionalmente se proporcionan métodos para prevenir el cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea, y composiciones farmacéuticas y formas de dosificación útiles para tales métodos. Adicionalmente se proporcionan métodos para aliviar el cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea, y composiciones farmacéuticas y formas de dosificación útiles para tales métodos. Los compuestos, métodos y composiciones

se describen en detalle en las secciones a continuación.

A. Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan como referencia en su totalidad. En el caso que haya una pluralidad de definiciones para un término en la presente, los de esta sección prevalecen a menos que se indique lo contrario.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene desde uno a diez, uno a ocho, uno a seis o uno a cuatro átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), y similares.

"Alquileno" y "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene desde uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquileno se puede unir al resto de la molécula a través de cualquiera de

los dos átomos de carbono dentro de la cadena.

"Alquileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a un radical divalente insaturado de cadena recta o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que tiene desde dos a ocho átomos de carbono, en donde la insaturación está presente sólo como enlaces dobles y en donde el enlace doble puede existir entre cualquiera de los dos átomos de carbono en la cadena, por ejemplo, etenileno, prop-1-enileno, but-2-enileno y similares. La cadena de alquenileno se puede unir al resto de la molécula a través de cualquiera de los dos átomos de carbono dentro de la cadena.

"Alcoxi" se refiere al grupo que tiene la fórmula -OR en donde R es alquilo o haloalquilo. Un "alcoxi opcionalmente sustituido" se refiere al grupo que tiene la fórmula -OR en donde R es un grupo alquilo opcionalmente sustituido como se define en la presente.

"Amino" se refiere a un radical que tiene la fórmula -NR'R'' en donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o haloalquilo. Un "amino opcionalmente sustituido" se refiere a un radical que tiene la fórmula -NR'R'' en donde uno o ambos de R' y R'' son alquilo opcionalmente sustituido como se define en la presente.

"Arilo" se refiere a un grupo de sistema de anillo carbocíclico, incluyendo sistemas de anillos de C_6-C_{18}

monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos sistemas de anillo, en donde al menos uno de los anillos es aromático. El arilo puede ser completamente aromático, ejemplos de los cuales son fenilo, naftilo, antracenilo, acenaftilenilo, azulenilo, fluorenilo, indenilo y pirenilo. El arilo también puede contener un anillo aromático en combinación con un anillo no aromático, ejemplos de los cuales son acenafeno, indeno y fluoreno.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico monovalente estable que consiste únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene desde tres a diez átomos de carbono, que está saturado, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, norbornano, norborneno, adamantilo, biciclo[2.2.2]octano y similares.

"Halo", "halógeno" o "haluro" se refiere a F, Cl, Br o I.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en ciertas modalidades, grupo alquilo de C_{1-6} en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por halógeno. Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, trifluorometil 1-cloro-2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoropropilo, 2-fluoropropan-2-ilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,3-difluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluorociclopropilo, (trifluorometil)ciclopropilo, 4,4-difluorociclohexilo y

2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo.

"Heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 15 miembros estable que consiste de átomos de carbono y desde uno a cinco heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una modalidad, el radical de sistema de anillo heterocíclico puede ser un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico o un sistema de anillo tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno o azufre en el radical de sistema de anillo heterocíclico pueden ser opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede ser parcial o completamente saturado. El sistema de anillo heterocíclico se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en la creación de un compuesto estable. Los radicales heterocíclicos ejemplares incluyen, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, oxetanilo, azetidinilo, quinuclidinilo, octahidroquinolizinilo, decahidroquinolizinilo, azabiciclo[3.2.1]octanilo, azabiciclo[2.2.2]octanilo, isoindolinilo, indolinilo y otros.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heterociclilo como se definió anteriormente el cual es aromático. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a grupos monociclilo,

biciclilo y triciclilo, y se pueden unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo cual resulta en la creación de un compuesto estable. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: furanilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, tiazolilo, tienilo, bencimidazolilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo y otros.

"IC_{50}" se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como el crecimiento o proliferación celular, medida a través de cualquiera del ensayo in vitro o basado en células descrito en la presente.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tales como pero no limitado a, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como pero no limitado a litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como pero no limitados a bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como pero no

limitado a zinc; y otras sales metálicas, tales como pero no limitado a fosfato ácido de sodio y fosfato disódico; y también incluyendo, pero no limitado a, sales de ácidos minerales, tales como, pero no limitados a clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como pero no limitado a acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, fumaratos y sulfonatos orgánicos.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en la presente o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de solvente a un compuesto proporcionado en la presente. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, mono-hidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

A menos que se indique lo contrario, como se describe específicamente en la especificación, se entiende que la sustitución puede ocurrir en cualquier átomo del grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

Cuando no se especifica el número de cualquier

sustituyente dado (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos.

Cuando los grupos descritos en la presente, con la excepción de grupo alquilo, se dice que son "sustituidos", pueden ser sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes apropiados. Los ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los encontrados en los compuestos ejemplares y modalidades descritas en la presente, así como halógeno (cloro, iodo, bromo, o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; quetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxiamina; ariloxiamina, aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno (=O); $B(OH)_2$, O(alquil)aminocarbonilo; cicloalquilo, el cual puede ser monocíclico o policíclico no fusionado (*por ejemplo*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o un heterociclilo, el cual puede ser monocíclico o policíclico no fusionado (*por ejemplo*, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, o tioazinilo); arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico fusionado o no fusionado (*por ejemplo*, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo,

imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tioazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, o benzofuranilo) ariloxi; aralquiloxi; heterocicliloxi; y heterociclil alcoxi. Cuando se dice que los grupos alquilo descritos en la presente son "sustituidos", pueden ser sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los encontrados en los compuestos ejemplares y modalidades descritas en la presente, así como halógeno (cloro, yodo, bromo, o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter; imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; hidroxil amina; alcoxiamina; ariloxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidracina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; $B(OH)_2$, u O(alquil)aminocarbonilo.

A menos que se indique específicamente lo contrario, cuando un compuesto puede asumir formas tautoméricas, regioisoméricas y/o estereoisoméricas alternativas todos los isómeros alternativos están destinados a ser abarcados dentro del alcance del tema reivindicado. Por ejemplo, cuando un compuesto se describe que tiene una de dos formas tautoméricas, se pretende

que ambos tautómeros sean abarcados en la presente.

Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente pueden ser enantioméricamente puros, o son mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas.

Se debe entender que los compuestos proporcionados en la presente pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden ser ya sea de configuración (S) o (R), o pueden ser una mezcla de los mismos. Se debe entender que los centros quirales de los compuestos proporcionados en la presente pueden sufrir epimerización in vivo. Como tal, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que sufren epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S).

Los isómeros (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (D)- y (L) ópticamente activos pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales, tal como cromatografía en una fase estacionaria quiral.

En la presente descripción, si hay alguna discrepancia entre un nombre químico y la estructura química, la estructura la controla.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique lo contrario, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” se refieren a aliviar o reducir la gravedad de un síntoma asociado

con la enfermedad o afección que es tratada.

El término "prevención" incluye la inhibición de un síntoma de la enfermedad o trastorno particular. En algunas modalidades, los pacientes con historial familiar de cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea, son candidatos para regímenes preventivos. En general, el término "prevención" se refiere a la administración del fármaco antes del comienzo de los síntomas, en particular a pacientes con riesgo de cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "manejar" abarca la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno particular en un paciente que ha sufrido de este, alargando el tiempo de un paciente que ha sufrido de la enfermedad o trastorno que permanece en remisión, reduciendo las tasas de mortalidad de los pacientes, y/o manteniendo una reducción de la gravedad o evitación de un síntoma asociado con la enfermedad o afección que es manejada.

Como se utiliza en la presente, "sujeto" es un animal, típicamente un mamífero, incluyendo un ser humano, tal como un paciente humano.

Como se utiliza en la presente, el término "tumor" se refiere a todo la proliferación y crecimiento celular neoplásico, ya sea maligno o benigno, y todas las células y tejidos pre-cancerosos y cancerosos. "Neoplásica", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier forma de crecimiento celular

desregulado o no regulado, ya sea maligno o benigno, lo que resulta en el crecimiento de tejido anormal. Por lo tanto, "células neoplásicas" incluyen células malignas y benignas que tienen un crecimiento celular desregulado o no regulado.

Como se utiliza en la presente, "malignidad hematológica" se refiere al cáncer del sistema inmune y formador de sangre del cuerpo - la médula ósea y tejido linfático. Tales cánceres incluyen leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin) y mieloma.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos formadores de sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional.

Como se utiliza en la presente, "leucemia promielocítica" o "leucemia promielocítica aguda" se refiere a una malignidad de la médula ósea en la cual hay una deficiencia de células sanguíneas maduras en la línea mieloide de las células y un exceso de células inmaduras llamadas promielocitos. Usualmente se caracteriza por un intercambio de regiones de los cromosomas 15 y 17.

Como se utiliza en la presente, "leucemia linfocítica

aguda (ALL)", también conocida como "leucemia linfoblástica aguda" se refiere a una enfermedad maligna cautilizada por el crecimiento anormal y desarrollo de glóbulos blancos no granulares tempranos, o linfocitos.

Como se utiliza en la presente, "leucemia de células T" se refiere a una enfermedad en la cual ciertas células del sistema linfoide llamadas linfocitos T o células T son malignas. Las células T son glóbulos blancos que normalmente pueden atacar células infectadas por virus, células extrañas, y células de cáncer y producen sustancias que regulan la respuesta inmune.

El término "recidivante" se refiere a una situación donde los pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia tienen un retorno de células leucémicas en la médula ósea y una disminución de las células sanguíneas normales.

El término "refractaria o resistente" se refiere a una circunstancia donde los pacientes, incluso después de tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en su médula ósea.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad efectiva" de un compuesto se refieren a una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención y/o manejo de una enfermedad, para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno a tratar. Los términos "cantidad terapéuticamente

efectiva" y "cantidad efectiva" pueden abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Los términos "co-administración" y "en combinación con" incluyen la administración de dos agentes terapéuticos (por ejemplo, un compuesto proporcionado en la presente y otro agente anti-cáncer), ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos. En una modalidad, ambos agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del paciente al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una modalidad, los dos agentes terapéuticos están en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otra modalidad, los dos agentes terapéuticos están en composiciones o formas de dosificación unitarias separadas.

El término "agente de servicio de apoyo" se refiere a cualquier sustancia que trata, previene o maneja un efecto adverso del tratamiento con el compuesto de la Fórmula I.

El término "terapia biológica" se refiere a la administración de agentes terapéuticos biológicos tales como sangre del cordón umbilical, células madre, factores de crecimiento y similares.

El término "aproximadamente", como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un

valor que no está más de 10% por encima o por debajo del valor que es modificado por el término. Por ejemplo, el término "aproximadamente 10 mg/m^2" significa un rango de 9 mg/m^2 a 11 mg/m^2.

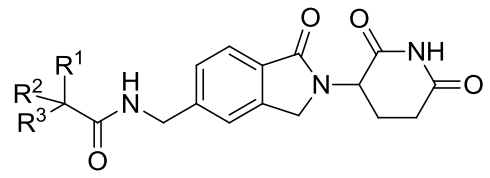
"Agentes anti-cáncer" se refiere a antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluoro-uracilo, metotrexato, fludarrabina), agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, vinca alcaloides tales como vincristina, vinblastina; taxanos tales como paclitaxel, docetaxel), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán, carmustina, nitrosoureas tales como biscloroetilnitrosurea e hidroxiurea), agentes de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, JM-216 o satraplatino, CI-973), antraciclinas (por ejemplo, doxorrubicina, daunorrubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, idarrubicina, adriamicina, daunomicina), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido, camptotecinas), agentes anti-angiogénesis (por ejemplo Sutent® y Bevacizumab) o cualesquiera otros agentes citotóxicos, (fosfato de estramustina, prednimustina), hormonas o agonistas, antagonistas, agonistas parciales o antagonistas parciales de hormonas, inhibidores de cinasa, y tratamiento con radiación.

Como se utiliza en la presente, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, están, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso común,

abreviaturas reconocidas, o la Comisión IUPAC-IUB sobre Nomenclatura Bioquímica (ver, *Biochem.* 1972, *11*:942-944).

B. Compuestos

En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula I:



I,

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,

$-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi,

cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un enantiómero de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de un compuesto de la Fórmula I, en

donde:

R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual

se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo,

haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un solvato de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un hidrato de un compuesto de la Fórmula I, en donde

R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente

sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un co-cristal de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes,

son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,

heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula I o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula I o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal,

clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es

independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula I o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi,

cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

donde los sustituyentes en Q, cuando están presentes son uno a tres grupos Q^a, donde cada Q^a es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o

heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula I, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

donde los sustituyentes en Q, cuando están presentes son uno a tres grupos Q^a, donde cada Q^a es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un enantiómero de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

donde los sustituyentes en Q, cuando están presentes son uno a tres grupos Q^a, donde cada Q^a es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es

independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente

sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

donde los sustituyentes en Q, cuando están presentes son uno a tres grupos Q^a, donde cada Q^a es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

donde los sustituyentes en Q, cuando están presentes son uno a tres grupos Q^a, donde cada Q^a es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno

o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un solvato de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido

o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

donde los sustituyentes en Q, cuando están presentes son uno a tres grupos Q^a, donde cada Q^a es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un hidrato de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,

$-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

donde los sustituyentes en Q, cuando están presentes son uno a tres grupos Q^a, donde cada Q^a es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un clatrato de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

donde los sustituyentes en Q, cuando están presentes son uno a tres grupos Q^a, donde cada Q^a es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo,

heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un co-cristal de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes,

son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

donde los sustituyentes en Q, cuando están presentes son uno a tres grupos Q^a, donde cada Q^a es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula I, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^2 y R^3 son cada uno halo;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

donde los sustituyentes en Q, cuando están presentes

son uno a tres grupos Q^a, donde cada Q^a es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, oxo, hidroxilo o alcoxi;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1, donde cada Q^1 es independientemente alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

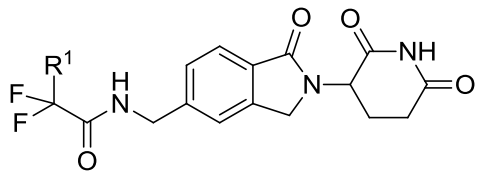
R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S; y

t es 1 o 2.

En una modalidad, en la presente se proporcionan

compuestos de la Fórmula II:



II,

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una modalidad, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula II, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un enantiómero de un compuesto de la Fórmula II, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de un compuesto de la Fórmula II, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula II, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un solvato de un compuesto de la Fórmula II, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un hidrato de un compuesto de la Fórmula II, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un clatrato de un compuesto de la Fórmula II, en donde los sustituyentes

son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un co-cristal de un compuesto de la Fórmula II, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula II, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, los compuestos tienen la Fórmula I o la Fórmula II, en donde R^1 es arilo opcionalmente sustituido;

donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o

heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una modalidad, los compuestos tienen la Fórmula I o la Fórmula II, en donde R^1 es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente halo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido $-R^4OR^5$ o $-R^4N(R^6)(R^7)$; cada R^4 es independientemente un enlace directo o alquileno; cada R^5 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, haloalcoxi o haloalquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una modalidad, los compuestos tienen la Fórmula I o la Fórmula II, en donde R^1es fenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, o piridilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos

Q, donde cada Q es independientemente halo, alquilo, $-R^4OR^5$ o $-R^4N(R^6)(R^7)$; cada R^4 es independientemente un enlace directo o alquileno; cada R^5 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi, haloalcoxi o haloalquilo; y R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros.

En una modalidad, los compuestos tienen la Fórmula I o la Fórmula II, en donde R^1es fenilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, o piridilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente cloro, bromo, fluoro, metilo, isopropilo, *terc* butilo, triflurometilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, metoxietoxi, isopropiloxietoxi, trifluorometoxi, metilamino, dimetilamino o piperidinilo.

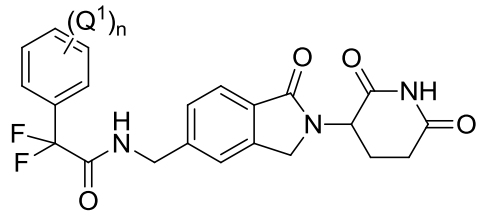
En una modalidad, los compuestos tienen la Fórmula I o la Fórmula II, en donde R^1 es arilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente halo, alquilo, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$ o $R^4OR^4C(O)N(R^6)(R^7)$; cada R^4 es independientemente

un enlace directo o alquileno; cada R^5 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo o haloalquilo; y R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En una modalidad, los compuestos tienen la Fórmula I o la Fórmula II, en donde R^1 es arilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente fluoro, cloro, metilo, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$ o $R^4OR^4C(O)N(R^6)(R^7)$; cada R^4 es independientemente un enlace directo o metileno; cada R^5 es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo; y R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

En una modalidad, los compuestos tienen la Fórmula I o la Fórmula II, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes en R^1, cuando están presentes, son uno a tres grupos Q, donde cada Q es independientemente fluoro, cloro, metilo, *terc* butilo, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$ o $R^4OR^4C(O)N(R^6)(R^7)$; cada R^4 es independientemente un enlace directo o metileno; cada R^5 es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo; y R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

En una modalidad, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula III:



, III

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

cada Q^1 es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, alcoxi, haloalquilo o hidroxialquilo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo; y

n es 0-3.

En una modalidad, en la presente se proporciona un

compuesto de la Fórmula III, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un enantiómero de un compuesto de la Fórmula III, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de un compuesto de la Fórmula III, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula III, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un solvato de un compuesto de la Fórmula III, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un hidrato de un compuesto de la Fórmula III, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un clatrato de un compuesto de la Fórmula III, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un co-cristal de un compuesto de la Fórmula III, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un

polimorfo de un compuesto de la Fórmula III, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula III o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

cada Q^1 es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

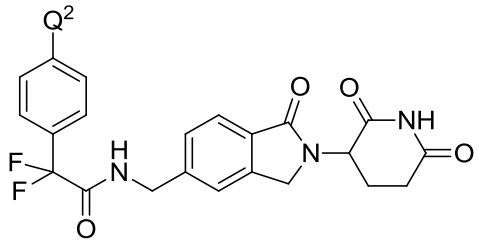
ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros; y

n es 0-3.

En una modalidad, los compuestos en la presente son de la Fórmula III, donde cada Q^1 es independientemente hidrógeno,

Br, Cl, F, metilo, isopropilo, t-butilo, isopropilo, ciclopropilo, $-CF_3$, OH, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-C(CH_3)_2F$, -OCH3, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2$-morfolinilo, piperidilo, morfolinilo, $-CH_2$-morfolinilo, $-O(CH_2)_2$-4,4-difluoro-1-piperidilo, o p-fluorofenilo.

En una modalidad, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula IV:



, IV

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

Q^2 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En una modalidad, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula IV, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un enantiómero de un compuesto de la Fórmula IV, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de un compuesto de la Fórmula IV, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula IV, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un solvato de un compuesto de la Fórmula IV, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un hidrato de un compuesto de la Fórmula IV, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un clatrato de un compuesto de la Fórmula IV, en donde los sustituyentes

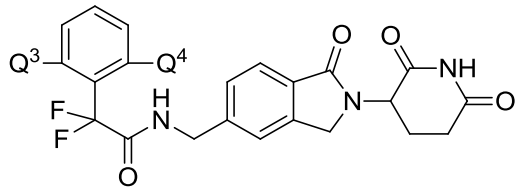
son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un co-cristal de un compuesto de la Fórmula IV, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula IV, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, los compuestos en la presente son de la Fórmula IV, donde Q^2 es hidrógeno, halo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido $-R^4OR^5$ o $-R^4N(R^6)(R^7)$; R^4 es independientemente un enlace directo o alquileno; R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En algunas modalidades, Q^2 es hidrógeno, Br, Cl, F, metilo, isopropilo, t-butilo, isopropilo, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-C(CH_3)_2F$, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, o p-fluorofenilo.

En una modalidad, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula V:



, V

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

Q^3 y Q^4 son cada uno independientemente hidrógeno,

alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, o alcoxialquilo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En una modalidad, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula V, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un enantiómero de un compuesto de la Fórmula V, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de un compuesto de la Fórmula V, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula V, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un solvato

de un compuesto de la Fórmula V, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un hidrato de un compuesto de la Fórmula V, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un clatrato de un compuesto de la Fórmula V, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un co-cristal de un compuesto de la Fórmula V, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

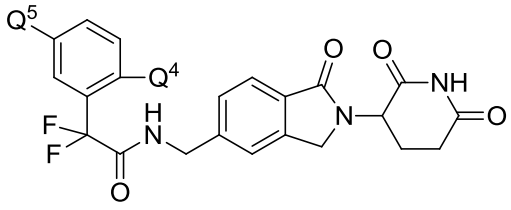
En una modalidad, en la presente se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula V, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, los compuestos en la presente son de la Fórmula V, donde Q^4 y Q^3 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alcoxialquilo, $-R^4OR^5$, o $-R^4N(R^6)(R^7)$; R^4 es un enlace directo o alquileno; y R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. En algunas de tales modalidades, Q^4 y Q^3 son cada uno independientemente hidrógeno, F, metilo, $-CF_3$, OH, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, o $-NHCH_3$.

En una modalidad, los compuestos en la presente son de la Fórmula V, donde Q^4 es hidrógeno, Q^3 es hidrógeno, halo, alquilo,

alcoxialquilo, $-R^4N(R^6)(R^7)$, o $-R^4OR^5$; R^4 es un enlace directo o alquileno; R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

En una modalidad, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula VI:



, VI

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

Q^4 y Q^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una modalidad, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula VI, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un enantiómero de un compuesto de la Fórmula VI, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de un compuesto de la Fórmula VI, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula VI, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un solvato de un compuesto de la Fórmula VI, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un hidrato de un compuesto de la Fórmula VI, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un clatrato de un compuesto de la Fórmula VI, en donde los sustituyentes

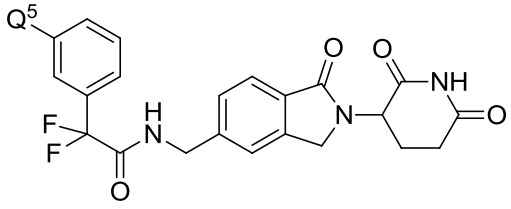
son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un co-cristal de un compuesto de la Fórmula VI, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula VI, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, los compuestos en la presente son de la Fórmula VI, donde Q^4 y Q^5 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alcoxialquilo, $-R^4N(R^6)(R^7)$, o $-R^4OR^5$; R^4 es un enlace directo o alquileno; R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un heterociclilo de 6 miembros. En algunas de tales modalidades, Q^4 y Q^5 son cada uno independientemente hidrógeno, F, Cl, OH, metilo, $-CF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2$-morfolinilo, piperidilo, morfolinilo, $-CH_2$-morfolinilo, o $-O(CH_2)_2$-4,4-difluoro-1-piperidilo.

En una modalidad, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula VII:



, VII

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

Q^5 es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 se seleccionan como sigue:

i) R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o

ii) R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos halo, alquilo o haloalquilo.

En una modalidad, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula VII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un enantiómero de un compuesto de la Fórmula VII, en donde los

sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de un compuesto de la Fórmula VII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula VII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un solvato de un compuesto de la Fórmula VII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un hidrato de un compuesto de la Fórmula VII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un clatrato de un compuesto de la Fórmula VII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

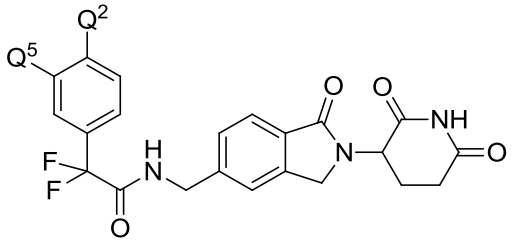
En una modalidad, en la presente se proporciona un co-cristal de un compuesto de la Fórmula VII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula VII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, los compuestos en la presente son de la Fórmula VII, donde Q^5 es hidrógeno, halo, alquilo, alcoxialquilo,

$-R^4N(R^6)(R^7)$ o $-R^4OR^5$; R^4 es un enlace directo o alquileno; y R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un heterociclilo de 6 miembros. En algunas de tales modalidades, Q^5 es hidrógeno, F, Cl, metilo, piperidilo, morfolinilo, $-CH_2$-morfolinilo, $-N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, o $-O(CH_2)_2$-4,4-difluoro-1-piperidilo.

En una modalidad, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula VIII:



, VIII

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

Q^2 y Q^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ o $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo; y

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno en el cual se sustituyen forman un heterociclilo de 6 miembros.

En una modalidad, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula VIII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un enantiómero de un compuesto de la Fórmula VIII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de un compuesto de la Fórmula VIII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula VIII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un solvato de un compuesto de la Fórmula VIII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un hidrato de un compuesto de la Fórmula VIII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un

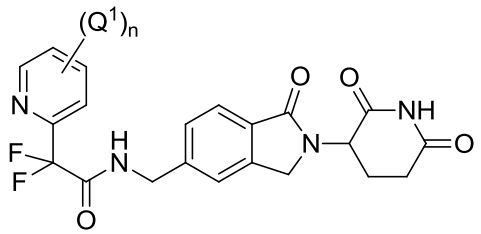
clatrato de un compuesto de la Fórmula VIII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un co-cristal de un compuesto de la Fórmula VIII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula VIII, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, los compuestos en la presente son de la Fórmula VIII, donde Q^2 y Q^5 son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo, alcoxialquilo, arilo opcionalmente sustituido o $-R^4OR^5$; R^4 es un enlace directo o alquileno; y R^5 es hidrógeno, alquilo o haloalquilo. En algunas de tales modalidades, Q^2 y Q^5 son cada uno independientemente hidrógeno, F, Br, Cl, metilo, isopropilo, t-butilo, $-C(CH_3)_2F$, p-fluorofenilo, ciclopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-OCF_3$, $-O(CH_2)_2$-4,4-difluoro-1-piperidilo, $-SCF_3$, morfolinilo, piperidilo, o CH_2-morfolinilo.

En una modalidad, en la presente se proporcionan compuestos de la Fórmula IX:



, IX

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde:

cada Q^1 es independientemente alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ o $R^4S(O)_tR^8$;

J es O o S;

cada R^4 es independientemente alquileno, alquenileno o un enlace directo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, oxo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, donde los grupos alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo en R^5 son cada uno de manera independiente opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos Q^1 seleccionados de alquilo, haloalquilo o halo;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^8 es alquilo, haloalquilo, o hidroxialquilo;

R^9 es alquilo o arilo;

J es O o S;

t es 1 o 2; y

n es 0-3.

En una modalidad, en la presente se proporciona un compuesto de la Fórmula IX, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un enantiómero de un compuesto de la Fórmula IX, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una mezcla de enantiómeros de un compuesto de la Fórmula IX, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula IX, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un solvato de un compuesto de la Fórmula IX, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un hidrato de un compuesto de la Fórmula IX, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un clatrato de un compuesto de la Fórmula IX, en donde los sustituyentes

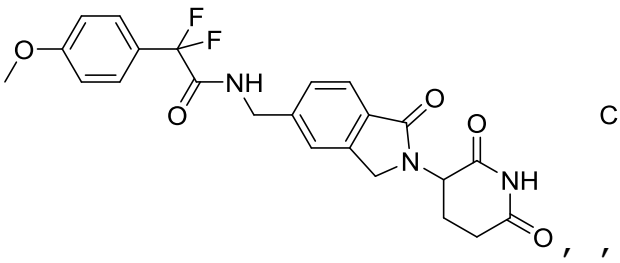
son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un co-cristal de un compuesto de la Fórmula IX, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

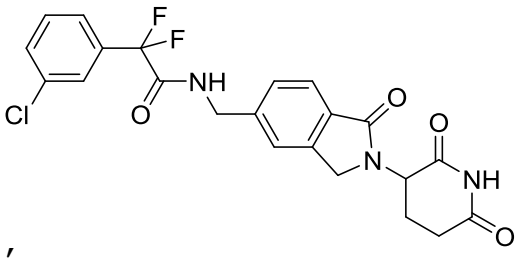
En una modalidad, en la presente se proporciona un polimorfo de un compuesto de la Fórmula IX, en donde los sustituyentes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, los compuestos en la presente son de la Fórmula IX, donde cada Q^1 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo. En algunas modalidades, cada Q^1 es independientemente fluoro, cloro, bromo, metilo, isopropilo, t-butilo, $-CF_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, o ciclopropilo.

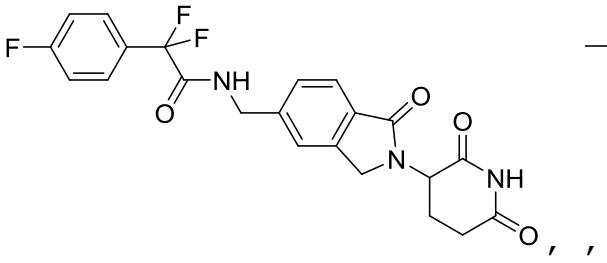
En una modalidad, el compuesto proporcionado en la presente se selecciona del grupo que consiste de:



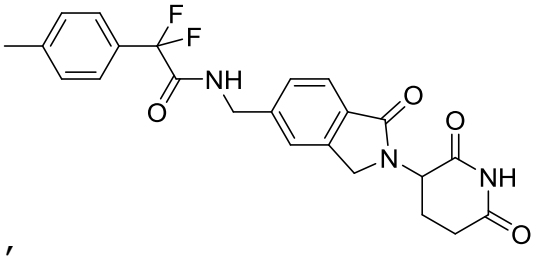
,



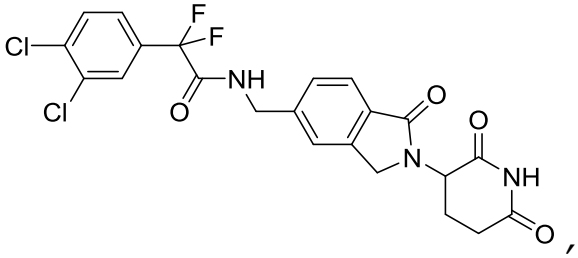
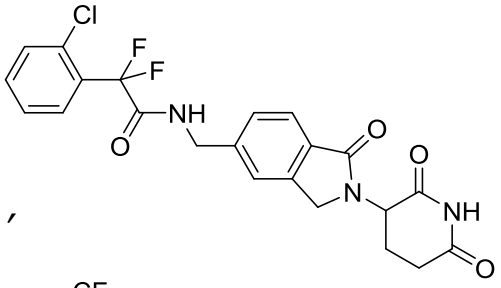
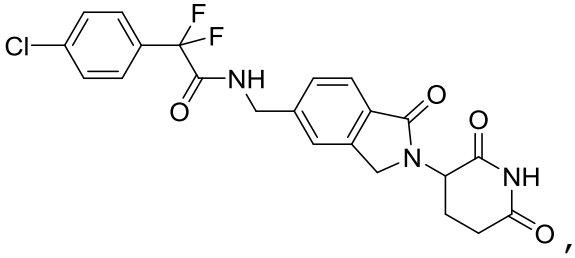
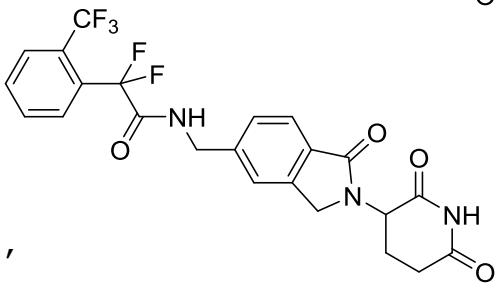
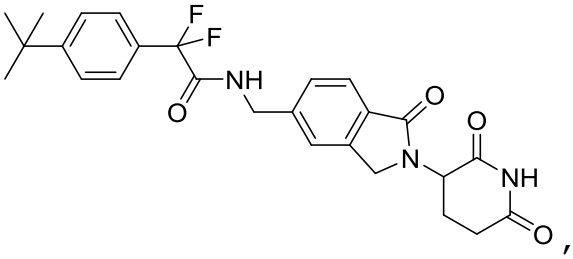
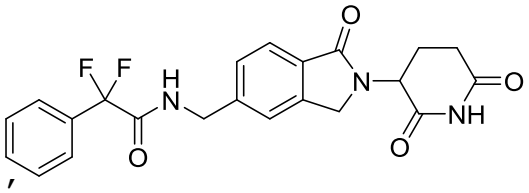
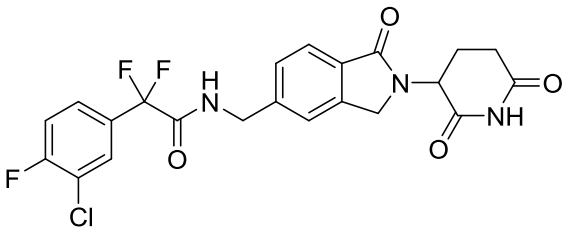
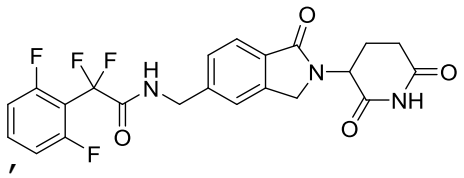
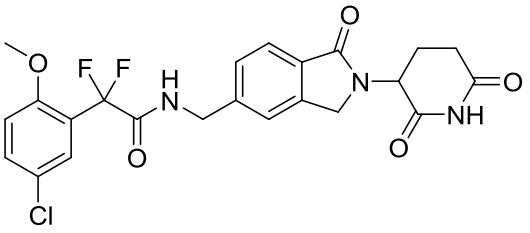
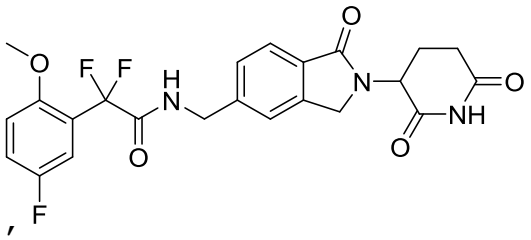
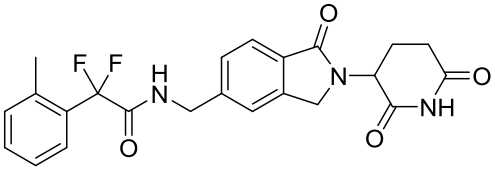
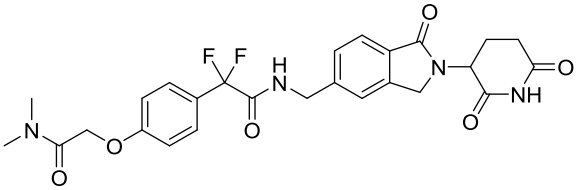
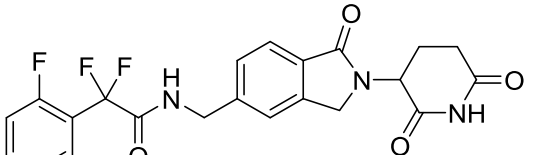
,

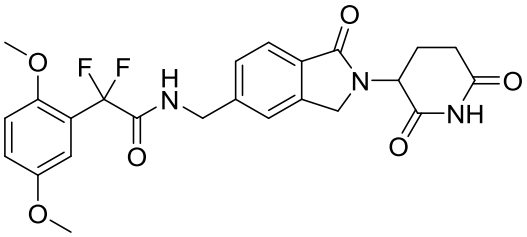
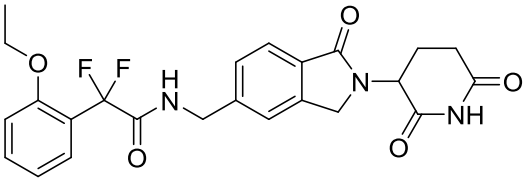
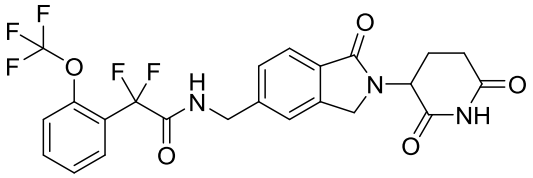
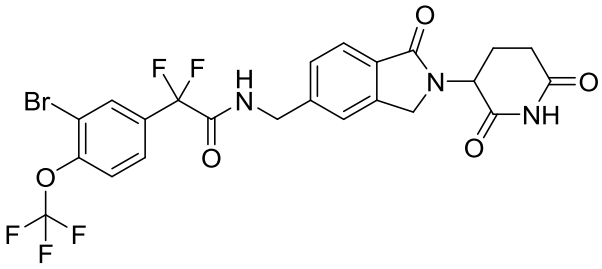
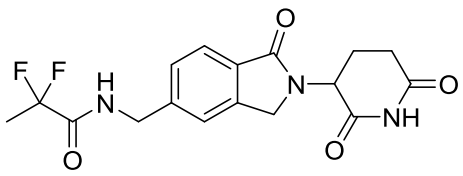
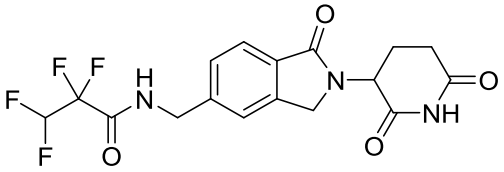
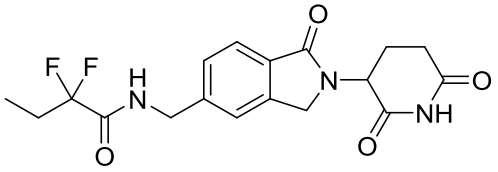
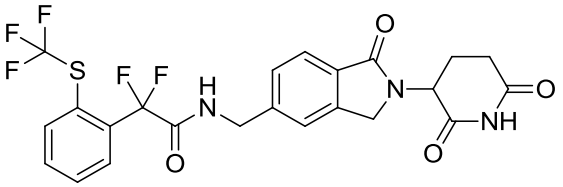
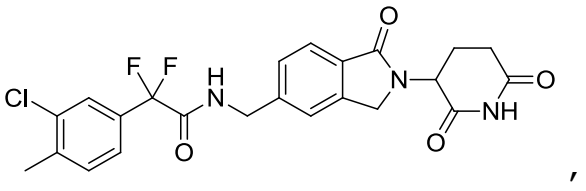
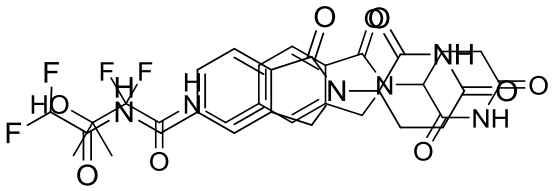


,



,

y

.

En una modalidad, el compuesto proporcionado en la presente es un compuesto de la Tabla 1.

En la presente también se proporciona análogos

isotópicamente enriquecidos de los compuestos proporcionados en la presente. El enriquecimiento isotópico (por ejemplo, deuteración) de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética ("PK"), farmacodinámica ("PD"), y perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Ver, por ejemplo, Lijinsky *et. al.*, *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky *et. al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold *et. al.*, *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon *et. al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello *et. al.*, *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately *et. al.*, *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).. Dispos, 15: 589 (1987); Zello et. al, Metabolism, 43: 487 (1994); Gately et. al., J. Nucl. Med, 27: 388 (1986);. Wade D, Chem. Biol. Interactuar. 117: 191 (1999).

Sin estar limitados por ninguna teoría en particular, el enriquecimiento iotópico de un fármaco se puede utilizar, por ejemplo, para (1) reducir o eliminar los metabolitos no deseados, (2) aumentar la vida media del fármaco original, (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (4) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si en su caso se forman, y/o (6) disminuir la producción de metabolitos nocivos en tejidos específicos y/o crear un fármaco más efectivo y/o un fármaco más seguro para la terapia de combinación, tanto

si la terapia de combinación es intencional o no.

El remplazo de un átomo por uno de sus isótopos a menudo resultará en un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como el Efecto de Isótopo Cinético ("KIE"). Por ejemplo, si un enlace C-H se rompe durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la energía de estado de transición más alta), la sustitución de un deuterio para este hidrógeno causará una disminución en la velocidad de reacción y el proceso se alentará. Este fenómeno es conocido como el Efecto de Isótopo Cinético de Deuterio ("DKIE"). (*Ver, por ejemplo,* Foster *et al.*, Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner *et al.*, Can. J. Phisiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999)).

La magnitud del DKIE se puede expresar como la relación entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C-H, y la misma reacción donde el deuterio se sustituye por hidrógeno. El DKIE puede variar desde aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) a números muy grandes, tal como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser de cincuenta, o más, veces más lenta cuando el deuterio es sustituido por hidrógeno. Sin estar limitados por una teoría en particular, los altos valores de DKIE pueden deberse en parte a un fenómeno conocido como efecto túnel, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. El efecto túnel se atribuye a la pequeña masa de un átomo de hidrógeno, y

se debe a que los estados de transición que implican un protón a veces pueden formarse en la ausencia de la energía de activación requerida. Debido a que el deuterio tiene más masa que el hidrógeno, estadísticamente tiene una probabilidad mucho menor de sufrir este fenómeno.

El tritio ("T") es un isótopo radiactivo de hidrógeno, utilizado en la investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofarmacéuticos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cerca de 3. Se produce naturalmente en el medio ambiente en concentraciones muy bajas, se encuentra más comúnmente como T_2O. El tritio decae lentamente (vida media = 12.3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar en la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal riesgo asociado a este isótopo, sin embargo, debe ser ingerido en grandes cantidades para representar un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, se debe consumir una menor cantidad de tritio antes de que alcance un nivel peligroso. La sustitución del tritio ("T") por hidrógeno resulta en todavía un enlace más fuerte que el deuterio y produce efectos isotópicos numéricamente más grandes.

De manera similar, la sustitución de isótopos por otros elementos, incluyendo, pero no limitado a, ^{13}C o ^{14}C por carbono, ^{33}S, ^{34}S, o ^{36}S por azufre, ^{15}N por nitrógeno, y ^{17}O o ^{18}O por oxígeno,

proporcionará un efecto isotópico cinético similar.

El cuerpo de animales expresa una variedad de enzimas para el propósito de eliminar las sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, de su sistema de circulación. Los ejemplos de tales enzimas incluyen las enzimas del citocromo P450 ("CIP"), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidasas, para reaccionar con y convertir estas sustancias extrañas a intermediarios más polares o metabolitos para la excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de compuestos farmacéuticos implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) o ya sea un enlace pi carbono-oxígeno (C-O) o carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener sustancialmente diferente farmacocinética, farmacodinámica, y perfiles de toxicidad aguda y de largo plazo con respecto a los compuestos originales. Para muchos fármacos, tales oxidaciones son rápidas. Como resultado, estos fármacos a menudo requieren la administración de múltiples o altas dosis diarias.

El enriquecimiento isotópico en ciertas posiciones de un compuesto proporcionado en la presente puede producir una KIE detectable que afecta a la farmacocinética, farmacológica y/o perfiles toxicológicos de un compuesto proporcionado en la presente en comparación con un compuesto similar que tiene una composición isotópica natural. En una modalidad, el enriquecimiento de deuterio

se realiza en el sitio de escisión del enlace C-H durante el metabolismo.

C. Métodos de Tratamiento y Prevención

En una modalidad, en la presente se proporciona un método para tratar y prevenir el cáncer, el cual comprende administrar a un paciente un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo,* the compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, en la presente se proporciona un método para manejar el cáncer, el cual comprende administrar a un paciente un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable.

En la presente también se proporcionan métodos para tratar pacientes que se han tratado previamente para el cáncer, pero que no responden a las terapias estándar, así como aquellos que no han sido previamente tratados. La invención también abarca métodos para tratar pacientes, independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. La invención abarca además métodos para

tratar pacientes que han sido sometidos a cirugía en un intento de tratar la enfermedad o afección en cuestión, así como los que no la tienen. Dado que los pacientes con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y varían los resultados clínicos, el tratamiento dado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El médico experto será capaz de determinar fácilmente sin excesiva experimentación agentes específicos secundarios, tipos de cirugía y tipos de terapia estándar no basada en fármacos que se pueden utilizar efectivamente para tratar un paciente individual con cáncer.

Como se utiliza en la presente, el término "cáncer" incluye, pero no se limita a, tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea. El término "cáncer" se refiere a la enfermedad de los tejidos de la piel, órganos, sangre y vasos, incluyendo, pero no limitado a, cánceres de la vejiga, hueso, sangre, cerebro, mama, cuello de útero, pecho, colon, endrometrium, esófago, ojos, cabeza, riñón, hígado, ganglios linfáticos, pulmón, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, estómago, testículos, garganta y útero. Los cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis de cerebro múltiple, múltiples formas de glioblastoma, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente,

astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma de recto, Cáncer colorrectal C y D de Dukes, carcinoma colorrectal resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariotipo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejidos blandos con alto riesgo de resección, carcinoma hepatocelular no rescecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma quemante, mieloma indolente, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de fase IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma de tiroides papilar, carcinoma tiroideo folicular, carcinoma tiroideo medular, y leiomioma

En ciertas modalidades, el cáncer es un tumor sólido. En ciertas modalidades, el tumor sólido es metastásico. En ciertas

modalidades, el tumor sólido es resistente a fármacos. En ciertas modalidades, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, o glioblastoma.

En ciertas modalidades, el cáncer es un tumor de transmisión sanguínea. En ciertas modalidades, el tumor de transmisión sanguínea es metastásico. En ciertas modalidades, el tumor de transmisión sanguínea es resistente a fármacos. En ciertas modalidades, el cáncer es leucemia.

En una modalidad, los métodos proporcionados en la presente abarcan el tratamiento, prevención o manejo de diversos tipos de leucemias tales como la

leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), y leucemia mieloblástica aguda (AML) administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente abarcan el tratamiento, prevención o manejo del la leucemia aguda en un sujeto. En algunas modalidades, la leucemia aguda es leucemia mieloide aguda (AML), que incluye, pero no se limita a, AML no diferenciada (M0), leucemia mieloblástica (M1), leucemia mieloblástica (M2), leucemia promielocítica (M3 o

variante de M3 [M3V]), leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6), y leucemia megacarioblástica (M7). En una modalidad, la leucemia mieloide aguda es AML no diferenciada (M0). En una modalidad, la leucemia mieloide aguda es leucemia mieloblástica (M1). En una modalidad, la leucemia mieloide aguda es leucemia mieloblástica (M2). En una modalidad, la leucemia mieloide aguda es leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]). En una modalidad, la leucemia mieloide aguda es leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]). En una modalidad, la leucemia mieloide aguda es leucemia monocítica (M5). En una modalidad, la leucemia mieloide aguda es eritroleucemia (M6). En una modalidad, la leucemia mieloide aguda es leucemia megacarioblástica (M7). Por lo tanto, los métodos para tratar, prevenir o manejar la leucemia mieloide aguda en un sujeto comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable efectivo para tratar, prevenir o manejar la leucemia mieloide aguda solo o en combinación. En algunas modalidades, los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal,

clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con un segundo agente activo en cantidades efectivas para tratar, prevenir o manejar la leucemia mieloide aguda.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente abarcan el tratamiento, prevención o manejo de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en un sujeto. En algunas modalidades, la leucemia linfocítica aguda incluye la leucemia que se origina en las células blásticas de la médula ósea (células B), timo (células T), y ganglios linfáticos. La leucemia linfocítica aguda se puede categorizar de acuerdo con el Esquema de Clasificación Morfológica Franco-Americano-Británico (FAB) como L1 – linfoblastos de apariencia madura (células T o pre-células B), L2 – linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de diversas formas) (células T o pre-células B), y L3 - linfoblastos (células B, células de Burkitt). En una modalidad, la leucemia linfocítica aguda se origina en las células blásticas de la médula ósea (células B). En una modalidad, la leucemia linfocítica aguda se origina en el timo (células T). En una modalidad, la leucemia linfocítica aguda se origina en los ganglios linfáticos. En una modalidad, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L1 caracterizada por linfoblastos de apariencia madura (células T o pre-células B). En una modalidad, la leucemia linfocítica aguda es de tipo L2 caracterizada por linfoblastos inmaduros y pleomórficos (de diversas formas) (células T o pre-células B). En una modalidad, la leucemia

linfocítica aguda es de tipo L3 caracterizada por linfoblastos (células B; células de Burkitt). En ciertas modalidades, la leucemia linfocítica aguda es leucemia de células T. En una modalidad, la leucemia de células T es leucemia de células T periféricas. En otra modalidad, la leucemia de células T es leucemia linfoblástica de células T. En otra modalidad, la leucemia de células T es la leucemia cutánea de células T. En otra modalidad, la leucemia de células T es leucemia de células T adultas. Por lo tanto, los métodos para tratar, prevenir o manejar la leucemia linfocítica aguda en un sujeto comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable efectivo para tratar, prevenir o manejar la leucemia linfocítica aguda solo o en combinación con un segundo agente activo. En algunas modalidades, los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con un segundo agente activo en cantidades efectivas para tratar, prevenir o manejar la leucemia linfocítica aguda.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente abarcan el tratamiento, prevención o manejo de la

leucemia mielógena crónica (CML) en un sujeto. Los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable efectivo para tratar, prevenir o manejar la leucemia mielógena crónica. En algunas modalidades, los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con un segundo agente activo en cantidades efectivas para tratar, prevenir o manejar la leucemia mielógena crónica.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente abarcan el tratamiento, prevención o manejo de laleucemia linfocítica crónica (CLL) en un sujeto. Los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad de un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable efectivo para tratar, prevenir o manejar la leucemia linfocítica crónica. En algunas modalidades, los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una

sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con un segundo agente activo en cantidades efectivas para tratar, prevenir o manejar la leucemia linfocítica crónica.

En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para tratar, prevenir y/o manejar la enfermedad en pacientes con función renal alterada. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un método para tratar, prevenir y/o manejar el cáncer en pacientes con función renal alterada. En ciertas modalidades, en la presente se proporciona métodos para proporcionar ajustes de dosis necesarios para pacientes con función renal alterada debido a, pero no limitado a, la enfermedad, envejecimiento, u otros factores del paciente.

En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para tratar, prevenir y/o manejar el linfoma, incluyendo linfoma no Hodgkin. En algunas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para el tratamiento o manejo del linfoma no Hodgkin (NHL), incluyendo pero no limitado a, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), utilizando factores de pronóstico.

En ciertas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para tratar, prevenir y/o manejar el mieloma múltiple, incluyendo mieloma múltiple recidivante/refractario en pacientes con función renal alterada o un síntoma de la misma, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto

de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, tautómero farmacéuticamente aceptable o mezclas racémicas de los mismos a un paciente con mieloma múltiple recidivante/refractario con función renal alterada.

En ciertas modalidades, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva del compuesto es desde aproximadamente 0.005 a aproximadamente 1,000 mg por día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 500 mg por día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 250 mg por día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg por día, desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg por día, desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg por día, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg por día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg por día, desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg por día, desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 50 mg por día, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg por día, desde aproximadamente 0.02 a aproximadamente 25 mg por día, desde aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mg por día, desde aproximadamente 0.05 a aproximadamente 5 mg por día, desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 mg por día, o desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 mg por día.

En ciertas modalidades, la cantidad terapéutica o

profilácticamente efectiva es aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, o aproximadamente 150 mg por día. En algunas de tales modalidades, la cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva is aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6 o aproximadamente 7 mg por día.

En una modalidad, el rango de dosis diaria recomendada del compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, para las condiciones descritas en la presente está dentro del rango desde aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 50 mg por día, preferiblemente dado como una dosis única una vez al día, o en dosis divididas a lo largo de un día. En algunas modalidades, la dosis varía desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por día. En otras modalidades, la dosis varía desde aproximadamente

0.5 a aproximadamente 5 mg por día. Las dosis específicas por día incluyen 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mg por día.

En una modalidad específica, la dosis inicial recomendada puede ser 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 o 50 mg por día. En otra modalidad, la dosis inicial recomendada puede ser 0.5, 1, 2, 3, 4, o 5 mg por día. La dosis puede aumentarse a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 mg/día. En una modalidad específica, el compuesto se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 25 mg/día a pacientes con leucemia, incluyendo AML. En una modalidad particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 10 mg/día a pacientes con leucemia, incluyendo AML. En una modalidad particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 5 mg/día a pacientes con leucemia, incluyendo AML. En una modalidad particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 4 mg/día a pacientes con leucemia, incluyendo AML. En una modalidad particular, el compuesto se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 3 mg/día a pacientes con leucemia, incluyendo AML.

En ciertas modalidades, la cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva es desde aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a

aproximadamente 50 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 25 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 9 mg/kg/día, 0.01 a aproximadamente 8 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 7 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 6 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 4 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 3 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2 mg/kg/día, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1 mg/kg/día, o desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.05 mg/kg/día.

La dosis administrada también se puede expresar en unidades distintas de mg/kg/día. Por ejemplo, las dosis para la administración parenteral se pueden ser expresar como mg/m^2/día. Un experto en la técnica fácilmente sabría cómo convertir las dosis de mg/kg/día a mg/m^2/día para dar ya sea con la altura o peso de un sujeto o ambos (*ver*, www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg/día para un ser humano de 65 kg es aproximadamente igual a 38 mg/m^2/día.

En ciertas modalidades, la cantidad del compuesto administrado que es suficiente para proporcionar una concentración en plasma del compuesto en estado estable, varía desde aproximadamente 0.001 a aproximadamente 500 µM,

aproximadamente 0.002 a aproximadamente 200 µM, aproximadamente 0.005 a aproximadamente 100 µM, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 µM, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 µM, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 25 µM, desde aproximadamente 0.05 a aproximadamente 20 µM, desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 µM, desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 µM, o desde aproximadamente 1 a aproximadamente 20 µM.

En otras modalidades, la cantidad del compuesto administrado que es suficiente para proporcionar una concentración en plasma del compuesto en estado estable, varía desde aproximadamente 5 a aproximadamente 100 nM, aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nM, aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nM, aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nM o desde aproximadamente 50 a aproximadamente 100 nM.

Como se utiliza en la presente, el término "concentración en plasma en estado estable" es la concentración alcanzada después de un período de administración de un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable. Una vez que se alcanza el estado estable, hay picos menores y valles en la curva que depende del

tiempo de la concentración en plasma del compuesto.

En ciertas modalidades, la cantidad del compuesto administrado que es suficiente para proporcionar una concentración en plasma máxima (concentración de pico) del compuesto, varía desde aproximadamente 0.001 a aproximadamente 500 µM, aproximadamente 0.002 a aproximadamente 200 µM, aproximadamente 0.005 a aproximadamente 100 µM, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 µM, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 µM, aproximadamente 0.02 a aproximadamente 25 µM, desde aproximadamente 0.05 a aproximadamente 20 µM, desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 µM, desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 20 µM, o desde aproximadamente 1 a aproximadamente 20 µM.

En ciertas modalidades, la cantidad del compuesto administrado que es suficiente para proporcionar una concentración en plasma mínima (concentración de valle) del compuesto, varía desde aproximadamente 0.001 a aproximadamente 500 µM, aproximadamente 0.002 a aproximadamente 200 µM, aproximadamente 0.005 a aproximadamente 100 µM, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 µM, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 µM, aproximadamente 0.01 a aproximadamente 25 µM, desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 µM, desde aproximadamente 0.02 a aproximadamente 20 µM, desde aproximadamente 0.02 a

aproximadamente 20 µM, o desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 µM.

En ciertas modalidades, la cantidad del compuesto administrado que es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (AUC) del compuesto, varía desde aproximadamente 100 a aproximadamente 100,000 ng*hr/mL, desde aproximadamente 1,000 a aproximadamente 50,000 ng*hr/mL, desde aproximadamente 5,000 a aproximadamente 25,000 ng*hr/mL, o desde aproximadamente 5,000 a aproximadamente 10,000 ng*hr/mL.

En ciertas modalidades, el paciente a tratar con uno de los métodos proporcionados en la presente no se ha tratado con la terapia anti-cáncer antes de la administración del compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, el paciente a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en la presente se ha tratado con la terapia anti-cáncer antes de la administración del compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, el paciente a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en la presente ha desarrollado resistencia a fármacos para la terapia anti-cáncer.

Los métodos proporcionados en la presente abarcan el

tratamiento de un paciente independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad.

Dependiendo de la enfermedad a tratar y la condición del sujeto, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar por rutas de administración oral, parenteral (*por ejemplo*, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (*por ejemplo*, transdérmica o local). El compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se pueden formular, solos o juntos, en la unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada ruta de administración.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra oralmente. En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una

mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra parenteralmente. En aún otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra intravenosamente.

El compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede suministrar como una dosis única tal como, *por ejemplo*, una inyección de bolo única, o tabletas o píldoras orales; o con el tiempo, tal como, *por ejemplo*, infusión continua con el tiempo o dosis de bolo divididas con el tiempo. El compuesto se puede administrar repetidamente si es necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimenta una regresión o enfermedad estable, o hasta que el paciente experimenta una progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Por ejemplo, enfermedad estable de tumores sólidos en general significa que el diámetro perpendicular de las lesiones medibles no ha aumentado en un 25% o más desde la última medición. Directrices de Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000). La enfermedad estable o falta de la misma se determina por métodos

conocidos en la técnica, tales como la evaluación de los síntomas del paciente, examen físico, visualización del tumor que ha sido fotografiado utilizando escáneo de rayos X, CAT, PET, o MRI y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

El compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar una vez al día (QD), o dividida en múltiples dosis diarias, tales como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), y cuatro veces al día (QID). Además, la administración puede ser continua (es decir, diariamente durante días consecutivos o todos los días), intermitente, por ejemplo, en ciclos (*es decir*, incluyendo días, semanas o meses de reposo sin fármacos). Como se utiliza en la presente, el término "diariamente" se pretende que signifique que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto de la Fórmula I, se administre una vez o más de una vez cada día, por ejemplo, durante un período de tiempo. El término "continuo" se pretende que signifique que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto de la Fórmula I, se administre diariamente durante un período ininterrumpido de al menos 10 días a 52 semanas. El término "intermitente" o "intermitentemente" como se utiliza en la presente se pretende que signifique detener e iniciar en cualquiera de los intervalos regular o irregular. Por ejemplo, la administración intermitente

del compuesto de la Fórmula I es la administración de uno a seis días por semana, la administración en ciclos (por ejemplo, la administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, luego un periodo de reposo sin administración de hasta una semana), o la administración en días alternos. El termino "ciclos" como se utiliza en la presente pretende significar que un compuesto terapéutico, tal como el compuesto de la Fórmula I, se administra diariamente o de forma continua, pero con un período de reposo. En algunas de tales modalidades, la administración es una vez al día durante dos a seis días, luego de un período de reposo sin administración durante cinco a siete días.

En algunas modalidades, la frecuencia de administración está en el rango de aproximadamente una dosis diaria a aproximadamente una dosis mensual. En ciertas modalidades, la administración es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra una vez al día. En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo

del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra dos veces al día. En aún otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra tres veces al día. En aún otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra cuatro veces al día.

En ciertas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra una vez al día desde un día a seis meses, desde una semana a tres meses, desde una semana a cuatro semanas, desde una semana a tres semanas, o desde una semana a dos semanas. En ciertas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra una vez al día durante 4 días. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de

enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra una vez al día durante 5 días. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra una vez al día durante 6 días. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra una vez al día durante una semana. En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra una vez al día durante dos semanas. En aún otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra una vez al día durante tres semanas. En aún otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra una vez al día durante cuatro semanas.

C-1. Terapia de Combinación con Un Segundo Agente Activo

El compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, también se puede combinar o utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o prevención del cáncer descrito en la presente.

En una modalidad, en la presente se proporciona un método para tratar, prevenir o manejar el cáncer, el cual comprende administrar a un paciente un compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable; en combinación con uno o más segundos agentes activos, y opcionalmente en combinación con radioterapia, transfusiones de sangre, o cirugía. Los ejemplos de segundos agentes activos se describen en la presente (*ver, por ejemplo*, sección 5.4).

Como se utiliza en la presente, el término "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (*por ejemplo*, uno o más agentes terapéuticos y/o profilácticos). Sin embargo, el uso del término "en combinación" no restringe el orden en el que las terapias (*por ejemplo*, agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un paciente con una enfermedad o trastorno. Una primera terapia (*por ejemplo*, un agente profiláctico

o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable) se pueden administrar antes (*por ejemplo*, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con, o posteriormente a (*por ejemplo*, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (*por ejemplo*, un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. La terapia triple también se contempla en la presente.

La administración del compuesto de la Fórmula I y uno o más segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir simultánea o secuencialmente por las mismas o diferentes rutas de administración. La idoneidad de una ruta de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí mismo (por ejemplo, si se puede administrar oralmente sin descomponerse antes de entrar en la corriente sanguínea) y el cáncer a tratar.

La ruta de administración del compuesto de la Fórmula I es independiente de la ruta de administración de una segunda terapia. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I se administra oralmente. En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I se administra intravenosamente. Por lo tanto, de acuerdo con estas modalidades, el compuesto de la Fórmula I se administra oralmente o intravenosamente, y la segunda terapia se puede administrar de manera oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, vía inhalación, vaginal, intraocular, vía suministro local por catéter o stent, subcutánea, intraadiposal, intraarticular, intratecal, o en una forma de dosificación de liberación lenta. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I y una segunda terapia se administran por el mismo modo de administración, oralmente o por IV. En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I se administra por un modo de administración, *por ejemplo*, por IV, mientras que el segundo agente (un agente anti-cáncer) se administra por otro modo de administración, *por ejemplo*, oralmente.

En una modalidad, el segundo agente activo se administra intravenosao subcutáneamente y una vez o dos veces al día en una cantidad desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o desde

aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de enfermedad que es tratada o manejada, la gravedad y fase de la enfermedad, y la cantidad del compuesto de la Fórmula I proporcionado en la presente y cualquiera de los agentes activos adicionales opcionales concurrentemente administrados al paciente.

Uno o más segundos ingredientes o agentes activos se pueden utilizar junto con el compuesto de la Fórmula I en los métodos y composiciones proporcionados en la presente. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (*por ejemplo*, proteínas) o moléculas pequeñas (*por ejemplo*, moléculas inorgánicas, organometálicas, u orgánicas sintéticas).

Los ejemplos de agentes activos de molécula grande incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citocinas, y anticuerpos monoclonales y policlonales, en particular, anticuerpos terapéuticos a antígenos de cáncer. Los agentes activos de moléculas grandes típicos son moléculas biológicas, tales como las proteínas recombinantes de origen natural o sintéticas. Las proteínas que son especialmente útiles en los métodos y composiciones proporcionados en la presente incluyen proteínas que estimulan la supervivencia y/o proliferación de células precursoras hematopoyéticas y células poyéticas inmunológicamente activas *in vitro* o *in vivo*. Otras

proteínas útiles estimulan la división y diferenciación de progenitores eritroides comprometidos en células *in vitro* o *in vivo*. Las proteínas particulares incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") e IL-2 de viruela del canario), IL-10, IL-12, e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferon alfa-n3, interferón beta-I a, e interferón gamma-I b; GM-CF y GM-CSF; y EPO.

En ciertas modalidades, GM-CSF, G-CSF, SCF o EPO se administra subcutáneamente durante aproximadamente cinco días en un ciclo de cuatro o seis semanas en una cantidad que varía desde aproximadamente 1 a aproximadamente 750 mg/m^2/día, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 500 mg/m^2/día, desde aproximadamente 50 a aproximadamente 250 mg/m^2/día, o desde aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m^2/día. En ciertas modalidades, el GM-CSF se puede administrar en una cantidad desde aproximadamente 60 a aproximadamente 500 mcg/m^2 intravenously over 2 hours o desde aproximadamente 5 a aproximadamente 12 mcg/m^2/día subcutáneamente. En ciertas modalidades, el G-CSF se puede administrar subcutáneamente en una cantidad de aproximadamente 1 mcg/kg/día inicialmente y se puede ajustar dependiendo de la elevación de los recuentos de granulocitos totales. La dosis de mantenimiento del G-CSF se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 300 (en pacientes más pequeños)

o 480 mcg subcutáneamente. En ciertas modalidades, el EPO se puede administrar subcutáneamente en una cantidad de 10,000 Unidades 3 veces por semana.

Las proteínas particulares que se pueden utilizar en los métodos y composiciones incluyen, pero no se limitan a: filgrastim, que se vende en los Estados Unidos bajo el nombre comercial Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA); sargramostim, que se vende en los Estados Unidos bajo el nombre comercial Leukine® (Immunex, Seattle, WA); y EPO recombinante, que se vende en los Estados Unidos bajo el nombre comercial Epogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

Las formas recombinantes y mutadas del GM-CSF se pueden preparar como se describe en las patentes de Estados Unidos nos. 5,391,485; 5,393,870; y 5,229,496; todas las cuales se incorporan en la presente como referencia. Las formas recombinantes y mutadas del G-CSF se pueden preparar como se describe en las patentes de Estados Unidos nos. 4,810,643; 4,999,291; 5,528,823; y 5,580,755; las totalidades de las cuales se incorporan en la presente como referencia.

También proporcionadas para uso en combinación con un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable están las proteínas nativas, de origen natural, y recombinantes.

Adicionalmente se abarcan mutantes y derivados (*por ejemplo*, formas modificadas) de proteínas de origen natural que exhiben, *in vivo*, al menos algo de la actividad farmacológica de las proteínas sobre las cuales se basan. Los ejemplos de mutantes incluyen, pero no se limitan a, proteínas que tienen uno o más residuos de aminoácidos que difieren de los residuos correspondientes en las formas de origen natural de las proteínas. También abarcadas por el término "mutantes" están las proteínas que carecen de porciones de carbohidrato normalmente presentes en sus formas de origen natural (*por ejemplo*, formas no glicosiladas). Los ejemplos de derivados incluyen, pero no se limitan a, derivados pegilados y proteínas de fusión, tales como proteínas formadas por la fusión de IgG1 o IgG3 a la proteína o porción activa de la proteína de interés. *Ver, por ejemplo*, Penichet, M.L. and Morrison, *J. Immunol. Metods* 248:91-101 (2001).

Los anticuerpos que se pueden utilizar en combinación con un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable incluyen anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos de anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin®), rituximab (Rituxan®), bevacizumab (Avastin™), pertuzumab (Omnitarg™), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®), y G250. Los compuestos proporcionados en la presente

o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable también se pueden combinar con, o utilizar en combinación con, anticuerpos anti-TNF-α, y/o anticuerpos anti-EGFR, tales como, por ejemplo, Erbitux® o panitumumab.

Los agentes activos de molécula grande se pueden administrar en la forma de vacunas anti-cáncer. Por ejemplo, las vacunas que secretan, o causan la secreción de, citocinas tales como IL-2, G-CSF, y GM-CSF se pueden utilizar en los métodos y composiciones farmacéuticas proporcionados. *Ver, por ejemplo*, Emens, L.A., *et al.*, *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001).

Los segundos agentes activos que son moléculas pequeñas también se pueden utilizar para aliviar los efectos adversos asociados con la administración de un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, al igual que algunas moléculas grandes, se cree que muchas son capaces de proporcionar un efecto sinérgico cuando se administran con (*por ejemplo*, antes, después o simultáneamente) un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable. Los

ejemplos de segundos agentes activos de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-cáncer, antibióticos, agentes inmunosupresores y esteroides.

En ciertas modalidades, el segundo agente es un inhibidor de HSP, un inhibidor de proteasoma, una inhibitior de FLT3 o un inhibidor de cinasa TOR.

Los ejemplos de agentes anti-cáncer para ser utilizados dentro de los métodos o composiciones descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib (inhibitor de COX-2); clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; clofarabina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; Ara-C; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxifeno;

citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarrabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprólido; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; omacetaxina; omaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano;

porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; sorafenib; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotero; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tioamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreótido; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorrelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorrubicina.

Otros fármacos anti-cáncer que se incluirán dentro de los métodos o composiciones incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrrubicina;

amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética anti-dorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínicoinic; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorlns; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A;

ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de Ara-C; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorrubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirrubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarrabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarrabina; clorhidrato de fluorodaunorrunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (por ejemplo, Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento-1 tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol;

isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprólido+estrógeno+progesterona; leuprorrelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxorribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; milimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de pared celular de micobacteria; mopidamol; agente anti-cáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; oblimersen

(Genasense®); O^6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapriston; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citocinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en la proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxietileno piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de proteína transferasa ras farnesil; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol;

saintopina; SarCNU; Sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señal; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; esponjistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; tamoxifeno metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfm; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricirribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorrelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino;

zilascorb; y zinostatina estimalámero.

Los segundos agentes activos específicos particularmente útiles en los métodos o composiciones incluyen, pero no se limitan a, rituximab, oblimersen (Genasense®), Remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, Gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotero, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, Xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarrabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, Ara-C, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorrelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindaco, y etopósido.

En ciertas modalidades de los métodos proporcionados en la presente, el uso de un segundo agente activo en combinación con un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable se puede modificar o retrasar durante o poco después de la administración de un compuesto proporcionado

en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable como se considere apropiado por el practicante experto en la técnica. En ciertas modalidades, los sujetos que son administrados con un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable solo o en combinación con otras terapias pueden recibir atención de apoyo incluyendo antieméticos, factores de crecimiento mieloides, y transfusiones de plaquetas, cuando sea apropiado. En algunas modalidades, los sujetos que son administrados con un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable pueden ser administrados con un factor de crecimiento tal como un segundo agente activo de acuerdo con el juicio del médico experto en la técnica. En algunas modalidades, se proporciona la administración de un compuesto proporcionado en la presente o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con eritropoyetina o darbepoyetina (Aranesp).

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en

la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra con gemcitabina y cisplatino a los pacientes con cáncer de vejiga de células transicionales localmente avanzado o metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con un segundo ingrediente activo como sigue: temozolomida a pacientes pediátricos con tumores cerebrales recidivantes o progresivos o neuroblastoma recurrente; celecoxib, etopósido y ciclofosfamida para cáncer del SNC recidivante o progresivo; temodar a pacientes con meningioma recurrente o progresivo, meningioma maligno, hemangiopericitoma, múltiples metástasis cerebrales, tumores cerebrales recidivantes, o múltiples formas de glioblastoma recién diagnosticado; irinotecán a pacientes con glioblastoma recurrente; carboplatino a pacientes pediátricos con glioma del tronco encefálico; procarbazina a pacientes pediátricos con gliomas malignos progresivos; ciclofosfamida a pacientes con tumores cerebrales malignos de mal pronóstico, múltiples formas de glioblastoma de diagnóstico reciente o recurrente; Gliadel®

para los gliomas malignos recurrentes de alto grado; temozolomida y tamoxifeno para astrocitoma anaplásico; o topotecán para gliomas, glioblastoma, astrocitoma anaplásico u oligodendroglioma anaplásico.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra con metotrexato, ciclofosfamida, taxano, abraxano, lapatinib, herceptina, inhibidores de aromatasa, moduladores selectivos de estrógenos, antagonistas del receptor de estrógenos, y/o PLX3397 (Plexxikon) a pacientes con cáncer de mama metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra con temozolomida a pacientes con tumores neuroendocrinos.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra con gemcitabina a

pacientes con cáncer de cuello o cabeza recurrente o metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra con gemcitabina a pacientes con cáncer pancreático.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con cáncer de colon en combinación con ARISA®, avastatina, taxol y/o taxotero.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra con capecitabina y/o PLX4032 (Plexxikon) a pacientes con cáncer colorrectal refractario o a pacientes que no reciben terapia de primera línea o que tienen bajo rendimiento en el adenocarcinoma de recto o colon.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal,

solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con fluorouracilo, leucovorina, e irinotecán a pacientes con cáncer colorrectal de Dukes C & D o a pacientes que se han tratado previamente para el cáncer colorrectal metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con cáncer colorrectal refractario en combinación con capecitabina, xeloda, y/o CPT-11.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra con capecitabina e irinotecán a pacientes con cáncer colorrectal refractario o a pacientes con carcinoma colorrectal no resecable o metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra solo o en combinación

con interferón alfa o capecitabina a pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable o metastásico; o con cisplatino y tiotepa a pacientes con cáncer de hígado primario o metastásico.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con interferón alfa pegilado a pacientes con sarcoma de Kaposi.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con fludarrabina, carboplatino, y/o topotecán a pacientes con leucemia mieloide aguda refractaria o recidivante o de alto riesgo.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con daunorrubicina liposomal, topotecán y/o citarrabina a pacientes con leucemia mieloblástica aguda cariotipo desfavorable.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en

la presente, *por ejem*plo, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con gemcitabina, abraxano, erlotinib, geftinib, y/o irinotecán a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con carboplatino e irinotecán a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra con doxetaxol a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que se han tratado previamente con carbo/VP 16 y radioterapia.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo

farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con carboplatino y/o taxotero, o en combinación con carboplatino, pacilitaxel y/o radioterapia torácica a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con taxotero a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de fase IIIB o IV.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con oblimersen (Genasense®) a pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con ABT-737 (Abbott Laboratories) y/o obatoclax (GX15-070) a pacientes

con linfoma y otros cánceres de la sangre.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra solo o en combinación con un segundo ingrediente activo tal como vinblastina o fludarrabina a pacientes con diversos tipos de linfoma, incluyendo, pero no limitado a, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B grandes o linfoma folicular de bajo grado recidivante o refractario.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con taxotero, IL-2, IFN, GM-CSF, PLX4032 (Plexxikon) y/o dacarbazina a pacientes con diversos tipos o fases de melanoma.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra solo o en combinación

con vinorrelbina a pacientes con mesotelioma maligno, o cáncer de pulmón de células no pequeñas de fase IIIB con implantes pleurales o síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con diversos tipos o fases de mieloma múltiple en combinación con dexametasona, ácido zoledrónico, palmitronato, GM-CSF, biaxina, vinblastina, melfalán, busulfán, ciclofosfamida, IFN, palmidronato, prednisona, bisfosfonato, celecoxib, trióxido de arsénico, PEG INTRON-A, vincristina, o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario en combinación con doxorrubicina (Doxil®), vincristina y/o dexametasona (Decadron®).

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal,

solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con diversos tipos o fases de cáncer de ovarios, tal como carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, cáncer de ovarios refractario o cáncer de ovarios recurrente, en combinación con taxol, carboplatino, doxorrubicina, gemcitabina, cisplatino, xeloda, paclitaxel, dexametasona, o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con diversos tipos o fases de cáncer de próstata, en combinación con xeloda, 5 FU/LV, gemcitabina, irinotecán más gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona, GM-CSF, celecoxib, taxotero, ganciclovir, paclitaxel, adriamicina, docetaxel, estramustina, Emcyt, denderón o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con diversos tipos o fases de cáncer de células renales, en combinación con capecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, Celebrex®, o una

combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con diversos tipos o fases de cáncer de sarcoma de útero o tejido blando ginecológico en combinación con IFN, un inhibidor de COX-2, tal como Celebrex®, y/o sulindaco.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con diversos tipos o fases de tumores sólidos en combinación con celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con esclerodermia o vasculitis cutánea en combinación con celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN,

tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, o una combinación de los mismos.

En la presente también se abarca un método para aumentar la dosificación de un fármaco o agente anti-cáncer que se puede administrar seguro y efectivamente a un paciente, el cual comprende administrar al paciente (*por ejemplo*, un ser humano) o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable. Los pacientes que se pueden beneficiar de este método son los que probablemente sufren de un efecto adverso asociado con fármacos anti-cáncer para tratar un cáncer específico de la piel, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos, cerebro, pulmón, hígado, hueso, intestino, colon, corazón, páncreas, suprarrenal, riñón, próstata, mama, colorrectal, o combinaciones de los mismos. La administración de un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, alivia o reduce los efectos adversos que son de tal gravedad que de otro modo podrían limitar la cantidad del fármaco anti-cáncer.

En una modalidad, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente

aceptable, se administra oral y diariamente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg, o desde aproximadamente 2 a aproximadamente 25 mg, antes, durante, o después de la aparición del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anti-cáncer a un paciente. En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en combinación con agentes específicos tales como heparina, aspirina, cumadina, o G-CSF para evitar los efectos adversos que están asociados con fármacos anti-cáncer, tales como, pero no limitado a, neutropenia o trombocitopenia.

En una modalidad, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con enfermedades y trastornos asociados con o caracterizados por, angiogénesis no deseada en combinación con ingredientes activos adicionales, incluyendo, pero no limitado a, fármacos anti-cáncer, antiinflamatorios, antihistaminas, antibióticos y esteroides.

En otra modalidad, en la presente se abarca un método

para tratar, prevenir y/o manejar el cáncer, el cual comprende administrar el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con (*por ejemplo*, antes, durante o después) terapia convencional, incluyendo, pero no limitado a, cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia, u otra terapia no basada en fármacos actualmente utilizada para tratar, prevenir o manejar el cáncer. El uso combinado del compuesto proporcionado en la presente y terapia convencional puede proporcionar un régimen de tratamiento único que es inesperadamente efectivo en ciertos pacientes. Sin estar limitado a la teoría, se cree que el compuesto de la Fórmula I puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se administran simultáneamente con la terapia convencional.

Como se discutió en otra parte en la presente, en la presente se abarca un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional, incluyendo, pero no limitado a, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. Un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, y

otro ingrediente activo se puede administrar a un paciente antes, durante, o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I se puede administrar en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg, o desde aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg oral y diariamente solo, o en combinación con un segundo agente activo descrito en la presente (*ver, por ejemplo*, sección 5.4), antes, durante, o después del uso de la terapia convencional.

En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, y doxetaxol se administran a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que se trataron previamente con carbo/VP 16 y radioterapia.

C-2. Uso con la Terapia de Trasplante

El compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado en la presente se pueden utilizar para

reducir el riesgo de Enfermedad de Injerto Contra Huésped (GVHD). Por lo tanto, en la presente se abarca un método para tratar, prevenir y/o manejar el cáncer, el cual comprende administrar el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, en conjuto con la terapia de trasplante.

Como los expertos en la técnica están conscientes, el tratamiento del cáncer se basa a menudo en las fases y mecanismo de la enfermedad. Por ejemplo, como la transformación leucémica inevitable se desarrolla en ciertas fases del cáncer, el trasplante de células madre de sangre periférica, preparación de células madre hematopoyéticas o médula ósea pueden ser necesarios. El uso combinado del compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado en la presente y terapia de trasplante proporciona un sinergismo único e inesperado. En particular, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo, farmacéuticamente aceptable, exhibe actividad inmunomoduladora que puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se administra simultáneamente con la terapia de trasplante en pacientes con cáncer.

El compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, puede trabajar en combinación con la terapia de trasplante reduciendo las complicaciones asociadas con el procedimiento invasivo del trasplante y el riesgo de GVHD. En la presente se abarca un método para tratar, prevenir y/o manejar el cáncer, el cual comprende administrar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, antes, durante, o después del trasplante de sangre del cordón umbilical, sangre de la placenta, células madre de sangre periférica, preparación de células madre hematopoyéticas, o médula ósea. Algunos ejemplos de células madre adecuadas para uso en los métodos proporcionados en la presente se describen en la Patente de Estados Unidos no. 7,498,171, la descripción de la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con mieloma múltiple antes, durante, o después del trasplante de células progenitoras de sangre periférica autólogas.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra a pacientes con NHL (*por ejemplo*, DLBCL) antes, durante, o después del trasplante de células progenitoras de sangre periférica autólogas.

C-3. Terapia Cíclica

En ciertas modalidades, los agentes profilácticos o terapéuticos proporcionados en la presente se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido de un reposo durante un período de tiempo, y repetición de esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar, o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En consecuencia, en ciertas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, proporcionado en la presente se administrada diariamente en una dosis única o dividida en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de reposo de aproximadamente una semana o dos semanas. El método de

ciclos permite además que la frecuencia, número y duración de los ciclos de dosificación sean aumentados. Por lo tanto, en la presente se abarca, en ciertas modalidades, la administración de un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, para más ciclos que son típicos cuando se administra solo. En ciertas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, *por ejemplo*, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra durante un mayor número de ciclos que típicamente causaría toxicidad limitante de la dosis en un paciente a quien un segundo ingrediente activo no está siendo administrado.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra diaria y continuamente durante tres o cuatro semanas a una dosis desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 150 mg/d seguido de un reposo de una o dos semanas.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal,

solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, y un segundo ingrediente activo se administran oralmente, con administración del compuesto de la Fórmula I que ocurre 30 a 60 minutos antes de un segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En ciertas modalidades, la combinación del compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, y un segundo ingrediente activo se administra por infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos cada ciclo. En ciertas modalidades, un ciclo comprende la administración desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 150 mg/día del compuesto de la Fórmula I, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, y desde aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg/m^2/día de un segundo ingrediente activo diariamente durante tres a cuatro semanas y luego una o dos semanas de reposo. En ciertas modalidades, el número de ciclos durante los cuales el tratamiento combinatorio se administra a un paciente varía desde aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, desde aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos, o desde aproximadamente cuatro a aproximadamente tres ciclos.

D. Población de Pacientes

En ciertas modalidades de los métodos proporcionados en la presente, el sujeto es un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un primate no humano. En modalidades particulares, el sujeto es un ser humano. El sujeto puede ser un sujeto masculino o femenino.

Los sujetos particularmente útil para los métodos proporcionados en la presente incluyen pacientes humanos con cáncer, por ejemplo, los que han sido diagnosticados con leucemia, incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, y leucemia mielógena crónica. En ciertas modalidades, el sujeto no ha sido diagnosticado con leucemia promielocítica aguda.

En algunas modalidades, el sujeto tiene una población de blastos mayor que la normal. En algunas modalidades, el sujeto tiene una población de blastos de al menos 10%. En algunas modalidades, el sujeto tiene una población de blastos de entre 10 y 15%. En algunas modalidades, el sujeto tiene una población de blastos de al menos 15%. En algunas modalidades, el sujeto tiene una población de blastos de entre 15 y 20%. En algunas modalidades, el sujeto tiene una población de blastos de al menos 20%. En algunas modalidades, el sujeto tiene una población de blastos de aproximadamente 10-15%, 15-20%, o aproximadamente 20-25%. En otras modalidades, el sujeto tiene una población de blastos de menos

de 10%. En el contexto de los métodos descritos en la presente, los sujetos útiles que tienen una población de blastos de menos de 10% incluyen aquellos sujetos que, por cualquier razón de acuerdo con el juicio del médico experto en la técnica, están en necesidad de tratamiento con un compuesto proporcionado en la presente, solo o en combinación con un segundo agente activo.

En algunas modalidades, el sujeto es tratado con base en la puntuación de estado de rendimiento del Grupo Cooperativo de Oncología (ECOG) del sujeto para la leucemia. El estado de rendimiento de ECOG se puede clasificar en una escala de 0 a 5, con 0 denotando asintomático; 1 denotando sintomático pero completamente ambulatorio; 2 denotando sintomático y <50% en la cama durante el día; 3 denotando sintomático y >50% en la cama, pero no atado a la cama; 4 denotando atado a la cama; y 5 denotando muerte. En algunas modalidades, el sujeto tiene puntuación de estado de rendimiento de ECOG de 0 O 1. En algunas modalidades, el sujeto tiene una puntuación de estado de rendimiento de ECOG de 0. En algunas modalidades, el sujeto tiene una puntuación de estado de rendimiento de ECOG de 1. En otras modalidades, el sujeto tiene una puntuación de estado de rendimiento de ECOG de 2.

En ciertas modalidades, los métodos proporcionados en la presente abarcan el tratamiento de sujetos que no se han tratado previamente para la leucemia. En algunas modalidades, el sujeto no se ha sometido a un trasplante alogénico de médula ósea. En

algunas modalidades, el sujeto no se ha sometido a un trasplante de células madre. En algunas modalidades, el sujeto no ha recibido tratamiento con hidroxiurea. En algunas modalidades, el sujeto no se ha tratado con cualquiera de los productos en investigación para leucemia. En algunas modalidades, el sujeto no se ha tratado con glucocorticoides sistémicos.

En otras modalidades, los métodos abarcan el tratamiento de sujetos que se han tratado previamente o actualmente están siendo tratados para leucemia. Por ejemplo, el sujeto pudo haber sido tratado previamente o actualmente está siendo tratado con un régimen de tratamiento estándar para leucemia. El sujeto pudo haber sido tratado con cualquier régimen de tratamiento de leucemia estándar conocido por el profesionista experto en la técnica. En ciertas modalidades, el sujeto se ha tratado previamente con al menos un régimen de AML de inducción/reinducción o consolidación. En algunas modalidades, el sujeto se ha sometido a trasplante autólogo de médula ósea o trasplante de células madre como parte de un régimen de consolidación. En algunas modalidades, el trasplante de médula ósea o células madre ocurrió al menos 3 meses antes del tratamiento de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente. En algunas modalidades, el sujeto se ha sometido a tratamiento con hidroxiurea. En algunas modalidades, el tratamiento con hidroxiurea ocurrió a más tardar 24 horas antes del tratamiento de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente. En algunas modalidades,

el sujeto se ha sometido a terapia de inducción o consolidación previa con citarrabina (Ara-C). En algunas modalidades, el sujeto se ha sometido a tratamiento con glucocorticoides sistémicos. En algunas modalidades, el tratamiento con glucocorticosteroides no ocurrió más tarde de 24 horas antes del tratamiento de acuerdo con los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, los métodos abarcan el tratamiento de sujetos que se han tratado previamente para cáncer, pero no responden a las terapias estándar.

También se abarcan métodos para tratar sujetos que tienen leucemia recidivante o refractaria. En algunas modalidades, el sujeto ha sido diagnosticado con un subtipo de AML recidivante o refractaria, como se define por la Organización Mundial de la Salud (WHO). La enfermedad recidivante o refractaria puede ser AML de novo o AML secundaria, *por ejemplo*, AML relacionada con la terapia (t-AML).

En algunas modalidades, los métodos proporcionados en la presente se utilizan para tratar leucemias resistentes a fármacos, tal como leucemia mielógena crónica (CML). Por lo tanto, el tratamiento con un compuesto proporcionado en la presente podría proporcionar una alternativa para los pacientes que no responden a otros métodos de tratamiento. En algunas modalidades, tales otros métodos de tratamiento abarcan el tratamiento con Gleevec® (mesilato de imatinib). En algunas modalidades, en la presente se proporcionan métodos de tratamiento de leucemia mielógena

crónica positiva a cromosoma de Filadelfia (Ph+CML). En algunas modalidades, en la presente se proporcionan métodos de tratamiento de leucemia mielógena crónica positiva a cromosoma de Filadelfia (Ph+CML) resistente a Gleevec® (mesilato de imatinib).

También se abarcan métodos para tratar a un sujeto independientemente de la edad del sujeto, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene al menos 18 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto es de más de 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, o 70 años de edad. En otras modalidades, el sujeto es menor de 65 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto es menor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto es de menos de 18, 15, 12, 10, 9, 8 o 7 años de edad.

En algunas modalidades, los métodos pueden encontrar uso en sujetos de al menos 50 años de edad, aunque sujetos más jóvenes podrían beneficiarse del método también. En otras modalidades, los sujetos son de al menos 55, al menos 60, al menos 65, y al menos 70 años de edad. En otra modalidad, los sujetos tienen citogenética adversa. "Citogenética adversa" se define como cualquier cariotipo no diploide, o mayor que o igual a 3 anormalidades cromosómicas. En otra modalidad, los sujetos son de al menos 60 años de edad y tienen una citogenética adversa. En otra modalidad, los sujetos son de 60-65 años de edad y tienen una citogenética adversa. En otra modalidad, los sujetos son de

65-70 años de edad y tienen una citogenética adversa.

En ciertas modalidades, el sujeto tratado no tiene historial de infarto al miocardio dentro de tres meses de tratamiento de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente. En algunas modalidades, el sujeto no tiene historial de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio dentro de tres meses de tratamiento de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente. En algunas modalidades, el sujeto no ha sufrido ningún evento tromboembólico, incluyendo trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, dentro de 28 días de tratamiento de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente. En otras modalidades, el sujeto no ha experimentado o no está experimentando coagulación intravascular diseminada incontrolada.

Debido a que los sujetos con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y varían los resultados clínicos, el tratamiento dado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El médico experto será capaz de determinar fácilmente sin excesiva experimentación los agentes secundarios específicos, tipos de cirugía y tipos de terapia estándar no basada en fármacos que se pueden utilizar efectivamente para tratar un sujeto individual con cáncer.

Se apreciará que cada combinación adecuada de los compuestos proporcionados en la presente con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente una o más

sustancias adicionales farmacológicamente activas se contemplan en la presente.

E. Formulación de composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente contienen cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos se pueden formular en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, tabletas, tabletas dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para la administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para la administración oftálmica o parenteral, así como preparación de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. Típicamente los compuestos descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (*ver, por ejemplo*, Ansel Introduction to Farmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999).

En las composiciones, las concentraciones efectivas de uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables se mezclan con un portador o vehículo farmacéutico adecuado. En ciertas modalidades, las concentraciones de los compuestos en las composiciones son efectivas para suministrar una cantidad, tras

la administración, que trata, previene, o alivia uno o más de los síntomas y/o progresión del cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.

Típicamente, las composiciones se formulan para administración de dosificación única. Para formular una composición, la fracción en peso del compuesto se disuelve, suspende, dispersa o mezcla de otro modo en un vehículo seleccionado a una concentración efectiva de modo que la afección tratada se alivia o mejorado. Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en la presente incluyen cualquiera de tales portadores conocidos por los expertos en la técnica por ser adecuados para el modo de administración particular.

Además, los compuestos se pueden formular como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o se pueden combinar con otros ingredientes activos. Las suspensiones liposomales, incluyendo liposomas dirigidos al tejido, tales como liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuadas como portadores farmacéuticamente aceptables. Se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar como se conoce en la técnica. Brevemente, los liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) se pueden formar secando fosfatidil colina de huevo y fosfatidil serina de cerebro (relación molar

de 7:3) en el interior de un matraz. Una solución de un compuesto proporcionado en la presente en solución salina amortiguada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) se añade y el matraz se agita hasta que se dispersa la película de lípido. Las vesículas resultantes se lavan para remover el compuesto no encapsulado, se forman en gránulos por centrifugación, y luego se resuspenden en PBS.

El compuesto activo se incluye en el portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en la ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente efectiva se puede determinar empíricamente analizando los compuestos en sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente y luego extrapolando los mismos para dosificaciones para seres humanos.

La concentración de compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de la absorción, distribución en el tejido, inactivación y velocidades de excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el programa de dosificación, y cantidad administrada así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la cantidad que se suministra es suficiente para aliviar uno o más de los síntomas del cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.

En ciertas modalidades, una dosificación terapéuticamente efectiva debería producir una concentración en suero de ingrediente activo desde aproximadamente 0.1 ng/ml a aproximadamente 50-100 mg/ml. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas proporcionan una dosificación desde aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Las formas de dosificación unitarias farmacéuticas se preparan para proporcionar desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg y en ciertas modalidades, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma de dosificación unitaria.

El ingrediente activo se puede administrar una vez, o se puede dividir en un número de dosis más pequeñas para ser administradas a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y duración del tratamiento es una función de la enfermedad que es tratada y se pueden determinar empíricamente utilizando protocolos de pruebas conocidos o por extrapolación de datos de prueba *in vivo* o *in vitro*. Es de señalar que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Se debe entender además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que

administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración descritos en la presente son sólo ejemplares y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

Por lo tanto, las concentraciones o cantidades efectivas de uno o más de los compuestos descritos en la presente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se mezclan con un portador o vehículo farmacéutico adecuado para la administración sistémica, tópica o local para formar composiciones farmacéuticas. Los compuestos se incluyen en una cantidad efectiva para aliviar uno o más síntomas, o para tratar, retardar la progresión, o la prevención. La concentración del compuesto activo en la composición dependerá de la absorción, distribución en el tejido, inactivación, velocidades de excreción del compuesto activo, el programa de dosificación, cantidad administrada, formulación particular así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

Las composiciones están destinadas a ser administradas por una ruta adecuada, incluyendo pero no limitado a, oral, parenteral, rectal, tópica y localmente. Para la administración oral, se pueden formular cápsulas y tabletas. Las composiciones están en forma líquida, semi-líquida o sólida y se formulan de una manera adecuada para cada ruta de administración.

Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea, o tópica pueden incluir

cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua inyectable, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetil acetamida u otro solvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metil parabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tal como ácido etilendiamintetraacético (EDTA); amortiguadores, tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Las preparaciones parenterales se pueden encerrar en ampolletas, plumas, jeringas desechables o viales de dosis única o múltiple hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

En los casos en los cuales los compuestos exhiben una solubilidad insuficiente, se pueden utilizar métodos para solubilizar compuestos. Tales métodos son conocidos por los expertos en esta técnica, e incluyen, pero no se limitan a, el uso de co-solventes, tal como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tal como TWEEN®, o disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

Tras el mezclado o adición de los compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de un número de factores, incluyendo el modo de administración propuesto y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La

concentración efectiva es suficiente para aliviar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada y se puede determinar empíricamente.

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para la administración a seres humanos y animales en formas de dosificación unitarias, tales como tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos y sales de los mismos se formulan y administran en formas de dosificación unitarias o formas de dosificación múltiples. Las formas de dosis unitaria como se utiliza en la presente se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampolletas y jeringas y tabletas o cápsulas envasadas individualmente. Las formas de dosis unitarias se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosificación

unitarias idénticas envasadas en un recipiente único que se administra en forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosificación múltiples incluyen viales, botellas de tabletas o cápsulas o botellas de pintas o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no se segregan en el envasado.

También se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto proporcionado en la presente, cuyas matrices están en la forma de artículos conformados, *por ejemplo*, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen parches de iontoforesis, poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol vinílico)), poliláctidos, copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tal como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprólido), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Mientras que polímeros tales como acetato de etilen-vinilo y ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante períodos de

tiempo más cortos. Cuando los compuestos encapsulados permanecen en el cuerpo durante un largo tiempo, se pueden desnaturalizar o agregar como resultado de la exposición a la humedad a 37°C, resultando en una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en su estructura. Las estrategias racionales se pueden idear para la estabilización dependiendo del mecanismo de acción en cuestión. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de enlaces S--S intermoleculares a través del intercambio de tio-disulfuro, se puede conseguir la estabilización modificando los residuos sulfhidrilo, liofilizando a partir de soluciones ácidas, controlando el contenido de humedad, utilizando aditivos apropiados, y desarrollando composiciones de matriz polimérica específicas.

Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen ingrediente activo en el rango de 0.005% a 100% con el resto integrado de portador no tóxico. Para la administración oral, una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable se forma por la incorporación de cualquiera de los excipientes empleados normalmente, tales como, por ejemplo grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina de sodio. Tales composiciones incluyen soluciones, suspensiones, tabletas, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación sostenida, tales

como, pero no limitado a, implantes y sistemas de suministro microencapsulado, y polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como colágeno, acetato de etilen vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos para la preparación de estas composiciones son conocidos para los expertos en la técnica. Las composiciones contempladas pueden contener aproximadamente 0.001%-100% de ingrediente activo, en ciertas modalidades, aproximadamente 0.1-85% o aproximadamente 75- 95%.

Los compuestos activos o sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar con portadores que protegen al compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tales como revestimientos o formulaciones de liberación con el tiempo.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener combinaciones de propiedades deseadas. Los compuestos proporcionados en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe en la presente, también se pueden administrar ventajosamente para propósitos terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico conocido en la técnica general para ser de valor en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas mencionadas anteriormente, tales como enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Se debe entender que tal terapia de combinación constituye un aspecto adicional de las

composiciones y métodos de tratamiento proporcionados en la presente.

Las composiciones libres de lactosa proporcionadas en la presente pueden contener excipientes que son bien conocidos en la técnica y se listan, por ejemplo, en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones libres de lactosa contienen un ingrediente activo, un ligante/rellenador, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación libres de lactosa ejemplares contienen un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

Adicionalmente se abarcan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que contienen un compuesto proporcionado en la presente. Por ejemplo, la adición de agua (*por ejemplo*, 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida en anaquel o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. *Ver, por ejemplo*, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekquer, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que la humedad y/o condensación se encuentran comúnmente durante la manufactura, manejo, envasado,

almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras proporcionadas en la presente se pueden preparar utilizando la humedad anhidra o baja que contienen los ingredientes y condiciones de baja condensación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son anhidras si se espera un contacto sustancial con la condensación y/o humedad durante la manufactura, envasado, y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de manera que su naturaleza anhidra se mantenga. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de manera que se puedan incluir en los kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envasados adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (*por ejemplo*, viales), envases blíster y envases de tiras.

E-1. Formas de Dosificación Oral

Las formas de dosificación farmacéutica oral son ya sea sólidas, en gel o líquidas. Las formas de dosificación sólidas son tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de tabletas orales incluyen pastillas masticables comprimidas y

tabletas las cuales pueden ser con revestimiento entérico, revestimiento de azúcar o revestimientos de película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina duras o blandas, mientras que los gránulos y polvos se pueden proporcionar en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica.

En ciertas modalidades, las formulaciones son formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas o tabletas. Los tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente desintegrante; un lubricante; un deslizante; un agente edulcorante; y un agente saborizante.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma de tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, magnesio o estearato de calcio, licopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato de dicalcio. Los deslizantes incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal. Los agentes disgregantes incluyen croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes

colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de los mismos; y tintes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina, y cualquier número de sabores secados por pulverización. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero no limitado a menta y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y de polioxietilen laural éter. Los revestimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y ftalatos de acetato de celulosa. Los revestimientos de película incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.

Si se desea la administración oral, el compuesto se podría proporcionar en una composición que lo protege del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, la composición se puede formular en un revestimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también se puede formular en combinación con un antiácido u otro ingrediente.

Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener diversos otros materiales los cuales modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, revestimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también se pueden administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, cápsulas dispersables, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y ciertos conservadores, tintes y colorantes y sabores.

Los materiales activos también se pueden mezclar con otros materiales activos los cuales no perjudican la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores de H2 y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en la presente. Las concentraciones más altas, hasta aproximadamente 98% en peso del ingrediente activo se pueden incluir.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluidos en las tabletas son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes humectantes. Las tabletas con revestimiento entérico, debido al revestimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago

y se disuelven o desintegran en los intestinos neutros o alcalinos. Las tabletas con revestimiento de azúcar son tabletas comprimidas a las cuales se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Las tabletas con revestimiento de película son tabletas comprimidas las cuales se han revestido con un polímero u otro revestimiento adecuado. Las tabletas comprimidas múltiples son tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente. Los agentes colorantes también se pueden utilizar en las formas de dosificación anteriores. Los agentes saborizantes y edulcorantes se utilizan en tabletas comprimidas, tabletas con revestimiento de azúcar, tabletas múltiples comprimidas y masticables. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de tabletas masticables y pastillas.

Las formas de dosificación oral líquidas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son ya sea de aceite en agua o agua en aceite.

Los elixires son preparaciones claras, edulcoradas, hidroalcohólicas. Los portadores farmacéuticamente aceptables

utilizados en elixires incluyen solventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservador. Una emulsión es un sistema de dos fases en el cual un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservadores. Las suspensiones utilizan agentes de suspensión y conservadores farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos no efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Los agentes colorantes y saborizantes se utilizan en todas las formas de dosificación anteriores.

Los solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de conservadores incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilen

sorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tal como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilen lauril éter. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes FD y C solubles en agua certificados aprobados, y mezclas de los mismos. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula en una cápsula de gelatina. Tales soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se describen en las Patentes de Estados Unidos Nos. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agua, para medirse fácilmente para la administración.

Como alternativa, las formulaciones orales líquidas o semi-sólidas se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros tales portadores, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsulas de gelatina duras o blandas. Otras formulaciones útiles incluyen, pero no se limitan a, las que contienen un compuesto proporcionado en la presente, un mono- o poli-alquilenglicol dialquilado, incluyendo, pero no limitado a, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-éter de dimetilo, polietilenglicol-550-éter de dimetilo, polietilenglicol-750-éter de dimetilo en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, pero no se limitan a, soluciones alcohólicas acuosas incluyendo un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes utilizados en estas formulaciones son cualquiera de los solventes farmacéuticamente

aceptables miscibles en agua que tienen uno o más grupos hidroxilo, incluyendo, pero no limitado a, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, pero no se limitan a, di(alquilo inferior)acetales de aldehídos de alquilo inferior tal como dietil acetal acetaldehído.

En todas las modalidades, las formulaciones de tabletas y cápsulas se pueden revestir como se conoce por los expertos en la técnica con el fin de modificar o sostener la disolución del ingrediente activo. Por lo tanto, por ejemplo, se pueden revestir con un revestimiento entéricamente digestible convencional, tal como de fenilsalicilato, ceras y ftalato de acetato de celulosa.

E-2. Inyectables, soluciones y emulsiones

La administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección, ya sea subcutánea, intramuscular o intravenosamente también se contempla en la presente. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas a ser administradas también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes

amortiguadores de pH, estabilizantes, mejoradores de solubilidad, y otros tales agentes, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. El implante de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de manera que se mantiene un nivel constante de dosificación también se contemplan en la presente. De manera breve, un compuesto proporcionado en la presente se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nilón plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que se rodea por una membrana polimérica exterior, *por ejemplo*, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero tereftalato de polietileno, caucho de butilo, cauchos

de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica exterior en una etapa de control de velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales depende altamente de la naturaleza específica del mismo, así como la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las composiciones incluye las administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como polvos liofilizados, listos para ser combinados con un solvente justo antes del uso, incluyendo tabletas hipodérmicas, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para ser combinados con una vehículo justo antes del uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser ya sea acuosas o no acuosas.

Si se administran intravenosamente, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa,

polietilenglicol, y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringers, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Dextrosa e Inyección de Ringers Lactada. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas se deben añadir a preparaciones parenterales envasadas en recipientes de dosis múltiples que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los amortiguadores incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa

de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsificantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los portadores farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste de pH.

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de modo que una inyección proporciona una cantidad efectiva para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, peso y condición del paciente o animal como se conoce en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitaria se envasan en una ampolleta, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se conoce y practica en la técnica.

De manera ilustrativa, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo de administración efectivo. Otra modalidad es una solución o suspensión acuosa o aceitosa estéril que contiene un material activo inyectado como sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

Los inyectables están diseñados para la administración local y sistémica. Típicamente, una dosificación terapéuticamente

efectiva se formula para que contenga una concentración de al menos aproximadamente 0.1% p/p hasta aproximadamente 90% p/p o más, tal como más de 1% p/p del compuesto activo a los tejidos tratados. El ingrediente activo se puede administrar una vez, o se puede dividir en un número de dosis más pequeñas para ser administradas a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y duración del tratamiento es una función del tejido que es tratado y se pueden determinar empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o por extrapolación de los datos de prueba *in vivo* o *in vitro*. Es de señalar que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Se debe entender además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones, y que los rangos de concentración descritos en la presente son ejemplares solamente y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de las formulaciones reivindicadas.

El compuesto se puede suspender en forma micronizada u otra adecuada o se puede derivar para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de un número de factores, incluyendo el modo de administración propuesto y la solubilidad del compuesto en el

portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para aliviar los síntomas de la afección y se puede determinar empíricamente.

E-3. Polvos liofilizados

De interés en la presente están los polvos liofilizados, los cuales se pueden reconstituir para administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También se pueden reconstituir y formular como sólidos o geles.

El polvo liofilizado estéril se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un solvente adecuado. El solvente puede contener un excipiente el cual mejora la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El solvente también puede contener un amortiguador, tal como citrato, fosfato de sodio o potasio u otro tal amortiguador conocido por los expertos en la técnica en, en una modalidad, a aproximadamente pH neutro. La posterior filtración estéril de la solución seguida por la liofilización bajo condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica proporciona la formulación deseada. Generalmente, la solución resultante será repartida en

viales para liofilización. Cada vial contendrá una dosificación única (incluyendo, pero no limitado a 10-1000 mg o 100-500 mg) o múltiples dosificaciones del compuesto. El polvo liofilizado se puede almacenar bajo condiciones apropiadas, tal como aproximadamente 4°C a temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua inyectable proporciona una formulación para uso en la administración parenteral. Para la reconstitución, aproximadamente 1-50 mg, aproximadamente 5-35 mg, o aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado, se añade por ml de agua estéril u otro portador adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Tal cantidad se puede determinar empíricamente.

E-4. Administración tópica

Las mezclas tópicas se preparan como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similares y se formulan como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualesquiera otras formulaciones adecuadas para administración tópica.

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de

los mismos se pueden formular como aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (ver, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos Nos. 4,044,126, 4,414,209, y 4,364,923, las cuales describen aerosoles para suministro de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación tendrán diámetros de menos de 50 micras o menos de 10 micras.

Los compuestos se pueden formular para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tal como en los ojos, en la forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación a los ojos o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para el suministro transdérmica y también para la administración a los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. Las soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar.

Estas soluciones, particularmente las destinadas para uso oftálmico, se pueden formular como soluciones isotónicas al 0.01% - 10%, pH de aproximadamente 5-7, con sales apropiadas.

E-5. Composiciones para otras rutas de administración

En la presente también se contemplan otras rutas de administración, tal como aplicación tópica, parches transdérmicos, y administración rectal.

Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y tabletas para efecto sistémico. Los supositorios rectales que se utilizan en la presente significan cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funden o ablandan a temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), gelatina de glicerina, carbowax (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden utilizar combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los supositorios rectales se pueden preparar ya sea por el método de comprimido o por moldeo. Un peso ejemplar de un supositorio rectal es aproximadamente 2 a 3 gramos.

Los tabletas y cápsulas para administración rectal se manufacturan utilizando la misma sustancia farmacéuticamente

aceptable y por los mismos métodos para las formulaciones para administración oral.

E-6. Composiciones de Liberación Sostenida

Los ingredientes activos proporcionados en la presente se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son bien conocidos por los de experiencia ordinaria en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 5,639,480, 5,733,566, 5,739,108, 5,891,474, 5,922,356, 5,972,891, 5,980,945, 5,993,855, 6,045,830, 6,087,324, 6,113,943, 6,197,350, 6,248,363, 6,264,970, 6,267,981, 6,376,461,6,419,961, 6,589,548, 6,613,358, 6,699,500 y 6,740,634, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia. Tales formas de dosificación se pueden utilizar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos utilizando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los de experiencia

ordinaria en la técnica, incluyendo las descritas en la presente, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los ingredientes activos proporcionados en la presente.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la lograda por sus contrapartes no controladas. En una modalidad, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacológica que se emplea para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. En ciertas modalidades, las ventajas de formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y conformidad del paciente aumentada. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden utilizar para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto pueden afectar la aparición de efectos secundarios (*por ejemplo*, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que prontamente produce el efecto terapéutico deseado, y gradual y continuamente liberan otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo extendido. Con el fin

de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco se debe liberar de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular por varias condiciones, incluyendo, pero no limitado a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

En ciertas modalidades, el agente se puede administrar utilizando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una modalidad, se puede utilizar una bomba (ver, Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng*. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med*. 321:574 (1989). En otra modalidad, se pueden utilizar materiales poliméricos. En aún otra modalidad, se puede colocar un sistema de liberación controlada en la proximidad del objetivo terapéutico, es decir, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica (ver, *por ejemplo*, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984).

En algunas modalidades, un dispositivo de liberación controlada se introduce en un sujeto en la proximidad del sitio de activación inmune inapropiada o un tumor. Otros sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión de Langer (Science 249:1527-1533 (1990). El ingrediente activo se puede dispersar

en una matriz interna sólida, *por ejemplo*, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nilón plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que se rodea por una membrana polimérica exterior, *por ejemplo*, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero tereftalato de polietileno, caucho de butilo, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en los fluidos corporales. El ingrediente activo luego se difunde a través de la membrana polimérica exterior en una etapa de control de velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo contenido en tales composiciones parenterales depende altamente

de la naturaleza específica del mismo, así como las necesidades del sujeto.

E-7. Formulaciones Dirigidas

Los compuestos proporcionados en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden formular para ser dirigidos a un tejido, receptor, u otra área particular del cuerpo del sujeto a ser tratado. Muchos de tales métodos de dirección son bien conocidos por los expertos en la técnica. En la presente se contemplan todos estos métodos de dirección para uso en las presentes composiciones. Para ejemplos no limitantes de los métodos de dirección, ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nos. 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 y 5,709,874.

En una modalidad, las suspensiones liposomales, incluyendo liposomas dirigidos a tejidos, tales como liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuadas como portadores farmacéuticamente aceptables. Se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 4,522,811. De manera breve, los liposomas tales como vesículas multilamelares (MLV) se pueden

formar secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilserina de cerebro (relación molar de 7:3) en el interior de un matraz. Una solución de un compuesto proporcionado en la presente en solución salina amortiguada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) se añade y el matraz se agita hasta que se dispersa la película de lípido. Las vesículas resultantes se lavan para remover el compuesto no encapsulado, se forman en gránulos por centrifugación, y luego se resuspenden en PBS.

E-8. Artículos de Manufactura

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables se pueden envasar como artículos de manufactura que contienen material de envasado, una compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en la presente, que se utilizan para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas o progresión del cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea, y una etiqueta que indica que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se utiliza para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas o progresión del cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores de transmisión sanguínea.

Los artículos de manufactura proporcionados en la presente contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para uso en el envasado de productos farmacéuticos son

bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, plumas, botellas, y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento destinados. Se contempla una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en la presente.

F. Evaluación De La Actividad De Los Compuestos

Los procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar están disponibles para las pruebas de los compuestos para identificar los que poseen la actividad antiproliferativa deseada.

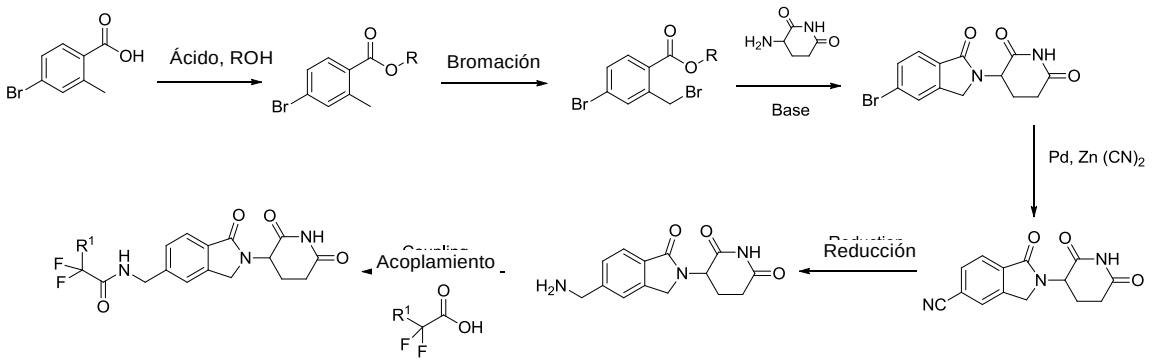
Tales ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos bioquímicos tales como ensayos de unión, ensayos de incorporación de radiactividad, así como una variedad de ensayos a base de células.

G. Preparación de compuestos

Los compuestos proporcionados en la presente se pueden preparar por métodos conocidos por un experto en la técnica y siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de Ejemplos en la presente y modificaciones rutinarias de los

mismos.

A continuación se ilustra un esquema de reacción ejemplar para la preparación de compuestos.



Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos acompañantes son meramente ilustrativos, y no deben ser tomados como limitaciones del alcance del tema. Diversos cambios y modificaciones a las modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica. Tales cambios y modificaciones, incluyendo sin limitación los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones y/o métodos de uso proporcionados en la presente, se pueden hacer sin apartarse del espíritu y alcance de la misma. Las patentes de Estados Unidos y publicaciones referenciadas en la presente se incorporan como referencia.

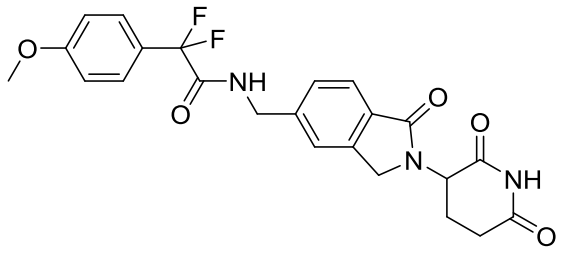
6. EJEMPLOS

Ciertas modalidades de la invención se ilustran por el siguiente ejemplo no limitante.

Ejemplo 1

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxifenil)acetamida



4-Bromo-2-metilbenzoato de metilo: Ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (100 g, 465.02 mmol), ácido sulfúrico concentrado (52 mL) en metanol (1L) se combinaron y calentaron a 65 °C durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (500 mL), se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (150 mL), agua (200 mL), salmuera (250 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y adicionalmente se secó bajo alto vacío para producir 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (102 g, 445.27 mmol, 95% de rendimiento) como un líquido rojo. 1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d_1) δ 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

Metil-4-bromo-2-(bromometil)benzoato:

4-Bromo-2-metilbenzoato de metilo (102 g, 445.27 mmol), NBS (79.2

g, 445.27 mmol), Azo-isobutironitrilo (2.58 g, 16 mmol) en acetonitrilo (600 mL) se combinaron y se sometió a reflujo a 85 °C durante 18 h. La mezcla se concentró, y al residuo se añadió diclorometano (150 mL). El sólido resultante se removió por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (0-4% EtOAc en Hexanos). Las fracciones que contienen el producto se concentraron bajo presión reducida y adicionalmente se secaron bajo alto vacío para producir metil-4-bromo-2-(bromometil)benzoato (100 g, 324.70 mmol, 72.9 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. 1H NMR (300 MHz, Dimetilsulfóxido-d_6) δ 7.88 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

3-(5-Bromo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona: Metil-4-bromo-2-(bromometil)benzoato (100 g, 324.70 mmol), 3-Aminopiperidin-2,6-diona.clorhidrato (53.2 g, 324.70 mmol), trietilamina (113.29 mL, 811.75 mmol), y dimetilformamida seca (400 mL) se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 18 h. La reacción se enfrió a 5 °C y se diluyó con agua (400 mL), ácido acético (115 mL), éter dietílico (300 mL) con agitación continua a temperatura ambiente durante 2h. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter (100 mL) y adicionalmente se secó bajo alto vacío para producir 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (46 g, 142.35 mmol, 43.8 % de rendimiento) como un sólido azul claro.

MS (ESI) *m/z* 325.0 $[M+1]^+$.

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-carbonitrilo: 3-(5-Bromo-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (46 g, 142.35 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (788 mg, 1.423 mmol), cianuro de zinc (25 g, 213.52 mmol), acetato de zinc (7.83 g, 42.7 mmol) y dimetilformamida seca (360 mL) se combinaron y se desgasificaron antes de la adición de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.364 g, 0.398 mmol). Las mezclas se evacuaron y se remplazaron con argón 3 veces, luego se agitaron a 120 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por cromatografía en columna de sílice (0-5% metanol en diclorometano). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y el solvente se removió bajo presión reducida y luego adicionalmente se secó bajo alto vacío para producir 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-carbonitrilo (22 g, 81.78 mmol, 57.2 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 268.0 $[M-H^+]$.

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona:

2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-carbonitrilo (10 g, 37.13 mmol), ácido metansulfónico (2.6 mL, 40.85 mmol), 10% paladio sobre carbono seco (4 g) y dimetilacetamida (320 mL) se combinaron y se agitaron en un recipiente de hidrogenación y se

mantuvieron bajo 50 Psi a 40 °C durante 20 h. La atmósfera de hidrógeno se vació y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, se lavó con agua (100 mL), y se concentró. Al residuo resultante se añadió 1% metanol-diclorometano que tras filtración y secado bajo alto vacío produjo 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (5.6 g, 15.17 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 272.0 [M-1].

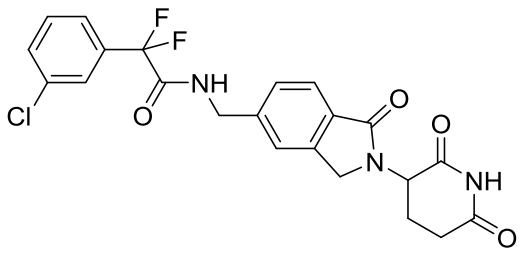
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxifenil)acetamida. A metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (.200 g, 0.541 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (0.226 g, 0.596 mmol), ácido 2,2-difluoro-2-(4-metoxifenil)acético (0.109 g, 0.541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.262 mL, 1.624 mmol). Se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó bajo vacío para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxifenil)acetamida (0.080 g, 0.175 mmol, 32.3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.57 (t, *J*=6.15 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.34 - 7.45 (m, 2 H) 7.07 (m, *J*=8.83 Hz, 2 H) 5.11 (dd, *J*=13.24, 5.36 Hz, 1 H) 4.38 - 4.50 (m, 3 H)

4.23 - 4.36 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.85 - 2.98 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 1 H) 2.39 (dd, *J*=12.93, 4.73 Hz, 1 H) 1.95 - 2.07 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 458.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 2

Síntesis de

2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



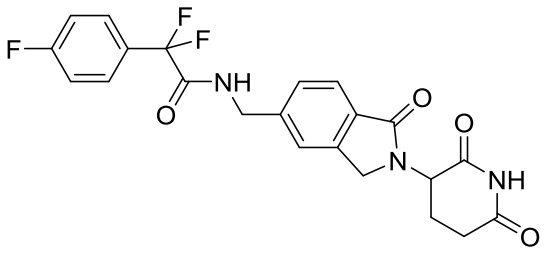
2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (.200 g, 0.541 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (0.226 g, 0.596 mmol), ácido 2-(3-clorofenil)-2,2-difluoroacético (0.112 g, 0.541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.262 mL, 1.624 mmol). Se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó bajo vacío para proporcionar 2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindo

lin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (.090 g, 0.195 mmol, 36.0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.70 (t, *J*=5.99 Hz, 1 H) 7.53 - 7.71 (m, 5 H) 7.32 - 7.45 (m, 2 H) 5.11 (dd, *J*=13.40, 5.20 Hz, 1 H) 4.39 - 4.51 (m, 3 H) 4.25 - 4.38 (m, 1 H) 2.85 - 2.99 (m, 1 H) 2.55 - 2.68 (m, 1 H) 2.40 (dd, *J*=13.08, 4.57 Hz, 1 H) 1.95 - 2.05 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 462.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 3

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamida



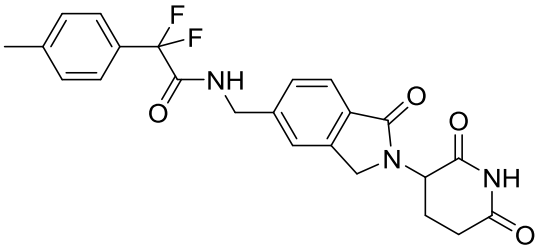
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamida. A metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (.200 g, 0.541 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (0.226 g, 0.596 mmol), ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acético (0.103 g, 0.541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.262

mL, 1.624 mmol). Se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó bajo vacío para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamida (0.100 g, 0.225 mmol, 41.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (br. s., 1 H) 9.66 (t, *J*=5.99 Hz, 1 H) 7.58 - 7.73 (m, 3 H) 7.29 - 7.47 (m, 4 H) 5.11 (dd, *J*=13.40, 5.20 Hz, 1 H) 4.38 - 4.53 (m, 3 H) 4.24 - 4.36 (m, 1 H) 2.81 - 3.00 (m, 1 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H) 2.40 (qd, *J*=13.19, 4.57 Hz, 1 H) 1.91 - 2.07 (m, 1 H).

Ejemplo 4

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida



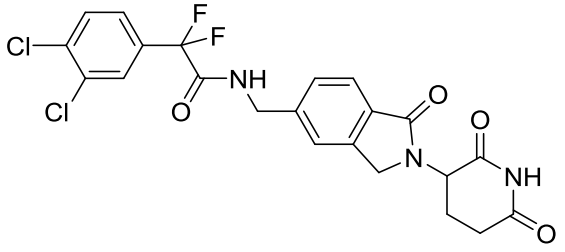
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida. A metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (.200 g, 0.541 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (0.226 g, 0.596

mmol), ácido 2,2-difluoro-2-(p-tolil)acético (0.101 g, 0.541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.262 mL, 1.624 mmol). Se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó bajo vacío para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(p-tolil)acetamida (.110 g, 0.249 mmol, 46.0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.59 (t, *J*=6.15 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.20 Hz, 2 H) 7.26 - 7.43 (m, 4 H) 5.11 (dd, *J*=13.24, 5.04 Hz, 1 H) 4.37 - 4.50 (m, 3 H) 4.22 - 4.34 (m, 1 H) 2.84 - 2.99 (m, 1 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H) 2.31 - 2.45 (m, 4 H) 1.93 - 2.07 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 442.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 5

Síntesis de

2-(3,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



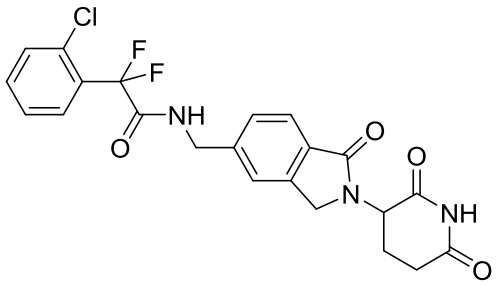
2-(3,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A

metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (.200 g, 0.541 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (0.226 g, 0.596 mmol), ácido 2-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacético (0.130 g, 0.541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.262 mL, 1.624 mmol). Se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó bajo vacío para proporcionar 2-(3,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (.110 g, 0.222 mmol, 40.9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.71 (t, *J*=5.99 Hz, 1 H) 7.79 - 7.88 (m, 2 H) 7.69 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 7.59 (dd, *J*=8.51, 2.21 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.38 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 5.11 (dd, *J*=13.08, 5.20 Hz, 1 H) 4.39 - 4.51 (m, 3 H) 4.26 - 4.37 (m, 1 H) 2.86 - 2.98 (m, 1 H) 2.61 (d, *J*=18.92 Hz, 1 H) 2.39 (dd, *J*=13.40, 4.89 Hz, 1 H) 1.95 - 2.06 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 498.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 6

Síntesis de

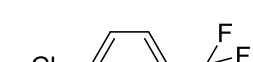
2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.200 g, 0.541 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (0.226 g, 0.596 mmol), ácido 2-(2-clorofenil)-2,2-difluoroacético (0.112 g, 0.541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.262 mL, 1.624 mmol). Se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó bajo vacío para proporcionar 2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (.090 g, 0.195 mmol, 36.0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.68 (t, *J*=6.31 Hz, 1 H) 7.68 - 7.79 (m, 2 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.46 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 5.12 (dd, *J*=13.24, 5.36 Hz, 1 H) 4.40 - 4.56 (m, 3 H) 4.27 - 4.38 (m, 1 H) 2.92 (ddd, *J*=17.50, 13.71, 5.36 Hz, 1 H) 2.61 (d, *J*=16.71 Hz, 1 H) 2.32 - 2.46 (m, 1 H) 1.94 - 2.10 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 462.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 7

Síntesis de



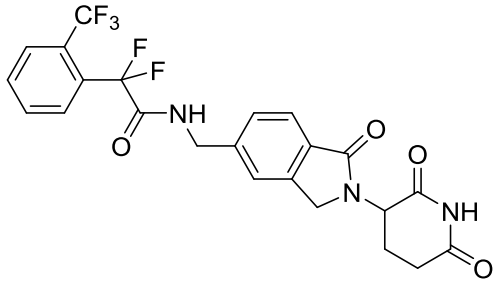
2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (.200 g, 0.541 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (0.226 g, 0.596 mmol), ácido 2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroacético (0.112 g, 0.541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.262 mL, 1.624 mmol). Se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó bajo vacío para proporcionar 2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (.080 g, 0.173 mmol, 32.0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.68 (t, *J*=6.15 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 4 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 5.11 (dd, *J*=13.24, 5.04 Hz, 1 H) 4.39 - 4.50 (m, 3 H) 4.24 - 4.35 (m, 1 H) 2.85 - 2.98 (m, 1 H) 2.61 (dd, *J*=15.29, 2.05 Hz, 1 H) 2.39 (dd, *J*=12.93, 4.73 Hz, 1 H) 1.95 - 2.07 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 462.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 8

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida



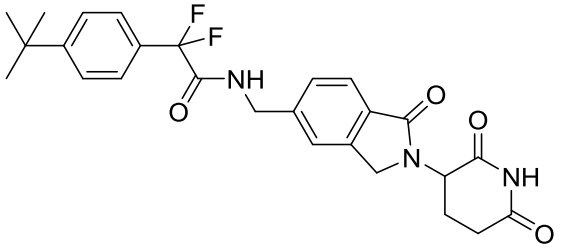
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida. A metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (.200 g, 0.541 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (0.226 g, 0.596 mmol), ácido 2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)fenil)acético (0.130 g, 0.541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.262 mL, 1.624 mmol). Se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó bajo vacío para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)-fenil)acetamida (.080 g, 0.161 mmol, 29.8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.70 (t, J=6.15 Hz, 1 H) 7.66 - 7.81 (m, 3 H) 7.47 - 7.59 (m, 3 H) 7.44 (d, J=8.51 Hz, 1

H) 5.12 (dd, *J*=13.40, 5.20 Hz, 1 H) 4.40 - 4.54 (m, 3 H) 4.27 - 4.38 (m, 1 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 2.57 - 2.67 (m, 1 H) 2.35 - 2.45 (m, 1H) 1.94 - 2.07 (m, 1 H).

Ejemplo 9

Síntesis de

2-(4-(terc-butil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo isoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



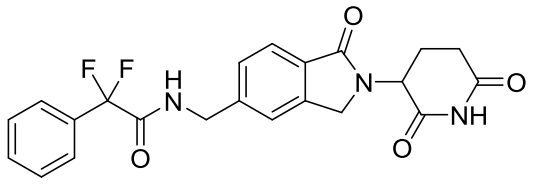
2-(4-(terc-butil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3 -il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0.200 g, 0.541 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (0.226 g, 0.596 mmol), ácido 2-(4-(terc-butil)fenil)-2,2-difluoroacético (0.124 g, 0.541 mmol) seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.262 mL, 1.624 mmol). Se dejó agitar a 25 °C durante 16 h. Se añadieron 30 mL de agua y se filtró. Se enjuagó con EtOAc, se secó bajo vacío para proporcionar 2-(4-(terc-butil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo isoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0.095 g, 0.196

mmol, 36.3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.61 (t, *J*=5.99 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 7.49 - 7.60 (m, 4 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 5.11 (dd, *J*=13.24, 5.04 Hz, 1 H) 4.37 - 4.50 (m, 3 H) 4.24 - 4.35 (m, 1 H) 2.86 - 2.98 (m, 1 H) 2.57 - 2.67 (m, 1 H) 2.38 (dd, *J*=13.40, 4.57 Hz, 1 H) 1.92 - 2.06 (m, 1 H) 1.22 - 1.36 (m, 9 H). MS (ESI) *m/z* 484.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 10

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida



A.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida.

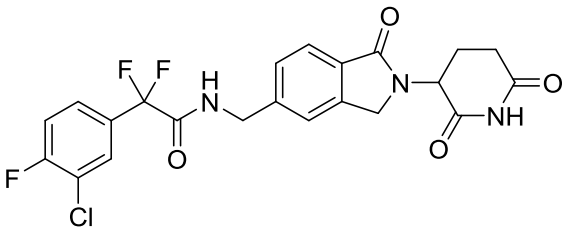
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-fenilacético (0.023 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida (0.039 g, 0.091 mmol, 67.4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.67 (t, *J* = 6.25 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.81 Hz, 1H), 7.50 - 7.62 (m, 5H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 5.08, 13.28 Hz, 1H), 4.38 - 4.47 (m, 3H), 4.24 - 4.31 (m, 1H), 2.86 - 2.97 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 2.32 - 2.45 (m, 1H), 1.99 (dtd, *J* = 2.34, 5.25, 12.55 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 428.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 11

Síntesis de

2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A.

2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.

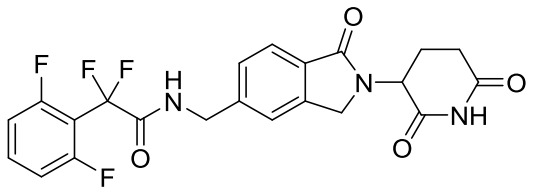
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (0.030 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 9.72 (t, *J* = 6.05 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.76, 7.23 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.81 Hz, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.08, 13.28 Hz, 1H), 4.40 - 4.48 (m, 3H), 4.26 - 4.34 (m, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 5.47, 13.77, 17.48 Hz, 1H), 2.56 -

2.64 (m, 1H), 2.31 - 2.45 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 480.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 12

Síntesis de

2-(2,6-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A.

2-(2,6-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2-(2,6-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (0.028 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1%

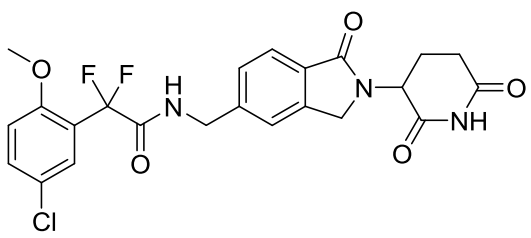
de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir

2-(2,6-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0.039 g, 0.084 mmol, 62.2 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.73 (t, *J* = 5.99 Hz, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.67, 9.62 Hz, 2H), 5.11 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.99 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 17.34 Hz, 1H), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 5.36, 13.71, 17.50 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 4.57, 13.19 Hz, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 2.36, 5.26, 12.65 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 464.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 13

Síntesis de

2-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A.

2-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.

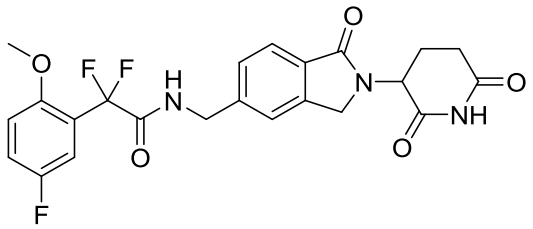
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-2,2-difluoroacético (0.032 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0.044 g, 0.089 mmol, 66.1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.41 (t, *J* = 5.99 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 2.84, 8.83 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.52 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.57 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.83 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.43 - 4.49

(m, 3H), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 5.36, 13.71, 17.50 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 4.26, 13.08 Hz, 1H), 2.00 (dtd, *J* = 2.52, 5.32, 12.69 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 492.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 14

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acetamida



A.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acetamida.

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acético (0.030 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se

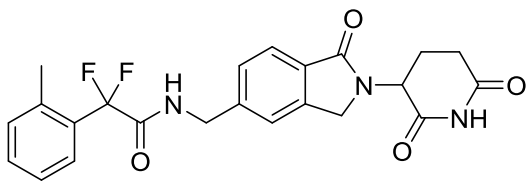
recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)acetamida (0.043 g, 0.090 mmol, 66.8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.40 (t, *J* = 5.99 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.57 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.43 - 4.50 (m, 3H), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.92 (ddd, *J* = 5.52, 13.64, 17.42 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 4.10, 13.24 Hz, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 2.21, 5.34, 12.65 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 476.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 15

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(o-tolil)acetamida



A.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(o-tolil)acetamida.

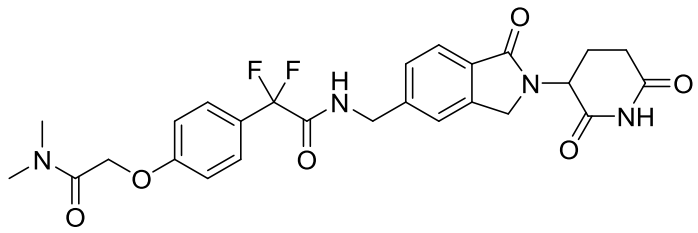
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-(o-tolil)acético (0.025 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(o-tolil)acetamida (0.038 g, 0.086 mmol, 63.6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.59 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 3H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 5.36, 13.24 Hz, 1H), 4.41 - 4.49 (m, 3H), 4.27

- 4.33 (m, 1H), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (qd, *J* = 4.41, 13.24 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (dtd, *J* = 2.21, 5.32, 12.69 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 442.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 16

Síntesis de

2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A.

2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (0.037 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se

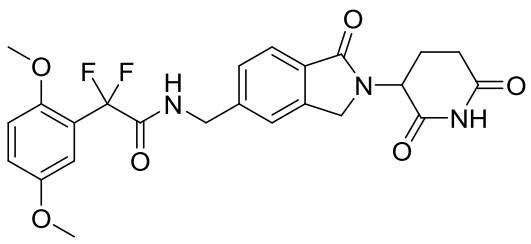
recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir

2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0.021 g, 0.040 mmol, 29.4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 6.15 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 0.63, 7.57 Hz, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.38 (m, 2H), 7.00 - 7.04 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.39 - 4.46 (m, 3H), 4.26 - 4.31 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.57 - 2.62 (m, 1H), 2.33 - 2.43 (m, 1H), 2.00 (dtd, *J* = 2.36, 5.18, 12.49 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 529.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 17

Síntesis de

2-(2,5-dimetoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A.

2-(2,5-dimetoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.

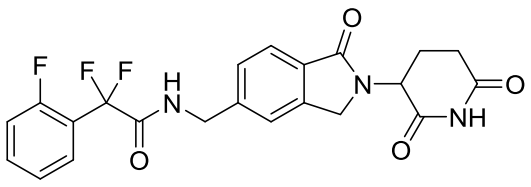
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2-(2,5-dimetoxifenil)-2,2-difluoroacético (0.031 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir 2-(2,5-dimetoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0.043 g, 0.088 mmol, 65.2 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.33 (t, *J* = 5.99 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 1H), 7.04 - 7.10

(m, 3H), 5.11 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.43 - 4.49 (m, 3H), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (ddd, *J* = 5.52, 13.56, 17.50 Hz, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 4.73, 13.24 Hz, 1H), 2.00 (dtd, *J* = 2.36, 5.30, 12.57 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 488.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 18

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acetamida



A.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acetamida.

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acético (0.026 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de

1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin

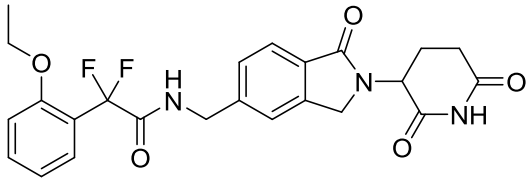
io 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acetamida (0.030 g, 0.067 mmol, 49.8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.69 (t, *J* = 6.15 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.31 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 17.34 Hz, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 5.52, 13.64, 17.42 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 4.73, 13.24 Hz, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 2.36, 5.26, 12.65 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 446.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 19

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetamida



A.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetamida.

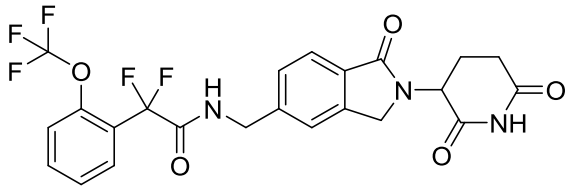
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacético (0.029 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetamida (0.045 g, 0.095 mmol, 70.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)

δ 10.97 (s, 1H), 9.31 (t, *J* = 6.15 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.58, 7.57 Hz, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.51 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 0.79, 7.49 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 3H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 3.99 (q, *J* = 6.94 Hz, 2H), 2.87 - 2.96 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 4.41, 13.24 Hz, 1H), 2.00 (dtd, *J* = 2.21, 5.08, 12.53 Hz, 1H), 1.13 (t, *J* = 6.94 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 472.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 20

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



A.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

.

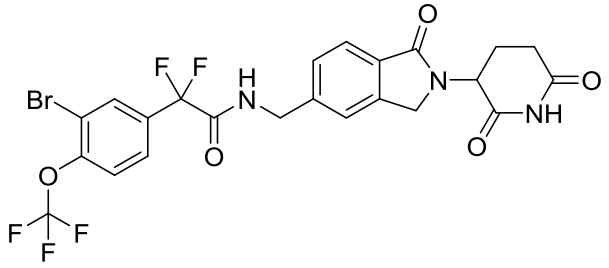
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido

2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acético (0.035 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (0.047 g, 0.092 mmol, 67.9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.69 (t, *J* = 5.83 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.58, 7.88 Hz, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.04, 13.24 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.31 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 17.34 Hz, 1H), 4.28 - 4.33 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 5.36, 13.79, 17.42 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 4.26, 13.19 Hz, 1H), 2.00 (dtd, *J* = 2.36, 5.26, 12.65 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 512.2 $[M+1]^{+}$.

Ejemplo 21

Síntesis de

2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A.

2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida.

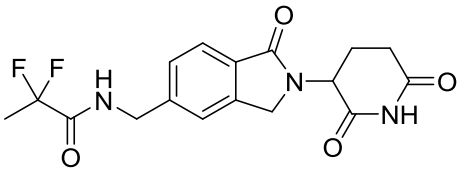
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (0.045 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron

y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir 2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (0.048 g, 0.081 mmol, 60.1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.75 (t, *J* = 6.15 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.89 Hz, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.57 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.04, 13.24 Hz, 1H), 4.41 - 4.49 (m, 3H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 5.36, 13.71, 17.50 Hz, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 1H), 2.39 (qd, *J* = 4.41, 13.24 Hz, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 2.21, 5.20, 12.61 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 592.0 $[M+2]^+$.

Ejemplo 22

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoropropanamida



A.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoropropanamida.

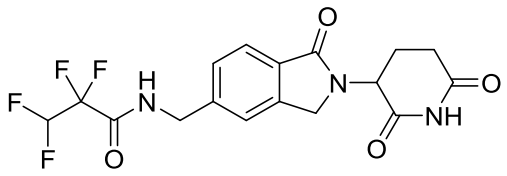
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona,

ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2,2-difluoropropanoico (0.015 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoropropanamida (0.016 g, 0.044 mmol, 32.4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.36 (t, *J* = 5.99 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.43 - 4.49 (m, 3H), 4.30 - 4.35 (m, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 5.52, 13.64, 17.42 Hz, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 4.57, 13.19 Hz, 1H), 2.01 (dtd, *J* = 2.21, 5.16, 12.69 Hz, 1H), 1.74 - 1.84 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* 366.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 23

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2,3,3-tetrafluoropropanamida



A.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2,3,3-tetrafluoropropanamida.

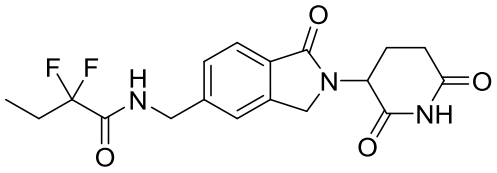
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2,2,3,3-tetrafluoropropanoico (0.020 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2,3,3-tetrafluoropropanamida (0.013 g, 0.032 mmol, 23.93 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.92 (t, *J* = 5.99 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 6.64 - 6.89 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.04, 13.24 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.31 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 17.34 Hz, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (qd, *J* = 4.73, 13.24 Hz, 1H), 2.00 (dtd, *J* = 2.21, 5.24, 12.53 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 402.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 24

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluorobutanamida



A.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluorobutanamida.

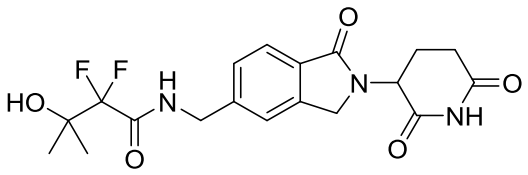
3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2,2-difluorobutanoico (0.017 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y

hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluorobutanamida (0.027 g, 0.071 mmol, 52.6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.37 (t, *J* = 5.99 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 3H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 5.36, 13.64, 17.58 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (qd, *J* = 4.57, 13.29 Hz, 1H), 1.97 - 2.14 (m, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.41 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 380.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 25

Síntesis de

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutanamida



A.

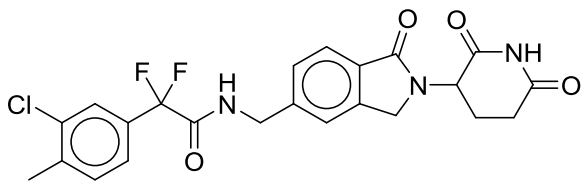
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutanamida.

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-Dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutanoico (0.021 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metilbutanamida (0.049 g, 0.120 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)

δ 10.97 (s, 1H), 9.07 (t, *J* = 5.99 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 5.10 (dd, *J* = 5.04, 13.24 Hz, 1H), 4.41 - 4.46 (m, 3H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 2.86 - 2.96 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (qd, *J* = 4.57, 13.19 Hz, 1H), 2.00 (dtd, *J* = 2.36, 5.26, 12.65 Hz, 1H), 1.24 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 410.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 26

2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-(3-cloro-4-metilfenil)etanona: A una solución agitada de 3-cloro-4-metilbenzonitrilo (3 g, 19.86 mmol) en benceno (25 mL) se añadió yoduro de metil magnesio (6.6 mL, 19.86 mmol, 3M en éter dietílico) a temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 8h. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico 6N (25 mL) y se agitó a 80 °C durante 6h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para

proporcionar 1-(3-cloro-4-metilfenil)etanona (2 g, 11.90 mmol, 60% de rendimiento) como sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

B. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-metilfenil)etanona (500 mg, 2.97 mmol) en piridina (5 mL) se añadió dióxido de selenio (660 mg, 5.95 mmol) y se agitó durante 12h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (2 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 5 mL), salmuera (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (300 mg, 1.32 mmol, 45%) como un líquido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (dd, *J* = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

C. 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A 2-(3-Cloro-4-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (300 mg, 1.32 mmol) se añadió trifluoruro de dietil amino azufre (2 mL) y se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 5 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (200 mg, 0.804 mmol, 61 %) como un líquido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H).

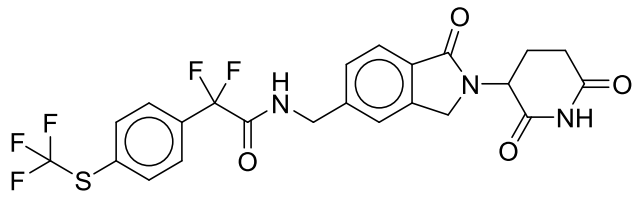
D. Ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (200 mg, 0.806 mmol) en metanol/ tetrahidrofurano /agua (10 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (169 mg, 4.03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacético (150 mg, 0.68 mmol, 84% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

E.

2-(3-Cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.619 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió ácido 2-(3-cloro-4-metilfenil)-2,2-difluoroacético (150 mg, 0.68 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (240 mg, 1.85 mmol), hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (352 mg, 0.92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 70% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para producir 2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (40 mg, 0.08 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 476.18 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 3H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.12 (m, 4H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.46 – 2.27 (m, 4H), 2.06-1.93 (m, 1H).

Ejemplo 27

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetamida



A. 1-(4-(Trifluorometiltio)fenil)etanona. En un matraz de fondo redondo agitado y vaciado se tomaron fosfato de potasio (19.38 g, 91.44 mmol), tamices moleculares (5 g, 4Å), azufre-8 (2.92 g, 91.44 mmol), carbonato de plata (16.80 g, 60.96 mmol), ácido (4-acetilfenil)borónico (5 g, 30.48 mmol), tiocianato de cobre (1) (370 mg, 3.04 mmol) y 1,10-fenantrolina (1.09 g, 6.09). Trimetil(trifluorometil)silano (21.67 g, 152.43 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (50 mL) se añadió al matraz de fondo redondo y se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita, se añadió agua fría (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar

1-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanona (2.8 g, 13.20 mmol, 45%) como un líquido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 – 7.89 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.80 – 2.42 (m, 3H).

B. 2-Oxo-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanona (2.5 g, 11.79 mmol) en piridina (50 mL) se añadió dióxido de selenio (2.61 g, 23.58 mmol) y se agitó durante 4h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió diclorometano (30 mL) seguido por cloroformiato de etilo (5 mL) a 0 °C y se agitó durante 2h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH-4 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-oxo-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo (2.0 g, 7.19 mmol, 62%) como un líquido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 – 8.04 (m, 2H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 4.61 – 4.33 (m, 2H), 1.49 – 1.34 (m, 3H).

C. 2,2-Difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo. A 2-oxo-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo (2.0 g, 7.19

mmol) se añadió trifluoruro de dietil amino azufre (1.4 mL, 10.79 mmol) y se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo (2.0 g, 6.66 mmol, 95 %) como un líquido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acético. A una solución agitada fría (0°C) de 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetato de etilo (1.5 g, 5.0 mmol) en metanol acuoso (10 mL, 80%) se añadió hidróxido de sodio (0.4 g, 10.0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acético (1 g, 3.67 mmol, 73% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 271.22

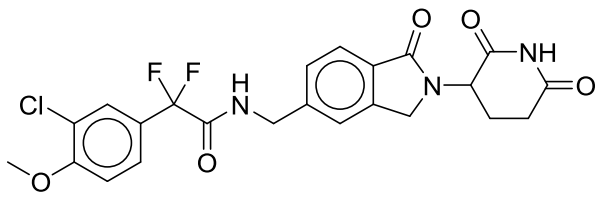
$[M-1]^+$.

E.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio) fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de metansulfonato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1.61 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acético (520 mg, 1.94 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.86 mL, 4.8 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (920 mg, 2.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y el sólido precipitado se filtró, se secó bajo vacío y se purificó por Columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 70% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetamida (60 mg, 0.11 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 528.07 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.81 – 7.61 (m, 3H), 7.53 – 7.21 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.57 – 4.10 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 2.42 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 28

2-(3-Cloro-4-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-metoxifenil)etanona (2 g, 10.83 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (3 g, 27.08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (30 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (6 mL) al filtrado a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de clorhidrato 1N (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1.45 g, 5.98 mmol, 55% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 242.1 $[M]^{+\cdot}$

B. 2-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacetato de

etilo. 2-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1.45 g, 5.99 mmol) se añadió en porciones en trifluoruro de dietilamino azufre (2.35 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1 g, 3.78 mmol, 63% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 264.1 $[M]^{+\cdot}$.

C. Ácido 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1 g, 3.78 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (480 mg, 11.36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua (20 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 15 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre

sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacético (550 mg, 2.32 mmol, 61% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

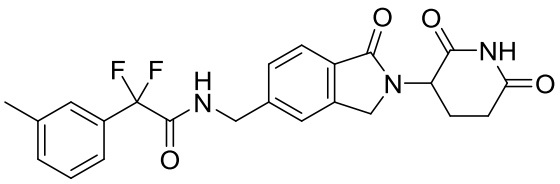
D.

2-(3-Cloro-4-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (6 mL) se añadió ácido 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-2,2-difluoroacético (252 mg, 1.07 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (442 mg, 1.16 mmol) y diisoproiletilamina (375 mg, 2.91 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna Grace de fase inversa C18 Reveleris (45-55% de acetonitrilo en 0.1% de ácido fórmico acuoso) para proporcionar 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-o

xoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (58 mg, 11.7 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 492.47 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 9.62 (t, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.25 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 29

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(*m*-tolil)acetamida



A. 2-Oxo-2-m-tolilacetato de etilo. A una solución agitada de 1-*m*-toliletanona (3.0 g, 22.37 mmol) en piridina (50 mL) se añadió dióxido de selenio (4.96 g, 44.74 mmol) y se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (6 mL) a 0 °C y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de

etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-oxo-2-m-tolilacetato de etilo (2.0 g, 10.41 mmol, 46.6 %) como un líquido. GC-MS (ESI) *m/z* 192.2.

B. 2,2-Difluoro-2-m-tolilacetato de etilo. Una solución agitada de 2-oxo-2-m-tolilacetato de etilo (2.0 g, 10.41 mmol) se hizo reaccionar con trifluoruro de dietil amino azufre (3.41 mL, 26.02 mmol) y se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-m-tolilacetato de etilo (1.2 g, 5.60 mmol, 52.4 %) como un líquido. GC-MS (ESI) *m/z* 214.1.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-m-tolilacético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-*m*-tolilacetato de etilo (1.2 g, 7.47 mmol) en mezcla de solventes tetrahidrofurano-metanol-agua (45 mL, 1:1:1), se añadió hidróxido de litio (1.85 g, 44.84 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico

acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-*m*-tolilacético (900 mg, 4.83 mmol, 86.5% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 185.21 $[M-1]^-$.

D.

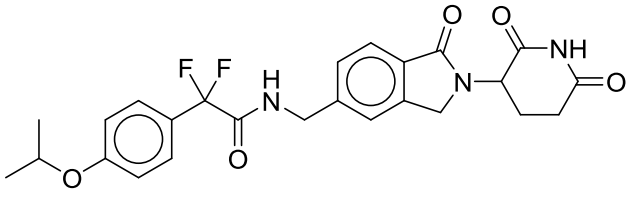
N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(m-tolil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-*m*-tolilacético (216.6 mg, 0.970 mmol) en piridina (10 mL) se añadió tricloruro de fósforo (0.3 mL, 2.912 mmol) y se agitó a 0 °C-5 °C durante 1h. (300 mg, 2.40 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C y agitación continua a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna Grace de fase inversa C18 Reveleris utilizando 45% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(m-tolil)acetamida (63 mg, 0.147 mmol, 14.7% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 442.25 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.61 (t, *J* = 6.1 Hz,

1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 6H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.22 (m, 4H), 2.98 – 2.82 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.24 (m, 4H), 2.05 – 1.93 (m, 1H).

Ejemplo 30

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetamida



A. 1-(4-Isopropoxifenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-hidroxifenil)etanona (2.5 g, 18.38 mmol) en N,N-dimetilformamida se añadió carbonato de potasio (6.34 g, 45.95 mmol) seguido por yoduro de isopropilo (4.59 g, 27.57 mmol) a 0 °C y luego se calentó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron. El compuesto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (100-200 gel de sílice, 20% acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 1-(4-isopropoxifenil)etanona (2 g, 11.23 mmol, 61% de rendimiento) como un líquido. MS (ESI) *m/z* 179.13 $[M+H]^{+\cdot}$

B. 2-(4-Isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-isopropoxifenil)etanona (3 g, 16.85 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (4.67 g, 42.1 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (30 mL). El filtrado se enfrió a 0 °C, se trató con cloroformiato de etilo (6 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de clorhidrato 1N (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (3 g, 12.76 mmol, 75% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 236.2 $[M]^{+\cdot}$.

C. 2,2-Difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetato de etilo. A 2-(4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (3 g, 12.76 mmol) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (4.9 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar

2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetato de etilo (2 g, 7.75 mmol, 61% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 258.2 $[M+H]^{+\cdot}$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetato de etilo (2 g, 7.75 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (20 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1.6 g, 38.75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua (20 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 20 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acético (1.2 g, 5.21 mmol, 67% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 6 Hz, 6H).

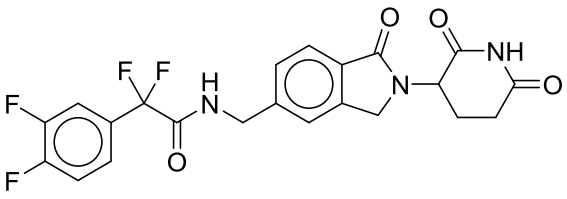
E. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acético (267 mg, 1.16 mmol) en

piridina (6 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.27 mL, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (45-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetamida (27 mg, 0.05 mmol, 6% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 486.09 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.49 – 4.27 (m, 4H), 3.02 – 2.83 (m, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 31

2-(3,4-Difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxois

oindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(3,4-Difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3,4-difluorofenil)etanona (1 g, 6.4 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (1.7 g, 16.01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (30 mL). Cloroformiato de etilo (4 mL) se añadió al filtrado a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de clorhidrato 1N (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (750 mg, 3.50 mmol, 55% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 214.1 $[M]^+$.

B. 2-(3,4-Difluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. 2-(3,4-Difluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (750 mg, 3.5 mmol) se añadió a trifluoruro de dietilamino azufre (1.37 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente

durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (520 mg, 2.20 mmol, 63% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 236.1 $[M]^{+\cdot}$

C. Ácido 2-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (500 mg, 2.11 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (267 mg, 6.35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL) se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (300 mg, 1.44 mmol, 68% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 208.1 $[M]^{+}$.

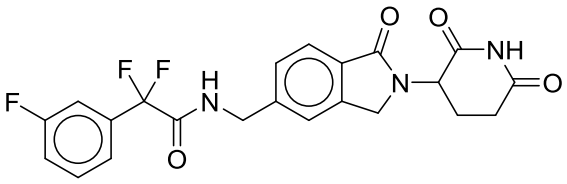
D.

2-(3,4-Difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (6 mL) se añadió ácido 2-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (222 mg, 1.07 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (442 mg, 1.16 mmol) y diisoproiletilamina (0.5 mL, 2.91 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna Grace de fase inversa C18 Reveleris (45-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (75 mg, 0.16 mmol, 17% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 463.99 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.69 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* =

13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 1H).

Ejemplo 32

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetamida



A. 2-(3-Fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3-fluorofenil)etanona (2 g, 14.48 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (4.01 g, 36.19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (30 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (6 mL) al filtrado a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de clorhidrato 1N (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1.5 g, 7.65 mmol, 53%

de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 196.1 $[M]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(3-fluorofenil)acetato de etilo. 2-(3-Fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1.5 g, 7.65 mmol) se añadió a trifluoruro de dietilamino azufre (3 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetato de etilo (850 mg, 3.89 mmol, 90% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 218.1 $[M]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetato de etilo (850 mg, 3.89 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (491 mg, 11.69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato

de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acético (500 mg, 2.63 mmol, 67% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 190.1 $[M]^+$.

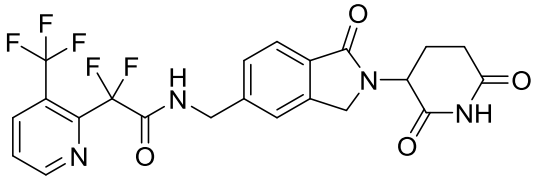
D.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetamida. A una solución agitada de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (203 mg, 1.07 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (6 mL) se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acético (300 mg, 0.97 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (442 mg, 1.16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (375 mg, 2.91 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El compuesto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (45-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetamida (45 mg, 0.1 mmol, 10% de

rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 446.04 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.68 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 4H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.46 – 2.28 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 1H).

Ejemplo 33

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



A.

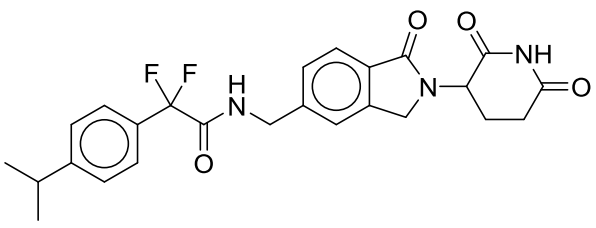
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida.

3-(5-(Aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) se colocó en un vial con N,N-dimetilformamida (1.0 mL), ácido 2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acético (0.033 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin

io 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (0.033 g, 0.066 mmol, 49.1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.59 (t, *J* = 6.15 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 4.73 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 1.26, 8.20 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 4.73, 8.20 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.57 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 0.63, 7.88 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.31 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 17.34 Hz, 1H), 4.32 - 4.37 (m, 1H), 2.88 - 2.97 (m, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 1H), 2.36 - 2.46 (m, 1H), 2.02 (dtd, *J* = 2.21, 5.16, 12.69 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 497.4 $[M+1]^+$.

Ejemplo 34

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetamida



A. 2-(4-Isopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-isopropilfenil)etanona (2.0 g, 12.33 mmol) en piridina (25 mL) se añadió dióxido de selenio (3.42 g, 30.82 mmol) y se agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (6 mL) a 0 °C y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(4-isopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo (2.0 g, 9.09 mmol, 74% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 221.29 $[M+1]^+$.

B. **2,2-Difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetato de etilo.** A 2-(4-isopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.0 g, 4.27 mmol) se añadió trifluoruro de dietil amino azufre (3 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetato de etilo (1.0 g, 4.13 mmol, 91% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 242.2 $[M]^+$.

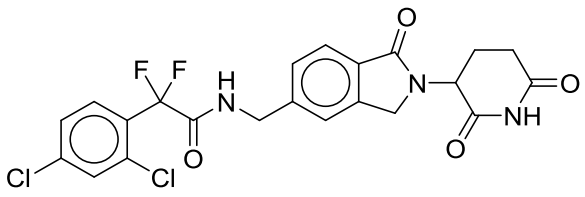
C. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetato de etilo (1.0 g, 4.13 mmol) en tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (868 mg, 20.66 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acético (700 mg, 3.27 mmol, 79% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 213.33 $[M-1]^+$.

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acético (200 mg, 0.93 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (429 mg, 2.80 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (290 mg, 0.93 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo

(3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 50-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetamida (85 mg, 0.18 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z* 470.21 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.60 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 5.10 (dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 4H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 2.74 – 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.3-1.12 (m, 6H).

Ejemplo 35

2-(2,4-Diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(2,4-Diclorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una

solución agitada de 1-(2,4-diclorofenil)etanona (3.0 g, 15.87 mmol) en piridina (20 mL) se añadió dióxido de selenio (3.5 g, 31.74 mmol) y se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (6 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoacetato de etilo (3.0 g, 12.19 mmol, 76% de rendimiento). ^{1}HNMR cumple. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.37 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3H),

B. 2-(2,4-Diclorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Una solución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1.0 g, 4.58 mmol) y trifluoruro de dietil amino azufre (3.7 g, 22.89 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.0 g, 3.73 mmol, 92 % de rendimiento). GCMS (*m/z*) 268 $[M]^+$.

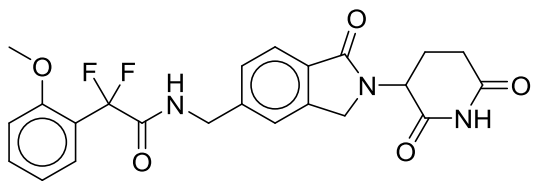
C. Ácido 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.0 g, 3.73 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (940.2 mg, 22.38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacético (800 mg, 3.33 mmol, 89% de rendimiento. MS (ESI) *m/z* 241 $[M+2]^+$.

D. 2-(2,4-Diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-2,2-difluoroacético (279.6 mg, 1.165 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.3 mL, 2.91 mmol) y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo

(2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna Grace de fase inversa C18 Reveleris utilizando 50-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(2,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (60 mg, 0.12 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 496.03 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (m, 1H), 9.70 (t, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.84 – 7.65 (m, 3H), 7.66 – 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.0 Hz, 1H),, 5.11 (dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.49 (br d, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.60 – 2.57 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 36

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetamida



A. 2-(2-Metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(2-metoxifenil)etanona (2.0 g, 13.32 mmol)

en piridina (25 mL) se añadió dióxido de selenio (3.7 g, 33.29 mmol) y se agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (6 mL) a 0 °C y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(2-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (2.0 g, 9.62 mmol, 72% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 208.2 $[M]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(2-metoxifenil)acetato de etilo. A 2-(2-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1.0 g, 4.81 mmol) se añadió trifluoruro de dietil amino azufre (3 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetato de etilo (1.0 g, 4.35 mmol, 90% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 230.2 $[M^+]$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetato de etilo (1.0 g, 4.35mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (913

mg, 21.74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acético (700 mg, 3.46 mmol, 79% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 201.29 $[M-1]^+$.

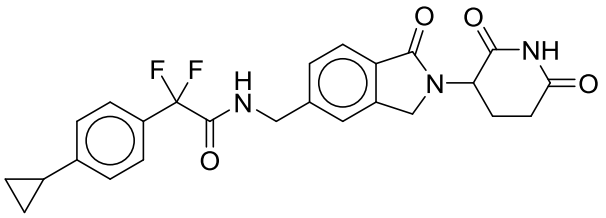
D.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acético (200 mg, 0.99 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (454 mg, 0.99 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (306 mg, 0.99 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 50-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para producir

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetamida (80 mg, 0.17 mmol, 17% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 458.15 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.37 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 4H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 5.11 (dd, *J*=5.0, 13.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.01 - 2.85 (m, 1H), 2.74 – 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 1H).

Ejemplo 37

2-(4-Ciclopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-(4-Ciclopropilfenil)etanona. A una solución agitada y desgasificada de 1-(4-bromofenil)etanona (1 g, 5.02 mmol) en agua: 1,4-dioxano (1:10, 50 mL) se añadió ácido ciclopropilborónico (519 mg, 6.02 mmol) seguido por fosfato de potasio (3.2g, 15.07 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (205 mg, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10min y se calentó a 100 °C durante 8h. La mezcla de reacción se enfrió

a temperatura ambiente y se filtró a través de la almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 20% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 1-(4-ciclopropilfenil)etanona (700 mg, 4.37 mmol, 87% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 160.2 $[M]^+$.

B. 2-(4-Ciclopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-ciclopropilfenil)etanona (700 mg, 4.37 mmol) en piridina (10 mL) se añadió dióxido de selenio (1.2 g, 10.93 mmol) y se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (2 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenil)-2-oxoacetato de etilo (890 mg, 4.08 mmol, 93% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 218.2 $[M]^+$.

C. 2-(4-Ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Una solución de 2-(4-ciclopropilfenil)-2-oxoacetato de

etilo (890 mg, 4.08 mmol) y trifluoruro de dietil amino azufre (3.7 g, 22.89 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (920 mg, 3.83 mmol, 94 % de rendimiento). GCMS (*m/z*) 240.2 $[M]^+$.

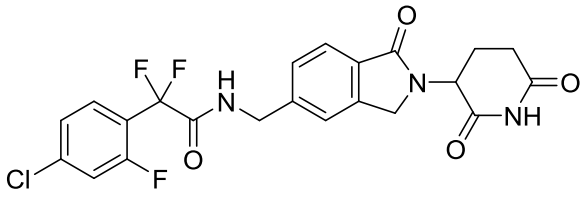
D. Ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (920 mg, 3.83 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (483 mg, 11.49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacético (750 mg, 3.53 mmol, 92% de rendimiento). GCMS (*m/z)* 212.1 $[M]^+$.

E. 2-(4-Ciclopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución

agitada fría (0 °C) de ácido 2-(4-ciclopropilfenil)-2,2-difluoroacético (200 mg, 0.943 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.4 mL, 2.830 mmol) y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (359 mg, 1.16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-45% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (90 mg, 0.192 mmol, 20.0 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 468.13 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.58 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.10 (dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.21 (m, 4H), 3.00 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.04 - 0.97 (m, 2H), 0.55 – 0.77 (m, 2H).

Ejemplo 38

2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanona (2.0 g, 11.588 mmol) en piridina (30 mL) se añadió dióxido de selenio (2.57 g, 23.176 mmol) y se agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (4 mL) a 0 °C y se agitó durante 2h. A la mezcla de reacción se añadió agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 5-10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1.71 g, 7.434 mmol, 64% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z*.230.1.

B. 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1.71 g, 7.434 mmol) se hizo reaccionar con trifluoruro de dietilamino azufre (2.45 mL, 18.585 mmol) y se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.0 g, 4.087 mmol, 55% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z*.252.1.

C. Ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.0 g, 4.087 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:etanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.85 g, 20.436 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (550 mg,

2.455 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z*.224.0.

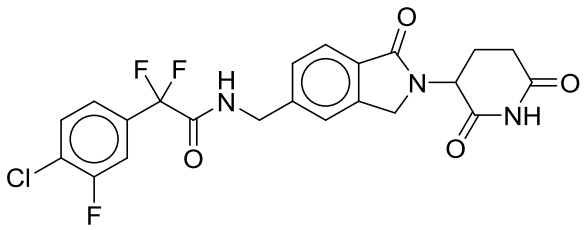
D.

2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (217 mg, 0.968 mmol) en piridina se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.906 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. A esta mezcla de reacción se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para producir 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (59 mg, 0.123 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 480.07 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 11.1, 7.8 Hz, 3H), 7.55 – 7.29 (m, 3H),

5.16-5.09 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.27 (m, 4H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H).

Ejemplo 39

2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (2.0 g, 11.62 mmol) en piridina (20 mL) se añadió dióxido de selenio (2.5 g, 23.25 mmol) y se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (6 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (2.0 g, 8.69 mmol, 75% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 230 $[M]^+$.

B. 2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de

etilo. Una solución de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1.0 g, 4.34 mmol) y trifluoruro de dietil amino azufre (3.7 g, 22.89 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 3.57 mmol, 82 % de rendimiento). GCMS (*m/z*) 252.1 $[M]^+$.

C. Ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3.17 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (20 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (798 mg, 19.04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (600 mg, 2.67 mmol, 84% de rendimiento. MS (ESI) *m/z* 223.1 $[M-1]^+$.

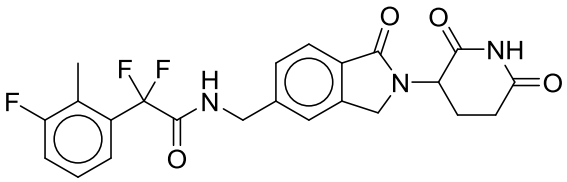
D.

2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (261 mg, 1.165 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.3 mL, 2.91 mmol) y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna Grace de fase inversa C18 Reveleris utilizando 50-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (50 mg, 0.10 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 480.05 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 7.81 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.49 – 7.32 (m, 3H), 5.10 (br dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 3H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (br

s, 1H), 2.44 – 2.26 (m, 1H), 2.06 –1.94 (m, 1H).

Ejemplo 40

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetamida



A. 1-(3-Fluoro-2-metilfenil)etanona. A una solución agitada de 3-fluoro-2-metilbenzonitrilo (3 g, 22.22 mmol) en benceno (20 mL) se añadió yoduro de metil magnesio (9.0 mL, 26.64 mmol, 3M en éter dietílico) a 0 °C y se agitó a 80 °C durante 8h. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 6N (25 mL) y se agitó y se calentó a 80 °C durante 8h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-(3-fluoro-2-metilfenil)etanona (920 mg, 6.05 mmol, 27% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 152.2 $[M]^+$.

B. 2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3-fluoro-2-metilfenil)etanona (900 mg, 5.91 mmol) en piridina (25 mL) se añadió dióxido de selenio (1.7

g, 14.79 mmol) y se agitó durante 12h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (3 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.2 g, 5.71 mmol, 96%). GCMS (*m/z*) 210.2 $[M]^+$.

C. 2,2-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetato de etilo. Una solución de 2-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.2 g, 5.71 mmol) y trifluoruro de dietil amino azufre (4.3 g, 26.67 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetato de etilo (1.0 g, 4.31 mmol, 76 %) como un líquido marrón. GCMS (*m/z*) 232.2 $[M]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de

2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetato de etilo (1.0 g, 4.31 mmol) en metanol: tetrahidrofurano:agua (1:1:1, 30 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (543 mg, 12.93 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acético (800 mg, 3.92 mmol, 91% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 204.1 $[M]^+$.

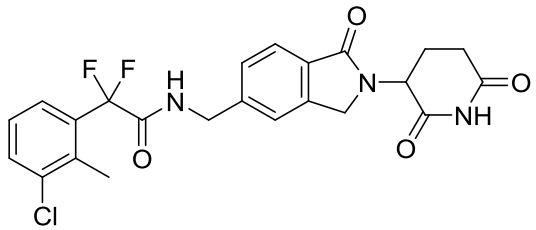
E.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acético (200 mg, 0.98 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.3 mL, 2.94 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (303 mg, 0.98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y

se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-45% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetamida (80 mg, 0.17 mmol, 18.0 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 460.10 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.68 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.31 (m, 5H), 5.10 (dd, *J*=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.22 (m, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.21 (br s, 3H), 2.09 - 1.92 (m, 1H).

Ejemplo 41

2-(3-Cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-(3-Cloro-2-metilfenil)etanona. A una solución agitada de 3-cloro-2-metilbenzonitrilo (2.0 g, 13.245 mmol) en benceno (30 mL) se añadió yoduro de metil magnesio (3M) en solución de éter dietílico (5.3 mL, 15.89 mmol) a 0 °C y se agitó durante

16h a 75 °C. La mezcla de reacción se trató con solución de ácido clorhídrico acuoso 6N (20 mL) a 0 °C y se agitó durante 4h a 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 5-8% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 1-(4-cloro-2-metilfenil)etanona (1.4 g, 8.333 mmol, 63% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z*.168.1.

B. 2-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-metilfenil)etanona (1.4 g, 8.333 mmol) en piridina (30 mL) a 0 °C, se añadió dióxido de selenio (1.85 g, 16.666 mmol) y se agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (3 mL) a 0 °C y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 5-10% acetato de etilo en éter de petróleo para producir 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.1 g, 4.867

mmol, 58.5% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z*.226.1.

C. 2-(3-Cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.1 g, 4.867 mmol) se añadió trifluoruro de dietil amino azufre (1.6 mL, 12.168 mmol) y se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (710 mg, 2.862 mmol, 58% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z*.248.1.

D. Ácido 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (710 mg, 2.862 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:etanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0.6 g, 14.314 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar

ácido 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético (382 g, 1.736 mmol, 60% de rendimiento) como un sólido. MS (ESI) *m/z* 219.17 $[M-1]^-$.

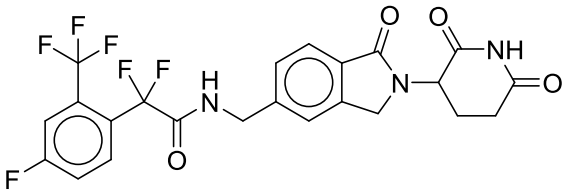
E.

2-(3-Cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(3-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético (213 mg, 0.968 mmol) en piridina se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.906 mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(3-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (62 mg, 0.130 mmol, 13% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 476.07 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 15.3, 7.9 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46

(s, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.27 (m, 4H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 1H).

Ejemplo 42

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetamida



A.

2,2-Difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 4-fluoro-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno (500 mg, 1.72 mmol) en dimetilsulfóxido (5.2 mL) se añadió cobre (329 mg, 5.17 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (418 mg, 2.07 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (300 mg, 1.05 mmol, 61 %). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87

– 7.83 (m, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 4.35 – 4.30 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H).

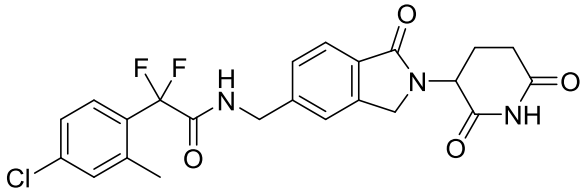
B. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (300 mg, 1.05 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (132 mg, 3.15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acético (220 mg, 0.85 mmol, 81% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 257.1 $[M-1]^+$.

C. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acético (200 mg, 0.78 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (356 mg, 2.32 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (302 mg, 0.78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 55-60% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (75 mg, 0.17mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 514.07 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.73 – 9.62 (m, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 5.11 (dd, *J*=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.23 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H).

Ejemplo 43

2-(4-Cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-(4-Cloro -2-metilfenil)etanona. A una solución agitada de 4-cloro-2-metilbenzonitrilo (2.0 g, 13.193 mmol) en benceno (30 mL) se añadió yoduro de metil magnesio (3M) en solución de éter dietílico (5.27 mL, 15.83 mmol) a 0 °C y se agitó durante 16h a 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se enfrió con solución de ácido clorhídrico 6N (20 mL) y se continuó agitando a 75 °C durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 5-10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 1-(4-cloro-2-metilfenil)etanona (1.5 g, 8.928 mmol, 67% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z*.168.1.

B. 2-(4-Cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-metilfenil)etanona (1.5 g, 8.928 mmol) en piridina (30 mL) se añadió dióxido de selenio (2 g, 17.857 mmol) y se agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (3 mL) a 0 °C y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 5-10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.1 g, 4.867 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z*.226.2.

C. 2-(4-Cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.1 g, 4.867 mmol) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (1.6 mL, 12.168 mmol) y se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (692 mg, 2.790 mmol, 57% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z*.248.1.

D. Ácido 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (692 mg, 2.790 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:etanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (585 mg, 13.951 mmol) y se

agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético (446 g, 2.027 mmol, 72% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 219.29 $[M-1]^-$.

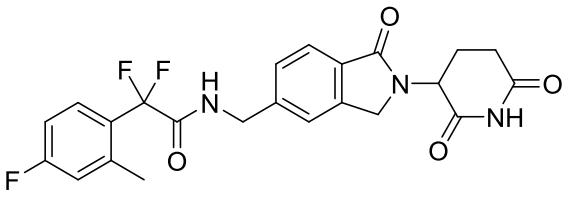
E.

2-(4-Cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacético (213 mg, 0.968 mmol) en piridina se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.906 mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-60% de

acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(4-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (90 mg, 0.189 mmol, 19.5% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 476.09 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 4H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.25 (m, 4H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 4H), 2.08 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 44

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida



A. 1-(4-Fluoro-2-metilfenil)etanona. A una solución agitada de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (2.0 g, 14.803 mmol) en benceno (30 mL) se añadió yoduro de metil magnesio (3M) en solución de éter dietílico (5.92 mL, 17.764 mmol) a 0 °C y se agitó durante 16h a 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se enfrió con solución de ácido clorhídrico 6N (20 mL) y se continuó agitando a 75 °C durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 5-10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 1-(4-fluoro-2-metilfenil)etanona (1.6 g, 10.526 mmol, 71% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z*.152.2.

B. 2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-metilfenil)etanona (1.6 g, 10.526 mmol) en piridina (30 mL) se añadió dióxido de selenio (2.3 g, 21.052 mmol) y se agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (3.2 mL) a 0 °C y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 5-10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.37 g, 6.523 mmol, 62% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z*.210.1.

C. 2,2-Difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetato de

etilo. A 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.37 g, 6.523 mmol) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (2.1 mL, 16.307 mmol) y se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetato de etilo (860 mg, 3.706 mmol, 57% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z*.232.2.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(4-cloro-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (860 mg, 3.706 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:etanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (933 mg, 22.241 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acético (684 g, 2.948

mmol, 72% de rendimiento) como un líquido marrón. LCMS (ESI) *m/z* 203.37 $[M-1]^{-ve}$.

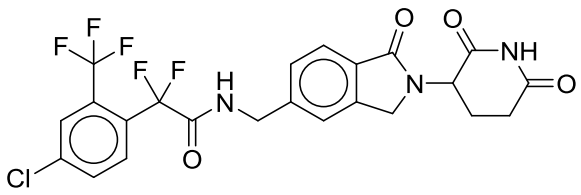
E.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acético (197 mg, 0.968 mmol) en piridina se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.906 mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 1h. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 50-60% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida (79 mg, 0.172 mmol, 18% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 460.10 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.7,

5.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.50 – 4.27 (m, 4H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 1H).

Ejemplo 45

2-(4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A.

2-(4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 4-cloro-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno (1.0 g, 3.26 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) se añadió cobre (539 mg, 8.48 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (994 mg, 4.89 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar

2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 2.98 mmol, 91%). GCMS (*m/z*) 302.0 $[M]^+$.

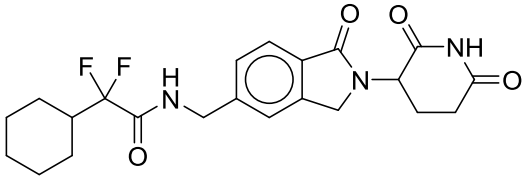
B. Ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 2.98 mmol) en tetrahidrofurano:metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (375 mg, 8.94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con sulfato ácido de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacético (700 mg, 2.55 mmol, 86% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 274.1 $[M]^+$.

C. 2-(4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoroacético (200 mg, 0.72 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (336 mg, 2.18 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (226 mg, 0.72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 80-90% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (80 mg, 0.11 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 530.05 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.70 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.11 (br dd, *J*=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 4H), 3.01 - 2.82 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 2.48 – 2.30 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 46

2-Ciclohexil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-Ciclohexil-2,2-difluoroacetato de etilo. Etil-2-ciclohexil-2-oxoacetato (1 g, 5.43 mmol) se añadió en trifluoruro de dietilamino azufre (2.5 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se evaporó. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-ciclohexil-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 4.36 mmol, 80% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.06 – 2.04 (m, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 6H), 1.37 – 1.30 (m, 4H), 1.26 – 1.19 (m, 3H).

B. Ácido 2-ciclohexil-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-ciclohexil-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 4.36 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: etanol: agua (15 mL, 1:1:1), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (550 mg, 13.10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con acetato de

etilo (2 X 15 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se evaporó para proporcionar ácido 2-ciclohexil-2,2-difluoroacético (550 mg, 3.08 mmol, 70% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 178 $[M]^+$.

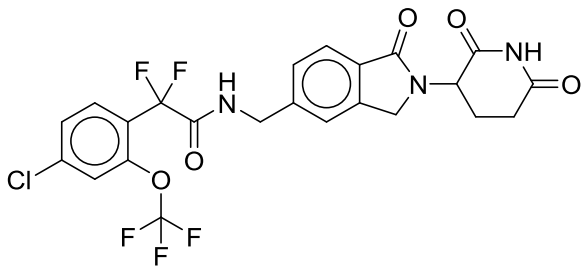
C.

2-Ciclohexil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-ciclohexil-2,2-difluoroacético (207 mg, 1.16 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 1h. Luego, la mezcla de reacción se trató con clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar 2-ciclohexil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-

5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (53 mg, 0.122 mmol, 12% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 434.07 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.35 (t, *J* = 6.0Hz,1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.4Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 5H), 1.23 – 1.08 (m, 5H).

Ejemplo 47

2-(4-Cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 4-Cloro-1-yodo-2-(trifluorometoxi)benceno. A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometoxi)anilina (2 g, 10.025 mmol) en 66% ácido sulfúrico acuoso (10 mL) se añadió una solución de nitrito de sodio (760 mg, 11.027 mmol) en agua (2 mL) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 20min. Luego una solución de urea (90 mg, 1.5 mmol) en agua (1 mL) se añadió a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 10min. Luego una solución de yoduro de potasio

(3.49 g, 21.052 mmol) en agua (5 mL) se añadió a 0 °C y se agitó a 50 °C durante 2h. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (100-200) utilizando pentano como eluyente para proporcionar el 4-cloro-1-yodo-2-(trifluorometoxi)benceno (2.1 g, 6.52 mmol, 69 % de rendimiento) como un jarabe incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.79 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.05 (dd, *J*=2.4, 8.3 Hz, 1H).

B.

2-(4-Cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 4-fluoro-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno (2.1 g, 6.525 mmol) en dimetil sulfóxido (10 mL) se añadió polvo de cobre (1.03 g, 16.31 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.25 mL, 9.78 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 60 °C durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (100-200) utilizando 5% éter dietílico en pentano como eluyente para proporcionar

2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.8 g, 5.66 mmol, 87 %). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 4.34 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.32 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

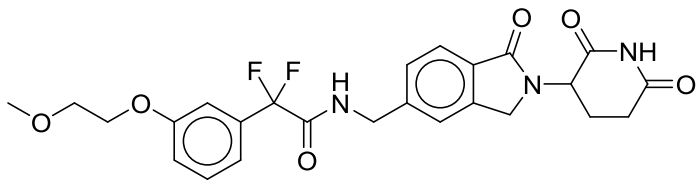
C. Ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato (1.8 g, 6.14 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (774 mg, 18.42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (1.2 g, 4.137 mmol, 73% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 289.14$[M-1]^+$.

D. 2-(4-Cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0°C) de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y ácido

2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (280 mg, 0.97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (375 mg, 2.91 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (480 mg, 1.26 mmol) y agitación continua a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y el sólido obtenido se filtró, se lavó con éter dietílico (20 mL), se secó y se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice (3% metanol en cloroformo) para proporcionar 2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (70 mg, 0.128 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 545.97 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.95 (br s, 1H), 9.72 (br t, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.10 (br dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.25 (m, 4H), 2.99 – 2.80 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 1H).

Ejemplo 48

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida



A. 1-Yodo-3-(2-metoxietoxi)benceno. A una solución agitada de 3-yodofenol (2 g, 9.09 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (3.13 g, 22.72 mmol) seguido por 1-bromo-2-metoxietano (1.51 g, 10.90 mmol) a RT y se agitó a 70 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice) utilizando 15% acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 1-yodo-3-(2-metoxietoxi)benceno (1.3 g, 4.69 mmol, 52% de rendimiento) como líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 279.04 $[M+1]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-3-(2-metoxietoxi)benceno (1 g, 3.6 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.69 mL, 5.41 mmol) y cobre (0.59 g, 9.36 mmol) a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se filtró a través de almohadilla de celita; el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (0.60 g, 2.19 mmol, 61 %) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 274.1 $[M]^+$.

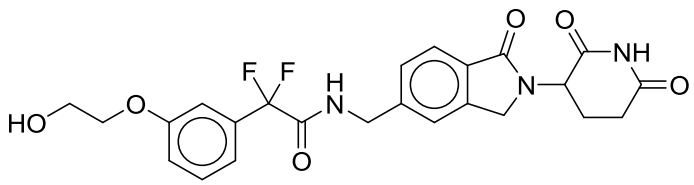
C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2.93 mmol) en mezcla de metanol: tetrahidrofurano:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (370 mg, 8.79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5h. La mezcla de reacción se concentró y el crudo obtenido se diluyó con agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron; el filtrado se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acético (600 mg, 3.47 mmol, 83% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.05 – 7.03 (m, 1H), 4.84 (brs, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.86 – 3.77 (m, 4H).

D. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida. A una solución

agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acético (285 mg, 1.16 mmol) en piridina (3 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.27 mL, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 50-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida (48 mg, 0.09 mmol, 9% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 501.96 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.16 – 7.11 (m, 3H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.27 (m, 4H), 4.11 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.08 – 2.05 (m, 1H).

Ejemplo 49

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida



A. (2-Bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano. A una solución agitada de 2-bromoetanol (10 g, 80 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió *terc*-butilclorodimetilsilano (14.5 g, 96.77 mmol) e imidazol (10 g, 161.2 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 12h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (8 g, 33.61 mmol, 42% de rendimiento) como líquido incoloro.

B. Terc-butil(2-(3-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano. A una solución agitada de (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (5.19 g, 21.8 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (6.27 g, 45.45 mmol), yoduro de tetrabutil amonio (1.34 g, 3.63 mmol) seguido por 3-yodofenol (4 g, 18.18 mmol) a RT y se agitó a 70 °C durante 16h. La mezcla de reacción

se enfrió con agua con hielo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice, 15% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar *terc*-butil(2-(3-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano (3.5 g, 9.25 mmol, 43% de rendimiento) como líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 – 6.86 (m, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

C. 2,2-Difluoro-2-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)acetato de metilo. A una solución agitada de *terc*-butil(2-(3-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano (1 g, 2.64 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.8 g, 3.97 mmol) y cobre (0.43 g, 6.87 mmol) a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)acetato de metilo (0.2 g, 0.77 mmol, 29 %) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 260.2 $[M]^+$.

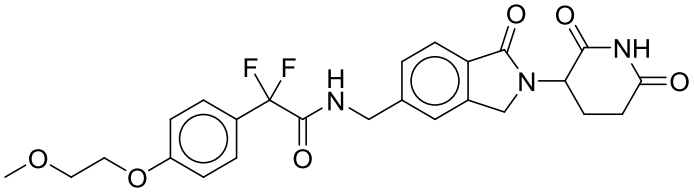
D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)acético. A una solución enfriada con hielo de 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)acetato de metilo (200 mg, 0.77 mmol) en mezcla de metanol: tetrahidrofurano:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (97 mg, 2.31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con agua (6 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 5 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)acético (150 mg, 0.65 mmol, 84% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.19 – 7.05 (m, 3H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.85 (brs, 1H), 3.73 – 3.70 (m, 2H).

E. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)acético (225 mg,

0.97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.52 mL, 2.91 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (479 mg, 1.26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y el crudo obtenido se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris (50% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi etoxi)fenil)acetamida (61 mg, 0.16 mmol, 16% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 488.08 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.15 – 7.12 (m, 3H), 5.10 (dd, *J* = 12.6, 4.5 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.45 – 4.27 (m, 4H), 4.11 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.71 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 1H).

Ejemplo 50

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida



A. 1-Yodo-4-(2-metoxietoxi)benceno. A una solución agitada de 4-yodofenol (2 g, 9.09mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (1.5 g, 10.90mmol), yoduro de tetrabutil amonio (670 mg, 1.818 mmol) y carbonato de potasio(3.13 g, 22.72 mmol) a rt y se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua enfriada con hielo (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-yodo-4-(2-metoxietoxi)benceno (600 mg, 2.15 mmol, 24% de rendimiento) como líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 277.9 $[M+1]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo. Una solución agitada de 1-yodo-4-(2-metoxietoxi)benceno (500 mg,1.798 mmol) en dimetilsulfóxido (5 mL) se hizo reaccionar con 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.34mL, 2.69 mmol), cobre (297 mg, 4.67 mmol) y se agitó durante 12h a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio concentrado para

proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (120 mg, 0.437 mmol, 24 %) como un líquido marrón. GCMS (*m/z)* 274 [M]+.

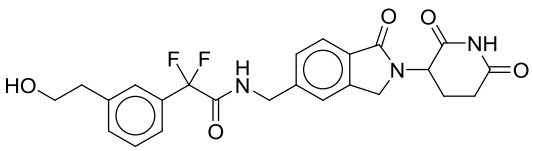
C. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (1 g, 3.64 mmol) en mezcla de etanol/ tetrahidrofurano/agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (460 mg, 10.94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acético (600 mg, 2.43mmol, 66% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. Sin purificación adicional compuesto crudo se utilizó para la siguiente etapa.

D. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acético (573 mg, 2.33 mmol) en piridina se añadió oxicloruro de fósforo (0.54mL, 5.82

mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (600 mg, 1.94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida (40 mg, 0.079 mmol, 4% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 502.08 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 9.57 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.10 (dd, *J*=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.44 -4.25 (m, 4H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.00-2.83 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H).

Ejemplo 51

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietil)fenil)acetamida



A. 2-(3-Yodofenil)etanol: A una solución agitada de ácido 2-(3-yodofenil)acético (1 g, 3.81 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1 mL, 11.45 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con ácido clorhídrico 4N (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3-yodofenil)etanol (0.9 g, 3.63 mmol, 95% de rendimiento) como líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

B. Acetato de 3-yodofenetilo. A una solución agitada de 2-(3-yodofenil)etanol (900 mg, 3.62 mmol) en piridina (15 mL) se añadió anhídrido acético (1.11 g, 10.88 mmol) a 0 °C y se agitó a 80 °C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió con clorhidrato acuoso 1N (10 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar acetato de 3-yodofenetilo

(700 mg, 2.41 mmol, 66% de rendimiento) como líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.0 Hz, 7.8 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H).

C. 2-(3-(2-Acetoxietil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de acetato de 3-yodofenetilo (1 g, 3.46 mmol) en dimetil sulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.05 g, 5.19 mmol) seguido por polvo de cobre (0.57 g, 8.99 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 50 °C durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-(2-acetoxietil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (550 mg, 1.92 mmol, 55%) como un líquido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 4.31 – 4.27 (m, 4H), 2.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietil)fenil)acético. A una solución enfriada con hielo de 2-(3-(2-acetoxietil)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (0.8 g, 2.77 mmol) en mezcla de etanol/tetrahidrofurano/agua (15 mL, 1:1:1)

se añadió monohidrato de hidróxido de litio (349 mg, 8.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Los volátiles se removieron y el residuo se diluyó con agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxi etil)fenil)acético (450 mg, 2.08 mmol, 75% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 – 7.39 (m, 4H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.91 (s, 1H).

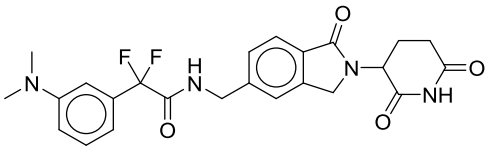
E.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietil)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietil)fenil)acético (209 mg, 0.97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.52 mL, 2.91 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (479 mg, 1.26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente

durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris (50% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietil)fenil)acetamida (50 mg, 0.10 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 472.11 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.61 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 5H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.8, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (t, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.61 (q, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 1H).

Ejemplo 52

2-(3-(Dimetilamino)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 3-Yodo-N,N-dimetilanilina. A una solución agitada

de 3-yodoanilina (300 mg, 1.36 mmol) en etanol (10 mL) se añadió formaldehído (82 mg, 2.73 mmol), tamices moleculares (1 g) y ácido acético (2 mL) a 0 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 8h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con cianoborohidruro de sodio (200 g, 2.73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se diluyó con agua (10 mL) y se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto crudo. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-yodo-N,N-dimetilanilina (210 mg, 0.85 mmol, 74% de rendimiento) como un líquido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 – 6.89 (m, 3H), 6.67 – 6.64 (m, 1H), 2.92 (s, 6H).

B. 2-(3-(Dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 3-yodo-N,N-dimetilanilina (250 mg, 1.01 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.19 mL, 1.52 mmol) seguido por polvo de cobre (167 mg, 2.63 mmol) a RT y se agitó a 55 °C durante 5h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se basificó

con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron para proporcionar 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (80 mg, 6.99 mmol, 33%) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 243.2 $[M]^+$.

C. Ácido 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución enfriada con hielo de 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (500 mg, 2.06 mmol) en mezcla de metanol/ tetrahidrofurano /agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (260 mg, 6.17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se diluyó con agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacético (400 mg, 1.86 mmol, 91% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 2.56 (s, 6H).

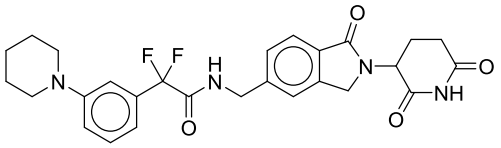
D.

2-(3-(Dimetilamino)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y ácido 2-(3-(dimetilamino)fenil)-2,2-difluoroacético (208 mg, 0.97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.52 mL, 2.91 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (479 mg, 1.26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris (50% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar 2-(3-(dimetilamino)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (63 mg, 0.13 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 470.8 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.21 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 4H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (d,

J = 16.5 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 1H), 2.51 – 2.33 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.07 – 1.98 (m, 1H).

Ejemplo 53

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamida



A. 1-(3-Yodofenil)piperidina. A una solución agitada de 3-yodoanilina (5 g, 22.83 mmol) en tolueno (50 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (20 mL, 114.1 mmol) seguido por 1,5-dibromopentano (4.06 mL, 29.68 mmol) a 0 °C y se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron; y el filtrado se concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (25% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-(3-yodofenil)piperidina (2.8 g, 9.75 mmol, 43% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 287.90 $[M+1]^+$.

B. 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetato de

etilo. A una solución agitada de 1-(3-yodofenil)piperidina (500 mg, 1.74 mmol) en dimetil sulfóxido (5 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (690 mg, 2.61 mmol) seguido por polvo de cobre (290 mg, 4.53 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea (25% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetato de etilo (200 mg, 0.71 mmol, 41% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 283.2 $[M]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetato de etilo (250 mg, 0.88 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (5 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (110 mg, 2.65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acético (200 mg, 0.78 mmol, 88% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 4.28 (brs, 1H), 3.49 – 3.39 (m, 4H), 2.12 – 2.08 (m, 4H), 1.69 – 1.65 (m, 2H).

D.

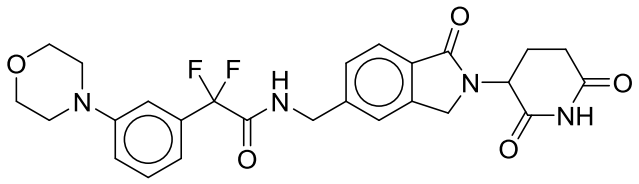
N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamida.

A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acético (206 mg, 0.81 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (371 mg, 2.43 mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 0.81 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron

y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamida (62 mg, 0.12 mmol, 15% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 510.81 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.57 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.41 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.11 (m, 4H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 1.57 – 1.54 (m, 5H).

Ejemplo 54

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetamida



A. 2,2'-Oxibis(etan-2,1-diil)dimetansulfonato. A una

solución agitada de 2,2'-oxidietanol (2.0 g, 18.86 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (2.1 g, 47.16 mmol), trietilamina (13 mL, 94.33 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2'-oxibis(etan-2,1-diil)dimetansulfonato (4.0 g, 15.26 mmol, 81% de rendimiento). GC MS (*m/z*) 263.1.

B. 4-(3-Yodofenil)morfolina. A una solución agitada de 3-yodo anilina (1.0 g, 4.56 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió 2,2'-Oxibis(etan-2,1-diil)dimetansulfonato (2.1 g, 9.13 mmol), diisopropiletilamina (4 mL, 22.82 mmol) y se agitó bajo reflujo durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir 4-(3-yodofenil)morfolina (1.2 g, 4.15 mmol, 91% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 290.16 $[M+1]^+$.

C. 2,2-Difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 4-(3-yodofenil)morfolina (1.2 g, 4.15 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.6 mL, 4.98 mmol), cobre (686 mg, 10.79 mmol) y se agitó durante 6h a 55 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado

acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetato de etilo (700 mg, 2.45 mmol, 59% de rendimiento). GC MS (*m/z*) 285.2.

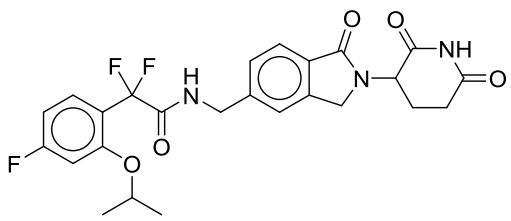
D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetato de etilo (700 mg, 2.45 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (20 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (309 mg, 7.36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acético (550 mg, 2.14 mmol, 87 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 258.12$[M+1]^+$.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acético (300 mg, 1.16 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.4 mL, 3.50 mmol) y se agitó a 0-5 °C durante 1h. A esta mezcla de reacción se añadió

clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (361 mg, 1.16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-45% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetamida (80 mg, 0.15 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 512.95 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.58 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.31 (m, 2H), 7.11 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.07 –6.95 (m, 1H), 5.10 (dd, *J*=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.51 – 4.26 (m, 4H), 3.77 – 3.66 (m, 4H), 3.14 – 3.03 (m, 4H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 55

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetamida



A. 1-(4-Fluoro-2-isopropoxiciclohexil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (3 g, 19.48 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió 2-bromopropano (5.94 g, 48.76 mmol), carbonato de potasio (8.06 g 58.44 mmol) y se agitó durante 16h a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)etanona (2.5g, 12.75 mmol, 65% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 197.33 $[M]^+$.

B. 2-(4-Fluoro-2-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)etanona (2.0 g, 10.20 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (2.83 g, 25.51 mmol) y se agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. El filtrado se trató con cloroformiato de etilo (6 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta

pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El crudo se purificó con cromatografía en columna utilizando gel de sílice de 100-200 mesh eluyendo 10% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (800 g, 3.14 mmol, 32% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 255.33 $[M]^+$.

C. **2,2-Difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (450 mg, 1.77 mmol) se añadió trifluoruro de dietil amino azufre (714 mg, 4.42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato de sodio saturado acuoso a pH-8 y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetato de etilo (200mg, 0.724 mmol, 40% de rendimiento) como un líquido marrón. GC-MS (ESI) *m/z* 276 $[M]^+$.

D. **Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acético.** A una

solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetato de etilo (350 mg, 1.26 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano /metanol/agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (160 mg, 3.80 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró; el residuo obtenido se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acético (200 mg, 0.806 mmol, 63% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. GC-MS (ESI) *m/z* 224.0 $[M]^+$; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.72 (ddd, *J* = 10.8, 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.65 (brd, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.58 (sep, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

E.

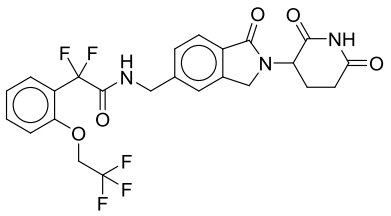
N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acético (289 mg, 1.165 mmol) en piridina (10 mL) se añadió $POCl_3$ (446 mg, 2.91 mmol) y se agitó a 0-5 °C durante 1h. La mezcla de reacción luego se trató con clorhidrato de

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-dione (300 mg, 0.970 mmol) y se agitó a 0-30 °C durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto crudo se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris (45-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetamida (35 mg, 0.069 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 503.95 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H), 9.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.70 Hz, 1 H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.08 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1 H), 5.11 (dd, *J* =13.6, 4.77 Hz, 1 H), 4.68 (sep, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 4.53 - 4.23 (m, 3 H), 3.00 – 2.81 (m, 1 H), 2.68 – 2.49 (m, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 1 H), 2.07 – 1.93 (m, 1 H), 1.11 (dd, *J* = 4.5 Hz, 0.2 Hz, 6H).

Ejemplo 56

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2

,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida



A. 1-Yodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno. A una solución agitada de 2-yodofenol (2 g, 9.09 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (1.34 mL, 13.63 mmol), seguido por carbonato de potasio (3.76 g 2.72 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-yodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (1.6 g, 5.46 mmol, 58% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 302.0 $[M]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (1.5 g, 5.63 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.1 mL, 8.44 mmol) seguido por cobre (0.92 g, 14.63 mmol) a RT y se agitó a 55 °C durante 6h. La mezcla de reacción se basificó

con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo (410 mg, 1.37 mmol, 24%) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 298.1 $[M]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo (400 mg, 1.34 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (169 mg, 4.02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y solvent se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético (270 mg, 1 mmol, 59% de rendimiento) como compuesto semi-sólido.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 4.38 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H).

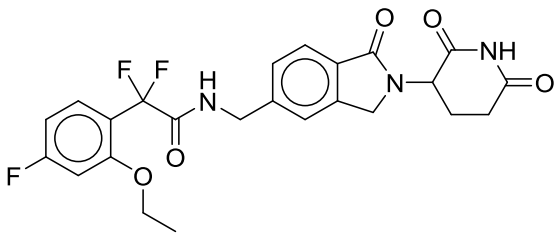
D.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2'-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético (262 mg, 1.16 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-tri fluoroetoxi)fenil)acetamida (60 mg, 0.11 mmol, 11% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 525.89 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.42 (t,

J = 5.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H),7.18 (dd, *J* = 7.7, 7.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.75 (q, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.92 – 2.86 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.42 – 2.37 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 1H).

Ejemplo 57

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-(2-Etoxi-4-fluorofenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (3 g, 19.48 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió bromoetano (5.30 g, 48.76 mmol), carbonato de potasio (8.06 g 58.44 mmol) y se agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-(2-etoxi-4-fluorofenil)etanona (2.6 g, 14.28 mmol, 74% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI)

m/z 183.17 $[M]^+$.

B. 2-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(2-etoxi-4-fluorofenil)etanona (1.0 g, 5.49 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (1.52 g, 13.73 mmol) y se agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (3 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El crudo se purificó con cromatografía en columna utilizando gel de sílice de 100-200 mesh eluyendo con 10% acetato de etilo-éter de petróleo para proporcionar 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (880 g, 3.66 mmol, 67% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 241.14 $[M]^+$.

C. 2-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (800 mg, 3.33 mmol) se añadió trifluoruro de dietil amino azufre (1.34 g, 8.33 mmol) y se agitó durante 16h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso

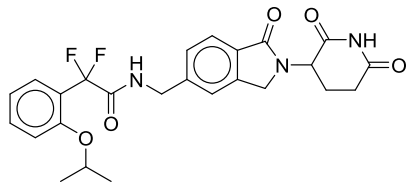
(hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (450 mg, 1.71 mmol, 51 % de rendimiento) como un líquido marrón. GC-MS (ESI) *m/z* 262 $[M]^+$.**D. Ácido 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacético.** A una solución agitada de 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1 g, 3.81 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano /metanol/agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (480 mg, 11.45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (600 mg, 2.56 mmol, 67% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. El compuesto crudo se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (181 mg,

0.776 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (294 mg, 1.93 mmol) y se agitó a 0 °C-5 °C durante 1h. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-dio na (200 mg, 0.647 mmol) a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente agitando durante un periodo de 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto crudo se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 45-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)met il)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida (80 mg, 0.163 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 489.95 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.35 (br t, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.6, 6.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.05 (br d, *J*=11.0 Hz, 1H), 6.88 (td, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.50-4.26 (m, 4H), 4.00 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.11 (t, *J*=6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 58

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetamida



A. 1-Yodo-2-isopropoxibenceno. A una solución agitada de 2-yodofenol (2 g, 9.09 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió 2-bromopropano (3.38 mL, 36.3 mmol) seguido por carbonato de potasio (3.76 g, 27.27 mmol) y se agitó a 90 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-yodo-2-isopropoxibenceno (2.0 g, 7.63 mmol, 84% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 262.21 $[M]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-2-isopropoxibenceno (2 g, 7.6 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.5 mL, 11.45 mmol) seguido por cobre (1.26 g, 19.84 mmol) a RT y se agitó a 55 °C durante 6h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato

de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetato de etilo (1.3 g, 5.03 mmol, 66%) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 259.23 $[M+1]^{+\cdot}$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetato de etilo (1 g, 3.87 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0.49 g, 11.62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (15 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acético (600 mg, 2.60 mmol, 67% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (brs, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz,

1H), 4.66 (Sep, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

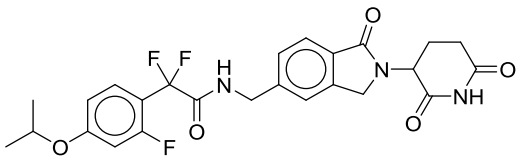
D.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acético (267 mg, 1.16 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetamida (40 mg, 0.08 mmol, 8% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 485.98 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.26 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.2, 7.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (Sep, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H),

4.44 (d, *J* = 17.2, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 1H), 2.57 – 2.49 (m, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

Ejemplo 59

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida



A. 1-(2-Fluoro-4-isopropoxifenil)etanona. A una solución agitada de 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)etanona (300 mg, 1.95 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió yoduro de isopropilo (397 mg, 2.33 mmol) seguido por carbonato de potasio (672 mg, 4.87 mmol) y se agitó a 90 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)etanona (300 mg, 1.53 mmol, 79% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 197.2 $[M+1]^+$.

B. 2-(2-Fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)etanona (300 mg, 1.63 mmol) en

piridina (3 mL) se añadió dióxido de selenio (452 mg, 3.38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó completamente con diclorometano (10 mL). Cloroformiato de etilo (0.64 mL) se añadió al filtrado a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de clorhidrato 1N (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (200 mg, 0.787 mmol, 48% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 255.28 $[M+1]^+$.

C.

2,2-Difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo. 2-(2-Fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato (200 mg, 0.787 mmol) se añadió en trifluoruro de dietilamino azufre (0.4 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para

proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo (200 mg, 0.72 mmol, 92% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z 276.1* $[M+1]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo (200 mg, 0.72 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (10 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (91 mg, 2.17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acético (160 mg, 0.65 mmol, 89% de rendimiento) como compuesto semi-sólido.

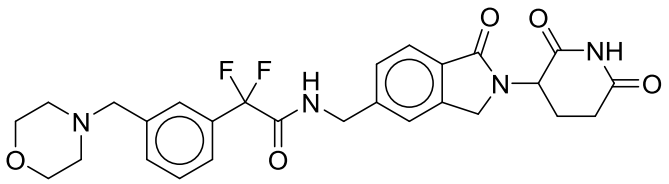
E. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido

2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acético (289 mg, 1.16 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida (60 mg, 0.12 mmol, 12% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 503.99 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 8.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (sep, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.62 – 2.58 (m, 1H), 2.41 – 2.37 (m, 1H), 2.02 – 1.99

(m, 1H), 1.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H).

Ejemplo 60

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetamida



A. 2,2-Difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (1.2 g, 5.26 mmol) en etanol (25 mL) se añadió morfolina (0.91 g, 10.52 mmol), ácido acético (0.63 mL, 10.52 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1h y luego se añadió cianoborohidruro de sodio (0.661 g10.52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetato de etilo (0.8 g, 2.67 mmol, 51% de rendimiento) como líquido marrón. LCMS (ESI) *m/z* 300.0.

B. Ácido

2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetato de etilo (0.8 g, 2.67 mmol) en mezcla de metanol/ tetrahidrofurano /agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (337 mg, 8.02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acético (600 mg, 2.21 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z* 272.

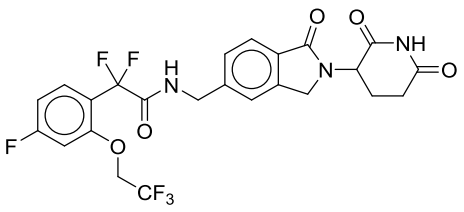
C.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acético (290 mg, 1.06 mmol) y clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.970 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.6 mL, 3.33 mmol) seguido por hexafluorofosfato de

1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (553.3 mg, 1.45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron bajo vacío. El producto se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetamida (40 mg, 0.06 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 526.7 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, TFA-d_4) δ = 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.83 (br s,1H), 7.72 (br s, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 5.64-5.0 (m,1H), 4.80 (br s, 2H), 4.73 (br s,2H), 4.6 (br s,2H), 4.4(s,2H), 4.08 (t, *J*=11.7 Hz, 2H), 3.73 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.51 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 3.33 - 3.04 (m, 2H), 2.92 - 2.61 (m, 1H), 2.53 (s, 1H).

Ejemplo 61

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida



A.

1-(4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (1 g, 6.48 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0.64 mL, 6.48 mmol) seguido por carbonato de potasio (2.68 g, 19.46 mmol) y se agitó a 90 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró para proporcionar 1-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etanona (325 mg, 1.36 mmol, 20% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 2.0, 2.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.38 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).

B.

2-(4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etanona (320 mg, 1.35 mmol) en piridina (10 mL) se añadió dióxido de selenio (376 mg, 3.38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (10 mL). Cloroformiato de etilo (0.64 mL) se añadió al filtrado a 0 °C y

se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de clorhidrato 1N (15 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-oxoacetato de etilo (300 mg, 1.02 mmol, 75% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 – 7.95 (m, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.35 (m, 4H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

C.

2,2-Difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo.

2-(4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-oxoacetato (300 mg, 1.02 mmol) se añadió en trifluoruro de dietilamino azufre (DAST, 0.9 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar

2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetat

o de etilo (250 mg, 0.79 mmol, 77% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 – 7.66 (m, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 4H), 1.33 (t, *J* = 4.2 Hz, 3H).

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo (390 mg, 1.23 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (12 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (155 mg, 3.70 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético (280 mg, 0.98 mmol, 79% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.69 (m, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (brs, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H).

E.

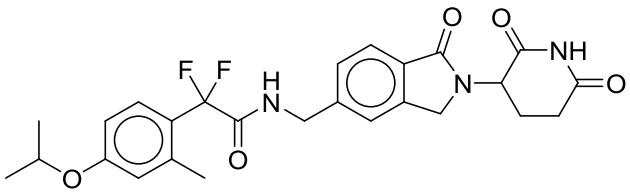
N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil) acético (280 mg, 0.97 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para producir

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida (45 mg, 0.08 mmol, 8% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 544.03 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 8.49 (s,

1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 11.1, 0.6 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 10.8, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.81 (q, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.93 – 2.90 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.01 – 1.98 (m, 1H).

Ejemplo 62

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetamida



A. 1-(4-Isopropoxi-2-metilfenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-hidroxi-2-metilfenil)etanona (2.0 g, 13.333mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (5.5 g, 49.0 mmol) seguido por yoduro de isopropilo (2 mL, 20.0 mmol) y se agitó a 80 °C durante 4h. La mezcla de reacción se filtró y se añadió agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 0-10% acetato de etilo en

hexanos para proporcionar 1-(4-isopropoxi-2-metilfenil)etanona (1.58 g, 8.229 mmol, 62% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 193.48 $[M+1]^+$.

B. 2-(4-Isopropoxi-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-isopropoxi-2-metilfenil)etanona (1.58 g, 8.229 mmol mmol) en piridina (30 mL) se añadió dióxido de selenio (1.82 g, 16.46 mmol) y se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (40 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (3 mL) a 0 °C y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.0 g, 4.01 mmol, 49 %) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 251.40 $[M+1]^+$.

C. 2,2-Difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetato de etilo. Una solución agitada de 2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (1.0 g, 4.01 mmol) se hizo reaccionar con trifluoruro de dietil amino azufre (1.32 mL, 10.025 mmol) y se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio

saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetato de etilo (990 mg, 3.639 mmol, 91 %) como un líquido. GC-MS (*m/z*) 272.2 $[M]^+$.

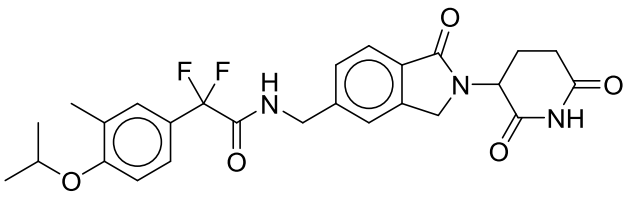
D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetato de etilo (990 mg, 3.694 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (1:1:1, 10 mL) se añadió hidróxido de litio (916 mg, 21.838 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acético (719 mg, 2.618 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.59 (br s, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 6.58 - 6.85 (m, 2 H) 4.41 - 4.67 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 1.34 (m, , 6H).

E. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2

,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetamida. A una solución agitada de ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acético (236 mg, 0.968 mmol) en piridina (25 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.3 mL, 2.16 mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna Grace de fase inversa C18 Reveleris utilizando 40-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetamida (79 mg, 0.158 mmol, 16% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 500.2329 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H), 9.51 (br t, *J*=6.05 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=7.70 Hz, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 3H), 6.83 (s, 2H), 5.11 (br dd, *J*=13.20, 5.14 Hz, 1 H), 4.66 (dt, *J*=12.10, 6.05 Hz, 1 H), 4.51 - 4.25 (m, 4 H), 2.99 – 2.82 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 1 H), 2.46 – 2.30 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.07 – 1.95 (m, 1 H), 1.26 (m, 6H).

Ejemplo 63

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetamida



A. 1-(4-Isopropoxi-3-metilfenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona (3.0 g, 19.97 mmol) en N,N-dimetil formamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (8.3 g, 59.91 mmol), yoduro de isopropilo (4.0 g, 23.96 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100 °C durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-(4-isopropoxi-3-metilfenil)etanona (3.2 g, 16.66 mmol, 84% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 193.3 $[M+1]^+$.

B. 2-(4-Isopropoxi-3-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-isopropoxi-3-metilfenil)etanona (3.2 g, 16.66 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (4.6 g, 41.66 mmol) y se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó

con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (9 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (2.5 g, 10.0 mmol, 60% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 251.28 $[M+1]^+$.

C. 2,2-Difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetato de etilo. Una solución agitada de 2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (500 mg, 2.00 mmol) se hizo reaccionar con trifluoruro de dietil amino azufre (2.5 g, 15.26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetato de etilo (450 mg, 1.65 mmol, 83% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 272.2 $[M]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acético. A una solución agitada de

2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetato de etilo (450 mg, 1.65 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (20 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (208 mg, 4.96 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acético (200 mg, 0.81 mmol, 50% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 243.34 $[M-1]^+$.

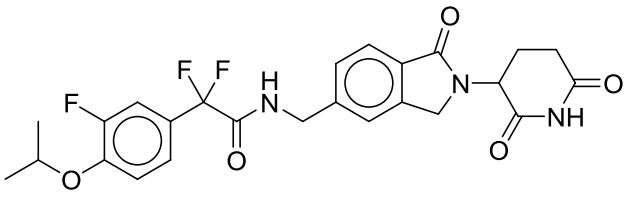
E.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acético (200 mg, 0.81 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.3 mL, 2.45 mmol) y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (253 mg, 0.81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y

se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-45% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetamida (90 mg, 0.18 mmol, 22.0 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 500.57 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.52 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 2H), 7.06 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.72 – 4.60 (m, 1H), 4.50 – 4.20 (m, 4H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 2.44 – 2.29 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.29 (d, *J*=6.4 Hz, 6H).

Ejemplo 64

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida



A. 1-(3-Fluoro-4-isopropoxifenil)etanona. A una solución agitada de 1-(3-fluoro- 4-hidroxifenil)etanona (3.0 g, 19.46 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato

de potasio (8.0 g, 58.38 mmol), yoduro de isopropilo (3.9 g, 23.35 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100 °C durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)etanona (3.1 g, 15.81 mmol, 81% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 197.3 $[M+1]^+$.

B. 2-(3-Fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)etanona (3.1 g, 15.81 mmol) en piridina (15 mL) se añadió dióxido de selenio (4.6 g, 39.54 mmol) y se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (9 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (2.5 g, 9.84 mmol, 62% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 255.28 $[M+1]^+$.

C. 2,2-Difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo. A

una solución agitada de 2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1.2 g, 4.72 mmol) se añadió trifluoruro de dietil amino azufre (3.1 g, 19.23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo (900 mg, 3.26 mmol, 69% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 276.2 $[M]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetato de etilo (900 mg, 3.26 mmol) en tetrahidrofurano-metanol-agua (20 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (410 mg, 9.78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acético (700 mg,

2.82 mmol, 87% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 247.52 $[M-1]^+$.

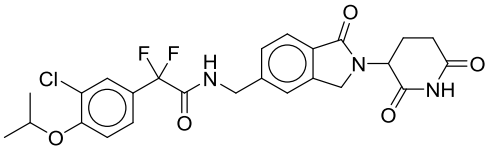
E.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acético (300 mg, 1.20 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.4 mL, 3.62 mmol) y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (374 mg, 1.20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 35-40% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida (80 mg, 0.15 mmol, 13.0 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 504.56 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.60 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.45 -

7.26 (m, 5H), 5.10 (dd, *J*=5.1, 13.5 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.50 - 4.23 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.30 (d, *J*=5.9 Hz, 6H).

Ejemplo 65

2-(3-Cloro-4-isopropoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-(3-Cloro-4-isopropoxifenil)etanona. A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona (2.5 g, 14.62 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió 2-yodopropano (2.98 g, 17.54 mmol) seguido por carbonato de potasio (5.04 g, 36.55 mmol) y se agitó a 90 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-(3-cloro-4-isopropoxifenil)etanona (2.3 g, 10.84 mmol, 74% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 213.23 $[M]^+$.

B. 2-(3-Cloro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(3-cloro-4-isopropoxifenil)etanona (2 g, 8.26 mmol) en piridina

(30 mL) se añadió dióxido de selenio (2.69 g, 24.79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (30 mL). Se añadió cloroformiato de etilo (6 mL) al filtrado a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de clorhidrato 1N (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1.8 g, 6.66 mmol, 80% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (sep, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

C. 2-(3-Cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. Trifluoruro de dietilamino azufre (1.47 mL) se añadió en 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1 g, 3.7 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo

obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (900 mg, 3.08 mmol, 89% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 293.1 $[M+1]^+$.

D. Ácido 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (0.45 g, 1.54 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (195 mg, 4.54 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacético (300 mg, 1.13 mmol, 74% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (brs, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 5.1, 8.7 Hz, 1H), 4.62 (sep, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

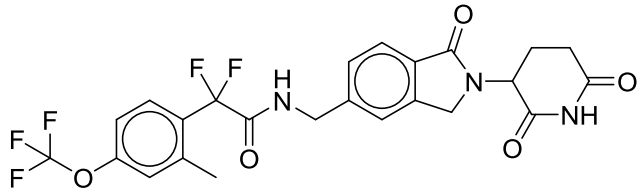
E.

2-(3-Cloro-4-isopropoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-2,2-difluoroacético (235 mg, 0.89 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.23 mL, 2.43 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 0.81 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para producir 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (60 mg, 0.11 mmol, 14% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 520.01 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 4.76 (sep, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.42

(d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.7, 1H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.31 (d, J = 5.7 Hz, 6H).

Ejemplo 66

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



A.

2,2-Difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-2-metil-4-(trifluorometoxi)benceno (1.0 g, 3.31 mmol) en dimetilsulfóxido (13 mL) se añadió cobre (546 mg, 8.60 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.638 mL 4.96 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de

etilo (900 mg, 3.02 mmol, 91%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.58 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 4.41 – 4.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.36 – 1.29 (m, 3H). (Trazas de acetato de etilo indicadas junto con el producto en la ^{1}H NMR).

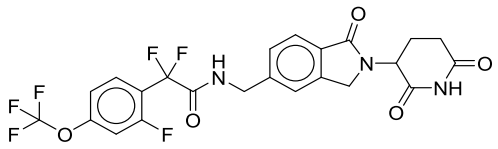
B. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (900 mg, 3.020 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (634 mg, 15.106 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bisulfato de potasio saturado (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (450 mg, 1.66 mmol, 55% de rendimiento). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

C. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido

2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (261 mg, 0.968 mmol) en piridina se añadió cloruro de fosforilo (0.27 mL, 2.906 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-60% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (60 mg, 0.114 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 526.52 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.28 (m, 4H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 4H), 2.08 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 67

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



A. 2-Fluoro-1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno. A una solución agitada de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno (500 mg, 1.93 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (579 mg, 3.86 mmol), yoduro de cobre (18 mg, 0.09 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (30 mg, 0.11 mmol) a temperatura ambiente, luego se calentó a 110 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-fluoro-1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (400 mg, 1.3 mmol, 68% de rendimiento) como líquido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

B. 2,2-Difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-fluoro-1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (1 g, 3.27 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato

de etilo (0.6 mL, 4.9 mmol) seguido por cobre (0.54 g, 8.49 mmol) a RT y se agitó a 60 °C durante 6h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2.64 mmol, 81% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 302.1 $[M]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2.64 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (333 mg, 7.94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (450 mg, 1.64 mmol, 62% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 298.1 $[M]^{+\cdot}$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (dd, *J* = 9.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.02 (brs, 1H).

D.

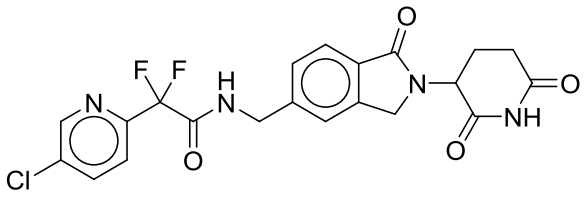
N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida.

Una solución agitada enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (274 mg, 1.55 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.36 mL, 3.87 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, la mezcla de reacción se trató con clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 1.29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2

,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (60 mg, 0.11 mmol, 9% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 529.6 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.76 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 12.9, 4.8 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.46 (t, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.4, 1H), 2.90 – 2.63 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 1H).

Ejemplo 68

2-(5-Cloropiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo isoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(5-Cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 5-cloro-2-yodopiridina (1.0 g, 4.18 mmol) en dimetilsulfóxido (11 mL) se añadió cobre (690 mg, 10.86 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.01 g, 5.01 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C durante 6h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (700 mg, 2.98 mmol, 70%). GCMS (*m/z*) 235.1 $[M]^+$.

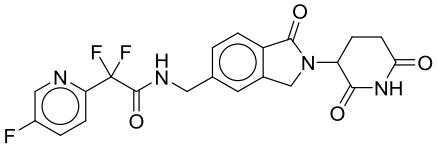
B. Ácido 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3.40 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (429 mg, 10.21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (400 mg, 1.94 mmol, 57% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 208.30 $[M+1]^+$.

C. 2-(5-Cloropiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo isoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(5-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (200 mg, 0.96 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (443mg, 2.89 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.96 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-45% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(5-cloropiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo isoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (65 mg, 0.14 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 462.69 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ = 10.99 (s, 1H), 9.69 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=2.6, 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=5.0, 13.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.22 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 1H).

Ejemplo 69

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



A. 5-Fluoro-2-yodopiridina. A una solución agitada de

2-bromo-5-fluoropiridina (2.5 g, 14.2 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (4.26 g, 28.4 mmol), yoduro de cobre (135 mg, 0.71 mmol) seguido por *trans*-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.24 mL, 1.56 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-fluoro-2-yodopiridina (2.2 g, 9.86 mmol, 71% de rendimiento) como líquido marrón. LCMS (*m/z*) 224.3 [M^+].

B. 2,2-Difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 5-fluoro-2-yodopiridina (300 mg, 1.34 mmol) en dimetilsulfóxido (3.4 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (409 mg, 2.02 mmol) seguido por cobre (22 mg, 3.49 mmol) a RT y se agitó a 60 °C durante 6h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo (200 mg, 0.72 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido

incoloro. MS (ESI) *m/z* 278 $[M]^{+\cdot}$.

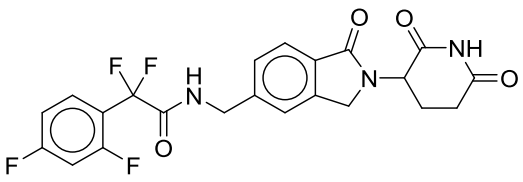
C. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo (250 mg, 1.14 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol:agua (10 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (144 mg, 3.42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (150 mg, 0.78 mmol, 69% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 10.8 Hz, 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H).

D. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acético (221 mg, 1.16 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.91

mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (60 mg, 0.11 mmol, 14% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 446.7 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.01 – 7.89 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.1, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 70

2-(2,4-Difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(2,4-Difluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2,4-difluoro-1-yodobenceno (800 mg, 3.33 mmol) en dimetil sulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.01 g, 4.99 mmol), cobre (550 mg, 8.65 mmol) y se agitó a 55 °C durante 6h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (400 mg, 1.69 mmol, 51%) como un líquido marrón. GCMS: 236.1 $[M]^+$.

B. Ácido 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (400 mg, 1.69 mmol) en etanol: tetrahidrofurano: agua (10 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (214 mg, 5.08 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con hidrozensulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir ácido 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (250 mg, 1.20 mmol, 71%

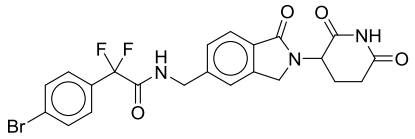
de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 207.43 $[M-1]^+$.

C.

2-(2,4-Difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0°C) de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió ácido 2-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroacético (202 mg, 0.97 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0.52 mL, 2.91 mmol), hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (480 mg, 1.26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y el sólido obtenido se filtró, se lavó con éter dietílico (20 mL), se secó y se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 4% metanol en diclorometano como eluyente para proporcionar 2-(2,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (60 mg, 0.129 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 463.68 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.72 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.55 – 7.34 (m, 3H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 5.11 (br dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.16 (m, 4H), 3.08 – 2.80 (m, 1H), 2.75 – 2.59 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 1H).

Ejemplo 71

2-(4-Bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(4-Bromofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 1-bromo-4-yodobenceno (300 mg, 2.81 mmol) en dimetil sulfóxido (3 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (324 mg, 1.6 mmol) seguido por polvo de cobre (175 mg, 2.75 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C durante 6h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (200 mg, 0.72 mmol, 25% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z* 278.1 $[M]^+$.

B. Ácido 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (200 mg, 0.72 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (90

mg, 2.15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (15 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró para proporcionar ácido 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacético (150 mg, 0.60 mmol, 84% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 251.43 $[M-H]^+$.

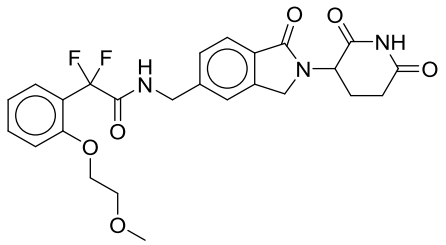
C.

2-(4-Bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacético (291 mg, 1.16 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo

resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% 0.1% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso) para proporcionar 2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (50 mg, 0.098 mmol, 10% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 505.6 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.63 – 2.49 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 72

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida



A. 1-Yodo-2-(2-metoxietoxi)benceno. A una solución agitada de 2-yodofenol (1 g, 4.54 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (1.88 g, 13.64 mmol) seguido por yoduro de potasio (0.07 g, 0.45 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano

(0.46 mL, 4.99 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 70 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-yodo-2-(2-metoxi etoxi)benceno (0.8 g, 2.87 mmol, 84% de rendimiento) como líquido incoloro. GCMS (*m/z*) 278.1 [M^+].

B. 2,2-Difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-2-(2-metoxietoxi)benceno (800 mg, 2.87 mmol) en dimetil sulfóxido (15 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.42 mL, 4.31 mmol) seguido por polvo de cobre (470 mg, 7.46 mmol) a RT y se agitó a 60 °C durante 6h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (460 mg, 1.37 mmol, 24% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 274.2 $[M]^+$.

C. Ácido

2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetato de etilo (450 mg, 1.64 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (206 mg, 4.92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acético (290 mg, 1.17 mmol, 72% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 247.28 $[M+H]^+$.

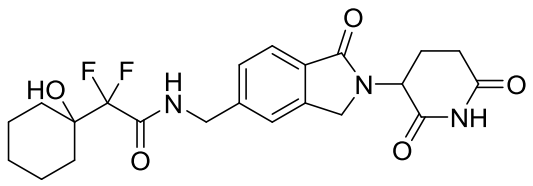
D.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acético (262 mg, 1.07 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, la mezcla de reacción se trató con clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

(300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida (60 mg, 0.12 mmol, 12% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 502.34 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.8, 7.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 73

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acetamida



A.

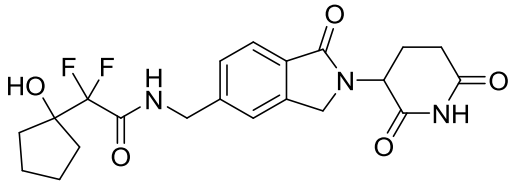
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acetamida.

3-(5-(Aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) (0.050 g, 0.113 mmol) se colocó en un vial con ácido 2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acético (0.026 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol) y N,N-dimetilformamida (1.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acetamida (0.041 g, 0.091 mmol, 67.4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.04 (t, J = 6.15 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.88 Hz, 1H),

5.19 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 5.04, 13.24 Hz, 1H), 4.40 - 4.47 (m, 3H), 4.27 - 4.34 (m, 1H), 2.86 - 2.96 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, *J* = 4.57, 13.19 Hz, 1H), 2.00 (dtd, *J* = 2.05, 5.28, 12.61 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 12.30 Hz, 2H), 1.45 - 1.61 (m, 5H), 1.34 - 1.43 (m, 2H), 1.00 - 1.13 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 450.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 74

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetamida



A.

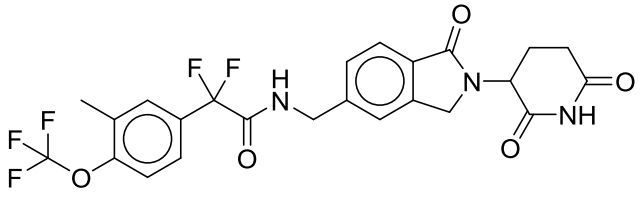
N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetamida.

3-(5-(Aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona, ácido mesílico (0.050 g, 0.135 mmol) (0.050 g, 0.113 mmol) se colocó en un vial con ácido 2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acético (0.024 g, 0.135 mmol), diisopropiletilamina (0.071 mL, 0.406 mmol), hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (0.057 g, 0.149 mmol) y N,N-Dimetilformamida

(1.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se recuperó en dimetilsulfóxido y se purificó utilizando HPLC semi-preparatoria de fase inversa (5-100 % de acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico en agua + 0.1% de ácido fórmico, durante 20 min). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y los orgánicos volátiles se removieron bajo presión reducida para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetamida (0.044 g, 0.101 mmol, 74.7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.10 (t, *J* = 6.15 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.57 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.40 - 4.49 (m, 3H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 5.36, 13.79, 17.42 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (qd, *J* = 4.57, 13.29 Hz, 1H), 2.00 (dtd, *J* = 2.36, 5.26, 12.65 Hz, 1H), 1.88 - 1.96 (m, 2H), 1.62 - 1.76 (m, 4H), 1.52 - 1.60 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 436.2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 75

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



A. 4-Yodo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno. A una solución agitada de 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno (1 g, 3.92 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (1.17 g, 7.84 mmol), yoduro de cobre (37.3 mg, 0.19 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (61.3 mg, 0.43 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 4-yodo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno (1.0 g, 3.31 mmol, 84%) como líquido marrón. GCMS (*m/z*) 302[M^+].

B. 2,2-Difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 4-yodo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno (1.0 g, 3.31 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se hizo reaccionar con 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (802 mm, 3.97 mmol), cobre (547 mg, 8.61 mmol) y se agitó a 55 °C durante 6h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó

sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (700 mg, 2.35 mmol, 70%) como un líquido marrón. GCMS (*m/z*) 298.1$[M]^+$.

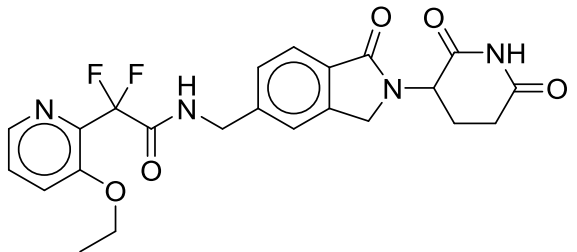
C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (700 mg, 2.35 mmol) en etanol: tetrahidrofurano: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (296 mg, 7.05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (400 mg, 1.48 mmol, 63% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 269.45 $[M-1]^+$.

D. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (200 mg, 0.74 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (340mg, 2.22 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h y luego

se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (229 mg, 0.74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (80 mg, 0.15 mmol, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 526.26 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMS)-d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.68 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J*=5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.25 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 76

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetamida



A. 3-Etoxi-2-yodopiridina. A una solución agitada de 2-yodopiridin-3-ol (1g, 4.52 mmol) en N,N-dimetil formamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (0.936 g, 6.78 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó durante 10 min. A esta mezcla de reacción se añadió yoduro de etilo (1.41 g, 9.04 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice) 100% hexano como eluyente para proporcionar 3-etoxi-2-yodopiridina (1 g, 4.0 mmol, 88.8% de rendimiento) como líquido marrón. LCMS (ESI) *m/z* 251.1 $[M]^+$.

B. 2-(3-Etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 3-etoxi-2-yodopiridina (1.0 g, 4.01 mmol) en dimetil sulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.6 mL, 8.03 mmol), cobre (0.66 g, 10.44 mmol) y se agitó a 55 °C durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3.26 mmol, 81 %) como un líquido marrón. LCMS (ESI) *m/z* 246.1[M]$^+$.

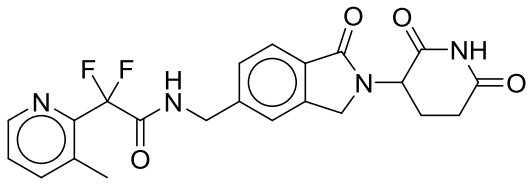
C. Ácido 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3.26 mmol) en metanol: tetrahidrofurano:agua (9 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (410 mg, 9.78mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (500 mg, 2.13 mmol, 88 % de rendimiento) como un semi-sólido marrón. La mezcla de reacción se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

D. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (252 mg, 1.16 mmol)

en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (446.4mg, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna Grace de fase inversa C18 Reveleris utilizando 45-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetamida (60 mg, 0.12 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 473.29 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.41 (br t, *J*=6.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J*=1.1, 4.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J*=5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 4H), 4.08 (q, *J*=7.2, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.19 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 77

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetamida



A. 2,2-Difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-yodo-3-metilpiridina (0.7 g, 3.19 mmol) en dimetil sulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.8 mL, 6.39 mmol), cobre (0.52 g, 8.29 mmol) y se agitó durante 16h a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetato de etilo (500 mg, 2.32 mmol, 73 %) como un líquido marrón. GCMS (*m/z*) 215.2.

B. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetato de etilo (500 mg, 2.32 mmol) en mezcla de metanol/ tetrahidrofurano /agua (9 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (327 mg,

6.97mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acético (400 mg, 2.13 mmol, 88 % de rendimiento) como un semi-sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 188.31.

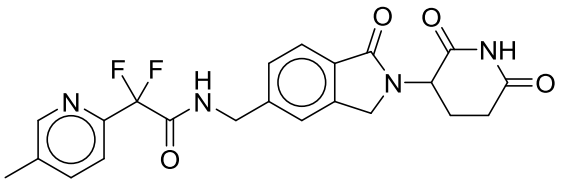
C.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acético (300 mg, 1.60 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (735 mg, 4.80 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A la mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (395 mg, 1.60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando

45-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetamida (40 mg, 0.09 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 443.30 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.45 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.51 (br d, *J*=3.9 Hz, 1H), 7.84 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (br d, *J*=7.8 Hz, 2H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.58 - 4.28 (m, 4H), 2.92 – 2.85(m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 4H), 2.10 - 1.92 (m, 1H).

Ejemplo 78

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida



A. 2-Yodo-5-metilpiridina. A una solución agitada de 2-bromo-5-metilpiridina (2 g, 11.63 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió yoduro de sodio (3.4 g, 23.24 mmol), yoduro de cobre (110 mg,0.58 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (180 mg, 1.26 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió

con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-yodo-5-metilpiridina (1.3 g, 5.93 mmol, 52% de rendimiento) como líquido marrón. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.2 (s, 1H), 7.6 – 7.56 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 2.3 – 2.25(s, 1H).

B. 2,2-Difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-yodo-5-metilpiridina (1 g, 4.56 mmol) en dimetil sulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.2 mL, 9.13 mmol), cobre (0.75 g, 11.85 mmol) y se agitó durante 16h a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetato de etilo (600 mg, 2.72 mmol, 60 %) como un líquido marrón. GCMS (*m/z*) 215.0

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetato de etilo (500 mg, 2.32 mmol) en mezcla de metanol/ tetrahidrofurano /agua (9 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (327 mg,

6.97mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acético (350 mg, 1.87 mmol, 87 % de rendimiento) como un semi-sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 188.39.

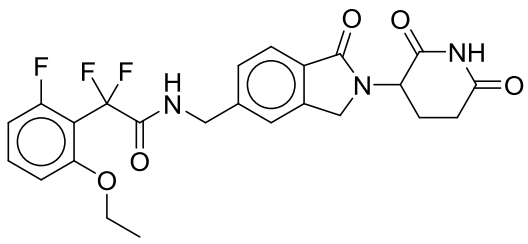
D.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acético (180 mg, 0.97 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.2 mL, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando

45-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida (64 mg, 0.14 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 443.30 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.60 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.88 - 7.98 (m, 1H), 7.69-7.63 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 5.11 (dd, *J*=5.1, 13.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.21 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 1H).

Ejemplo 79

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-Etoxi-3-fluoro-2-yodobenceno. A una solución agitada de 2-bromo-1-etoxi-3-fluorobenceno (1 g, 4.58 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió yoduro de sodio (1.37 g, 9.17 mmol), yoduro de cobre (43.6 mg,0.22 mmol), trans-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (71.2 mg, 0.504 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16h en un tubo

sellado. La mezcla de reacción se enfrió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-etoxi-3-fluoro-2-yodobenceno (1 g, 5.93 mmol, 52% de rendimiento) como líquido marrón. GC-MS (ESI) *m/z* 266.

B. 2-(2-Etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 1-etoxi-3-fluoro-2-yodobenceno (1 g, 3.17 mmol) en dimetil sulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.53 g, 7.54 mmol), cobre (0.62 g, 9.80 mmol) y se agitó durante 16h a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3.05 mmol, 81 %) como un líquido marrón. GC- MS (ESI) *m/z* 262.2

C. Ácido 2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada fría (0 °C) de y se concentró para producir 2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (500 mg, 2.32 mmol) en mezcla de etanol/ tetrahidrofurano /agua (9 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (327 mg, 6.97mmol)

y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(2-Etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (400 mg, 1.70 mmol, 56 % de rendimiento) como un semi-sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z* 233.4 $[M-1]^-$.

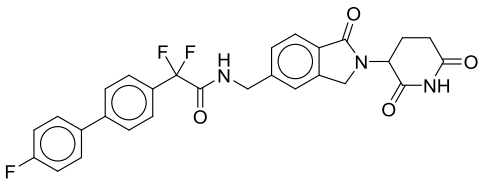
D.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acético (272 mg, 1.16 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.3 mL, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna Grace de fase inversa C18 Reveleris

utilizando 45-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida (60 mg, 0.12 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 490.3 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.36 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.45 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.84 (m, 1H), 5.11 (br dd, *J*=5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 4H), 3.99 (q, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.14 (t, *J*=7.0 Hz, 1H).

Ejemplo 80

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetamida



A. 1-(4'-Fluorobifenil-4-il)etanona. A una solución de 1-(4-bromofenil)etanona (2 g, 10.05 mmol) en tolueno/etanol ((10 mL, 2:1) se añadió ácido 4-fluorofenilborónico (1.68 g, 12.06 mmol) seguido por carbonato de potasio (3.46 g, 25.12 mmol) y se desgasificó durante 10min. La mezcla de reacción se cargó adicionalmente con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.16 mg,

1.005 mmol) y se desgasificó durante 10min adicionales y se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 6h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de la almohadilla de celita. El filtrado se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice, 30% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 1-(4'-fluorobifenil-4-il)etanona (1 g, 4.67 mmol, 48% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 215.27 $[M+1]^+$.

B. 2-(4'-Fluorobifenil-4-il)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4'-fluorobifenil-4-il)etanona (1.5 g, 7.009 mmol) en piridina (10 mL) se añadió dióxido de selenio (1.94 g, 17.52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (15 mL). Cloroformiato de etilo (15 mL) se añadió al filtrado a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con clorhidrato 1N (15 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-oxoacetato de etilo (900 mg, 3.308

mmol, 47% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 273.51 $[M+1]^+$.

C. 2,2-Difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetato de etilo. 2-(4'-fluorobifenil-4-il)-2-oxoacetato de etilo (1 g, 3.676 mmol) se añadió en porciones en trifluoruro de dietilamino azufre (1.4 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna [utilizando (100-200) gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo] para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetato de etilo (800 mg, 2.72 mmol, 80% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z* 294 $[M+1]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetato de etilo (900 mg, 3.06 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (12 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (385 mg, 9.18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato

acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acético (400 mg, 2.91 mmol, 44% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. El crudo se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

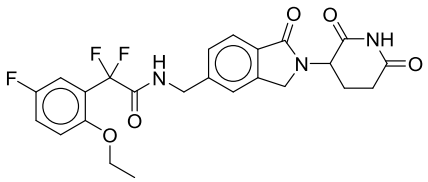
E.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acético (266 mg, 1.16 mmol) en piridina (15 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (445 mL, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetamida (60 mg, 0.114 mmol, 11% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 522.46 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H), 9.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.86 – 7.72 (m, 4H), 7.72 – 7.62 (m, 3H), 7.43 – 7.28 (m, 4H), 5.09 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.38 – 2.20 (m, 1H), 2.03– 1.90 (m, 1H).

Ejemplo 81

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-(2-Etoxi-5-fluorofenil)etanona. A una solución agitada de 1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (500 mg, 3.24 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió bromuro de etilo (607 mg, 3.89 mmol) seguido por carbonato de potasio (1.11 g, 8.10 mmol) y se agitó a 90 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron y se concentraron para proporcionar 1-(2-etoxi-5-fluorofenil)etanona (350 mg, 1.36 mmol, 20% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 183.34 $[M+1]^+$.

B. 2-(2-Etoxi-5-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(2-etoxi-5-fluorofenil)etanona (2 g, 10.99 mmol) en piridina (10 mL) se añadió dióxido de selenio (3.05 g, 27.47 mmol) a temperatura ambiente calentado a a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (15 mL). Se añadieron 4 mL de cloroformiato de etilo al filtrado a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de clorhidrato 1N (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (1.7 g, 7.08 mmol, 75% de rendimiento) como un líquido incoloro. Sin purificación adicional se utilizó para la siguiente etapa.

C. 2-(2-Etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. 2-(2-Etoxi-5-fluorofenil)-2-oxoacetato (1 g, 4.16 mmol) se añadió en trifluoruro de dietilamino azufre (2 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (800 mg, 3.05 mmol, 73% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 262.2 $[M]^+$.

D. Ácido 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (600 mg, 2.29 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (12 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (288 mg, 6.87 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró para proporcionar ácido 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (310 mg, 1.32 mmol, 87% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 11.2, 8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H),

2.68 (brs, 1H), 1.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

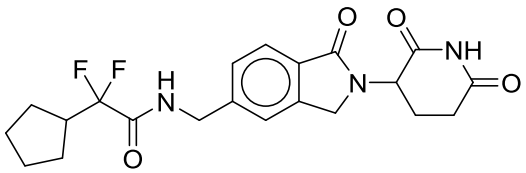
E.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacético (151 mg, 0.65 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.18 mL, 1.94 mmol) por goteo y se agitó a 0 – 5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.65 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida (55 mg, 0.11 mmol, 17% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 490.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 5.11 (dd,

J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.45 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.7, 1H), 3.97 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 82

2-Ciclopentil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2,2-Difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetato de etilo. A una solución agitada de ciclopentanona (1 g, 11.90 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió cloruro de cerio(III) anhidro (0.06 g, 0.24 mmol) seguido por polvo de zinc activado (0.93 g, 14.28 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2.01 mL, 15.47 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetato de etilo (0.55 g, 2.40 mmol, 22% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.48 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.87 – 1.81 (m, 2H), 1.75

– 1.57 (m, 6H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

B. 2-Ciclopentenil-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetato de etilo (50 mg, 0.24 mmol) en piridina (1.7 mL) se añadió cloruro de tionilo (0.17 mL, 2.40 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 mL) y se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 4 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 mL), salmuera (4 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-ciclopentenil-2,2-difluoroacetato de etilo (25 mg, 0.13 mmol, 45% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) m/z 190.1 $[M]^+$.

C. 2-Ciclopentil-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2-ciclopentenil-2,2-difluoroacetato de etilo (100 mg, 0.52 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió pasta aguada de 10% hidróxido de paladio (30 mg) en acetato de etilo bajo corriente de nitrógeno y se agitó bajo presión de balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4h. La atmósfera de hidrógeno se vació y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, el filtrado se concentró para proporcionar 2-ciclopentil-2,2-difluoroacetato de etilo (60 mg,

0.31 mmol, 59% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 1.79 – 1.55 (m, 8H), 1.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

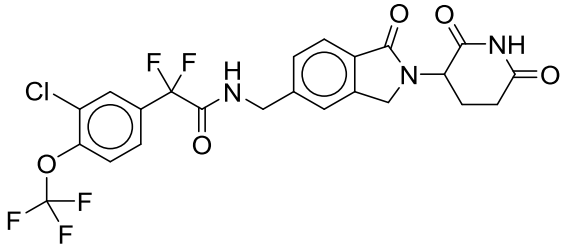
D. Ácido 2-ciclopentil-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-ciclopentil-2,2-difluoroacetato de etilo (450 mg, 2.34 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (295 mg, 7.03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-ciclopentil-2,2-difluoroacético (280 mg, 1.70 mmol, 72% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (brs, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 1.84 – 1.59 (m, 8H).

E. 2-Ciclopentil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-ciclopentil-2,2-difluoroacético (159 mg, 0.97 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego,

clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar 2-ciclopentil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (50 mg, 0.12 mmol, 12 % de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 420.17 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.92 – 2.87 (m, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 2H), 2.40 – 2.36 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 1H), 1.70 – 1.53 (m, 8H).

Ejemplo 83

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



A. 2-Cloro-4-yodo-1-(trifluorometoxi)benceno. A una solución agitada fría (0 °C) de 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina (2.5 g, 11.79 mmol) en H_2SO_4 ac. (10 mL) se añadió nitrito de sodio (894 mg, 12.96 mmol), urea (106 mg, 1.768 mmol) y yoduro de potasio (4.1 g, 24.75 mmol) a 0 °C y se agitó a 50 °C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-cloro-4-yodo-1-(trifluorometoxi)benceno crudo (2 g, 6.23 mmol, 52% de rendimiento) como líquido incoloro el cual se utilizó para la siguiente etapa sin alguna purificación.

B. 2-(3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2-cloro-4-yodo-1-(trifluorometoxi)benceno (1.5 g, 4.56mmol) en dimetilsulfóxido (12 mL) se hizo reaccionar con 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (138 g 6.84 mmol), cobre (753 mg, 11.85 mmol) y se agitó durante 6h a 55 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.1 g, 3.45 mmol, 78% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 318 $[M+1]^+$.

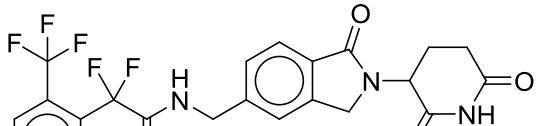
C. Ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (2 g, 6.289 mmol) en mezcla de metanol/ tetrahidrofurano /agua (10 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (792 mg, 18.86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) en 1,4-dioxano y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético crudo (800 mg, 2.75 mmol, 44% de rendimiento) como un semi-sólido marrón el cual se utilizó para la siguiente etapa sin alguna purificación.

D. 2-(3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de clorhidrato de

3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 0.809 mmol) y ácido 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (234 mg, 0.970 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.4 mL, 2.42 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (614 mg, 1.61mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El producto se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 60% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida (35 mg, 0.064 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 546.26 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6,) δ 10.98 (s, 1H), 9.75 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.82 -7.64 (m, 3H), 7.47-7.34 (m, 2H), 5.10 (dd, *J*=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.51-4.24 (m, 4H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H).

Ejemplo 84

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2



,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida

A. 1-Bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno. A una solución agitada de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenol (2 g, 8.29 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió en porciones hidruro de sodio (398 mg, 16.59 mmol) a 0 °C, y se agitó durante 30min a temperatura ambiente. A esta masa de reacción se añadió yoduro de metilo (671 mg, 10.78 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice) 100% hexano como un eluyente para proporcionar 1-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (1.2 g, 4.72 mmol, 57% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 254.1 $[M]^+$.

B. 1-Yodo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno. A una solución agitada de 1-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (1 g, 3.93 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (1.76 g, 11.79 mmol), yoduro de cobre (150 mg, 0.786 mmol) seguido por trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (168 mg,

1.18 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 2 h en microondas. La mezcla de reacción se enfrió con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-yodo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (800 g, 2.65 mmol, 68% de rendimiento) como líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 302.0 $[M]^+$.

C. 2,2-Difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (800 mg, 2.65 mmol) en dimetil sulfóxido (20 mL) se añadió 2-yodo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.62 mL, 3.97 mmol), cobre (438 g, 6.89 mmol) y se agitó durante 16h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (600 mg, 2.01 mmol, 76 %) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 298.1 $[M]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de

2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (600 mg, 2.01 mmol) en metanol/ tetrahidrofurano /agua (9 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (253 mg, 6.03mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (450 mg, 1.66 mmol, 83 % de rendimiento) como un semi-sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 269.30 $[M-1]^+$.

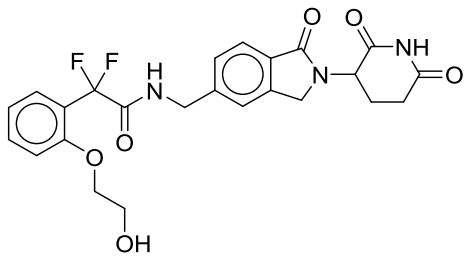
E.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (314 mg, 1.16 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.7 mL, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esto, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato

de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 50-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (35 mg, 0.07 mmol, 7% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 526.21 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.97 (br s, 1 H), 9.59 (br t, *J*=5.87 Hz, 1 H), 7.81 –7.60 (m, 2 H), 7.56 –7.20 (m, 4 H), 5.11 (br dd, *J*=13.39, 4.95 Hz, 1 H), 4.56 –4.14 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 3.02 – 2.85 (m, 1 H), 2.67 – 2.55 (m, 1 H), 2.46 – 2.30 (m, 1 H), 2.06 – 1.94 (m, 1 H).

Ejemplo 85

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida



A. (2-Bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano. A una solución agitada de 2-bromoetanol (10 g, 80 mmol) en diclorometano

(100 mL) se añadió *terc*-butilclorodimetilsilano (14.5 g, 96.77 mmol) e imidazol (10 g, 161.2 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (8 g, 33.61 mmol, 42% de rendimiento) como líquido incoloro.

B. *Terc*-butil(2-(2-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano. A una solución agitada de 2-yodofenol (3 g, 13.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (3.89 g, 16.36 mmol), yoduro de terc-butil amonio (1 g 2.72 mmol) y carbonato de potasio (4.69 g 34 mmol) a 0 °C y se agitó a 80 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar *terc*-butil(2-(2-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano (2.5 g, 6.613 mmol, 49% de rendimiento) como líquido incoloro.

C. 2,2-Difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de *terc*-butil(2-(2-yodofenoxi)etoxi)dimetilsilano (3 g, 7.936mmol)

en dimetil sulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2.41 g 11.90 mmol), polvo de cobre (1.3. g, 20.63 mmol) y se agitó a 50 °C durante 6h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acetato de etilo (900 mg, 3.406 mmol, 45 %) como un líquido marrón.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acético. A una solución enfriada con hielo de 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acetato de etilo (1.2 g, 3.20 mmol) en mezcla de etanol/ tetrahidrofurano /agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (404 mg, 9.62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso in1,4-dioxano (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acético (650 mg, 2.82mmol, 65% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1

Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (brs, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 3.9 Hz, 2H).

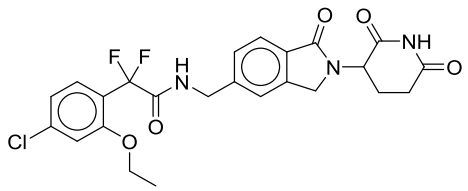
E.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.970 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acético (225 mg, 0.970 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.5 mL, 2.91 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (737 mg, 1.94mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron secas bajo vacío. El producto se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris (60% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida (40 mg, 0.082 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z*

488.12. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ = 10.98 (s, 1H), 9.29 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* =7.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.39 (m, 4H), 7.16 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.27 (m, 4H), 3.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.60 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.00 – 2.82 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 86

2-(4-Cloro-2-etoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-(4-Cloro-2-etoxifenil)etanona. A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)etanona (2 g, 11.76 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió yoduro de etilo (2.8 mL, 29.4 mmol) seguido por carbonato de potasio (4.87 g, 35.29 mmol) y se agitó a 90 °C durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua con hielo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-(4-cloro-2-etoxifenil)etanona (1.7 g, 8.58 mmol, 73% de

rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 199.41 $[M+1]^+$.

B. 2-(4-Cloro-2-etoxifenil)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 1-(4-cloro-2-etoxifenil)etanona (1.7 g, 8.58 mmol) en piridina (10 mL) se añadió dióxido de selenio (2.38 g, 21.46 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con diclorometano (15 mL). Cloroformiato de etilo (3.4 mL) se añadió al filtrado a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de clorhidrato 1N (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (1.2 g, 4.68 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 256.1 $[M]^+$.

C. 2-(4-Cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2-oxoacetato (1 g, 3.9 mmol) se añadió en trifluoruro de dietilamino azufre (1.89 g, 11.72 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se

purificó por cromatografía instantánea (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (570 mg, 2.05 mmol, 52% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

D. Ácido 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (470 mg, 1.69 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (12 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (213 mg, 5.07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró para proporcionar ácido 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacético (260 mg, 1.04 mmol, 61% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

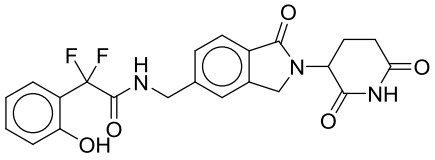
E.

2-(4-Cloro-2-etoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(4 cloro-2-etoxifenil)-2,2-difluoroacético (178 mg, 0.71 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.18 mL, 1.94 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.64 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para producir 2-(4-cloro-2-etoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (58 mg, 0.11 mmol, 18% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 506.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 17.4, 1H), 4.03 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 1H),

2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.11 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 87

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-hidroxifenil)acetamida



A. 1-Yodo-2-(metoximetoxi)benceno. A una solución agitada de 2-yodofenol (3 g, 13.63 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió diisopropiletil amina (7.2 mL, 40.89 mmol) seguido por éter cloro metil metílico (1.63 g, 20.45 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-yodo-2-(metoximetoxi)benceno (2.5 g, 9.61 mmol, 72% de rendimiento) como un líquido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (ddd, *J* = 8.8, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

B. 2,2-Difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-2-(metoximetoxi)benceno (3 g, 8.24 mmol) en dimetilsulfóxido (11.5 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2.67 g, 13.18 mmol) seguido por polvo de cobre (1.31 g, 20.6 mmol) a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo (30 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (1.3 g, 5.0 mmol, 62% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 260.2 $[M]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (2 g, 7.69 mmol) en mezcla de metanol: tetrahidrofurano:agua (20 mL, 1:1:1) a 0 °C se añadió monohidrato de hidróxido de litio (970 mg, 23.07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se diluyó con agua (20 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 15 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de bisulfato

de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acético (1.2 g, 4.87 mmol, 63% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 246.3 $[M]^+$.

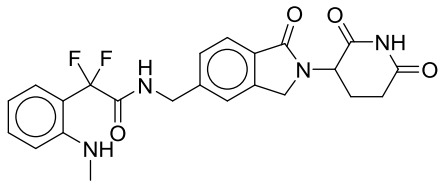
D.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-hidroxifenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(2-(metoximetoxi)fenil)acético (258 mg, 1.16 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2

,2-difluoro-2-(2-hidroxifenil)acetamida (33 mg, 0.07 mmol, 8% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 444.35 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.24 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.58 – 2.49 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H).

Ejemplo 88

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(metilamino)fenil)acetamida



A. 2-Yodofenilcarbamato de bencilo. A una solución agitada de 2-yodoanilina (3 g, 13.69 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 4N (3 mL), agua (10 mL) se añadió cloroformiato de bencilo (2.79 g, 16.43 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-yodofenilcarbamato de bencilo (3 g, 8.49 mmol, 62% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, *J* =

8.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 11.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 6H), 7.02 (brs, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 8.0, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H).

B. 2-Yodofenil(metil)carbamato de bencilo. A una solución agitada de 2-yodofenilcarbamato de bencilo (1.5 g, 4.24 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió carbonato de cesio (4.13 g, 12.72 mmol) seguido por yodometano (0.9 g, 6.37 mmol) a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando 30% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-yodofenil(metil)carbamato de bencilo (1.2 g, 3.26 mmol, 80% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 368.01 $[M+1]^+$.

C. 2-(2-((Benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2-yodofenil(metil)carbamato de bencilo (1 g, 2.72 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.83 g, 4.08 mmol) seguido por cobre (0.45 g, 7.08 mmol) a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrajo con

acetato de etilo (3 X 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (0.72 g, 1.98 mmol, 73% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 363.1 $[M]^+$.

D. Ácido 2-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(2-((benciloxicarbonil)metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (700 mg, 1.9 mmol) en mezcla de metanol: tetrahidrofurano: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (242 mg, 5.78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacético (620 mg, 1.85 mmol, 97% de rendimiento) como un semi-sólido.

MS (ESI) *m/z* 336.4 $[M+1]^+$.

E.

2-(2-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil amino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenil(metil)carbamato de bencilo. A una solución enfriada con hielo de ácido 2-(2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)fenil)-2,2-difluoroacético (325 mg, 0.97 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar 2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil amino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenil(metil)carbamato de bencilo (150 mg, 0.25 mmol, 26% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 591.62 $[M+1]^+$.

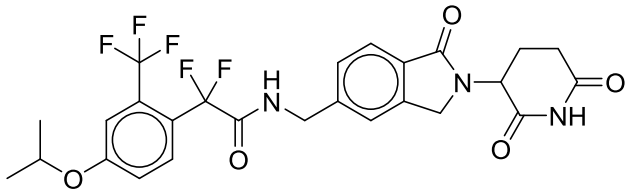
F.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2

,2-difluoro-2-(2-(metilamino)fenil)acetamida. A una solución agitada de 2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil amino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenil(metil)carbamato de bencilo (0.1 g, 0.169 mmol) en metanol (15 mL) se añadió una pasta aguada de 10% hidróxido de paladio (10 mg) en metanol bajo corriente de nitrógeno y se agitó bajo presión de hidrógeno de 60 psi a temperatura ambiente durante 6h. La atmósfera de hidrógeno se vació y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2 ,2-difluoro-2-(2-(metil amino)fenil)acetamida (62 mg, 0.13 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 457.23 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 6.70 – 6.65 (m, 2H), 5.43 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.01 – 1.99 (m, 1H).

Ejemplo 89

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida



A. 1-Bromo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno. A una solución agitada de 4-bromo-3-(trifluorometil)fenol (5 g, 20.83 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (8.6 g, 62.49 mmol) seguido por yoduro de isopropilo (3.1 mL, 31.24 mmol) y se agitó a 80 °C durante 4h. La mezcla de reacción se filtró y agua (50 mL) se añadió y se extrajo con acetato de etilo (2 X 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 0-10% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-bromo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (3.5 g, 12.41 mmol, 59% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 284.38 $[M+2]^+$.

B. 1-Yodo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno. A una solución agitada de 1-bromo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (3.5 g, 12.41 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió yoduro de sodio (5.58 g, 37.23 mmol), yoduro de cobre (471 mg, 2.48 mmol),

trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (529 mg, 3.72 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-yodo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (3 g, 9.09 mmol, 73% de rendimiento) como líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 331.0 $[M]^+$.

C.

2,2-Difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-4-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (3 g, 9.09 mmol) en dimetil sulfóxido (25 mL) se añadió cobre (1.5 g, 23.63 mmol) y 2-yodo-2,2-difluoroacetato de etilo (2.005 mL, 13.63 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (2.5 g, 7.66 mmol, 84%). GCMS (ESI) *m/z* 326.2.

D.

2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético.

Ácido

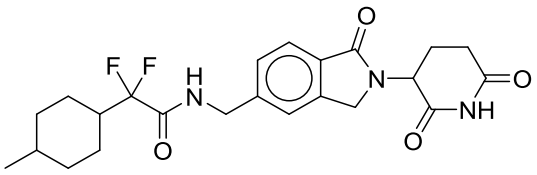
A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (2.5 g, 7.66 mmol) en tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (1.6 g, 38.34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (1.8 g, 6.04 mmol, 78% de rendimiento) como un líquido marrón. El crudo se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

E. N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acético (380 mg, 1.165 mmol) en piridina se añadió $POCl_3$ (0.27 mL, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.968 mmol) y agitación continua a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato

de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-60% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (48 mg, 0.086 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 554.03 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 5.11(dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 5.00 – 4.25 (m, 4H), 3.00 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 6H).

Ejemplo 90

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetamida



A.

2,2-Difluoro-2-(1-hidroxi-4-metilciclohexil)acetato de etilo. A una solución agitada de 4-metilciclohexanona (1 g, 8.92 mmol) en

tetrahidrofurano (20 mL) se añadió una cantidad catalítica de cloruro de cerio(III) anhidro (0.22 g, 0.89 mmol), seguido por polvo de zinc activado (0.75 g, 11.6 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.13 mL, 11.6 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-4-metilciclohexil)acetato de etilo (0.9 g, 3.81 mmol, 41% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.33 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (dt, *J* = 13.3, 7.8 Hz, 1H), 2.18 – 2.13 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 4H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.91 (dt, *J* = 18.8, 5.6 Hz, 3H).

B. 2,2-Difluoro-2-(4-metilciclohex-1-enil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(1-hidroxi-4-metilciclohexil)acetato de etilo (1.8 g, 7.62 mmol) en piridina (18 mL), se añadió cloruro de tionilo (9 mL, 76.27 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato

de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando 20% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohex-1-enil)acetato de etilo (1 g, 4.23 mmol, 62% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 218.2 $[M]^+$.

C. 2,2-Difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohex-1-enil)acetato de etilo (700 mg, 3.21 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se añadió a pasta aguada de 10% hidróxido de paladio (200 mg) en acetato de etilo bajo corriente de nitrógeno y se agitó bajo presión de balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4h. La atmósfera de hidrógeno se vació y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, el filtrado se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetato de etilo (500 mg, 1.3 mmol, 37% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 220.2 $[M]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetato de etilo (500 mg, 2.27 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1)

se añadió monohidrato de hidróxido de litio (286 mg, 6.81 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con clorhidrato 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acético (280 mg, 1.45 mmol, 64% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (brs, 1H), 2.04 – 2.02 (m, 1H), 1.85 -1.78 (m, 3H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.36 – 1.24 (m, 2H), 1.01 – 0.87 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

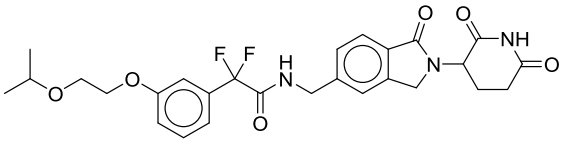
E.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acético (186 mg, 0.97 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo

con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetamida (45 mg, 0.1 mmol, 10% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 448.19 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.92 – 2.87 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 2H), 1.68 – 1.65 (m, 3H), 1.48 – 1.42 (m, 3H), 1.24 – 1.15 (m, 2H), 0.99 – 0.86 (m, 1H), 0.87 (dd, *J* = 6.9, 6.3 Hz, 3H).

Ejemplo 91

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetamida



A.

2,2-Difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato

de etilo (200 mg, 0.92 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (373 mg, 1.85 mmol) seguido por trifenilfosfina (485 mg, 1.85 mmol) y 2-isopropoxietanol (96.2 mg, 0.92 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetato de etilo (100 mg, 0.33 mmol, 36% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z* 302.6 $[M]^+$.

B. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acético. Una solución agitada enfriada con hielo de 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxi etoxi) fenil)acetato de etilo (210 mg, 0.69 mmol) en mezcla de metanol: tetrahidrofurano:agua (10 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (87 mg, 2.086 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 6 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acético (180 mg, 0.65 mmol, 95% de rendimiento) como un semi-sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (dd, *J* = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.75 (sep, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H).

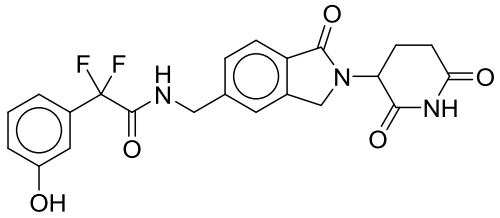
C.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acético (221 mg, 0.81 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (371 mg, 2.47 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 0.81 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó

por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetamida (62 mg, 0.116 mmol, 15% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 529.9 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 3H), 5.10 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.62 (sep, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

Ejemplo 92

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetamida



A. 1-Yodo-3-(metoximetoxi)benceno. A una solución agitada de 3-yodofenol (1 g, 4.54 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2.4 mL, 13.63 mmol) seguido por éter cloro metil metílico (0.5 mL, 6.81 mmol) a 0 °C y se agitó

a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-yodo-3-(metoximetoxi)benceno (1.0 g, 3.78 mmol, 83% de rendimiento). GC MS (*m/z*) 264.0 $[M]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-3-(metoximetoxi)benceno (800 mg, 3.03 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (738 mg, 3.97 mmol) seguido por cobre (501mg, 7.88 mmol) y se agitó a 55 °C durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (700 mg, 2.69 mmol, 89% de rendimiento). GC MS (*m/z*) 260.2 $[M]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (700 mg, 2.69 mmol) en mezcla de metanol- tetrahidrofurano -agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (339 mg, 8.07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h.

La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se acidificó con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acético (400 mg, 1.72 mmol, 64% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 231.31 $[M-1]^-$.

D.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acético (300 mg, 1.29 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.4 mL, 3.87 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h, y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 1.29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetamida (250 mg, 0.51

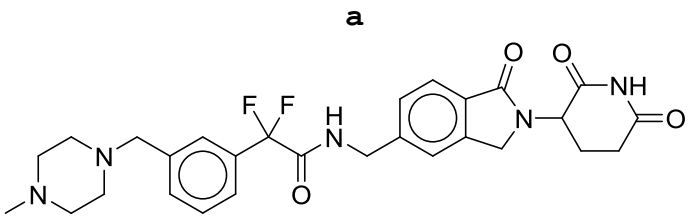
mmol, 40% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 488.39 $[M+1]^+$.

E.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetamida (250 mg, 0.51 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió 1,4-dioxano.HCl (2.0 mL) por goteo y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 45-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetamida (75 mg, 0.16 mmol, 33.0% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 444.13 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, dmso) δ = 10.98 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.62 - 9.53 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 4H), 7.02 - 6.68 (m, 3H), 5.10 (br dd, *J*=5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.22 (m, 4H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H).

Ejemplo 93

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetamida



A. 2,2-Difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 4-yodobenzaldehído (5g, 21.55 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (6.0 mL, 43.11 mmol), cobre (4.0 g, 56.03 mmol) y se agitó durante 4h a 55 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (3.5 g, 15.35 mmol, 71 %). GC MS (*m/z*) 228.2.

B. 2,2-Difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (1.0 g, 4.38 mmol) en etanol (25 mL) se añadió 1-metilpiperazina (878 mg, 8.77 mmol),

ácido acético (526 mg, 8.77 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1h. A esta mezcla de reacción luego se añadió cianoborohidruro de sodio (551 mg, 8.77 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetato de etilo (1.0 g, 3.20 mmol, 74% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 313.53$[M+1]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetato de etilo (1.0 g, 3.20 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (1:1:1, 30 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (403 mg, 5.01 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir ácido

2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acético

(750 mg, 2.64 mmol, 82 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 284.9 $[M+1]^+$.

D.

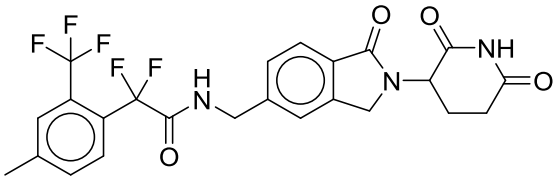
N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetamid

a. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acético (350 mg, 1.23 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.3 mL, 3.69 mmol) y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (381 mg, 1.23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 45-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetamida (40 mg, 0.26 mmol, 6% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/z* 540.40 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ10.99 (s, 1H), 9.67 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.67 - 7.55 (m,

3H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 5.10 (dd, *J*=4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.24 (m, 6H), 3.65 - 3.03 (m, 8H), 3.01 - 2.82 (m, 4H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 1.82 (m, 1H).

Ejemplo 94

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetamida



A. 1-Yodo-4-metil-2-(trifluorometil)benceno. A una solución agitada de 1-bromo-4-metil-2-(trifluorometil)benceno (1.0 g, 4.18 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (1.3 g, 8.36 mmol), yoduro de cobre (40 mg,0.20 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (66 mg, 0.46 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir 1-yodo-4-metil-2-(trifluorometil)benceno (900 mg, 3.14 mmol, 75% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 286.

B. 2,2-Difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetato de

etilo. A una solución agitada de 1-yodo-4-metil-2-(trifluorometil)benceno (900 mg, 3.14 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.3 g, 6.29 mmol), cobre (520 mg, 8.18 mmol) y se agitó a 55 °C durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2.83 mmol, 90 %). GCMS (*m/z*) 282.1.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (800 mg, 2.83 mmol) en tetrahidrofurano - metanol-agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (357 mg, 8.51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acético (400

mg, 1.57 mmol, 56 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 253.32 $[M-1]^-$.

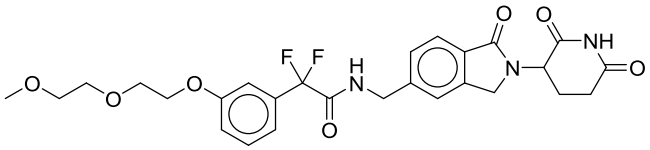
D.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acético (400 mg, 1.57 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.4 mL, 4.72 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. A esta mezcla de reacción se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (487 mg, 1.57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 45-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (50 mg, 0.09 mmol, 6.0% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 510.28 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.62 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.60 (m, 4H), 7.75 (s,

1H), 7.41 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=5.1, 13.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.21 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 1H).

Ejemplo 95

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetamida



A. 1-Yodo-3-(metoximetoxi)benceno. A una solución agitada de 3-yodofenol (1 g, 4.54 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió N,N-diisopropietilamina (2.4 mL, 13.63 mmol) seguido por éter cloro metil metílico (0.5 mL, 6.81 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1-yodo-3-(metoximetoxi)benceno (1.0 g, 3.78 mmol, 83% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 264.0 $[M]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-3-(metoximetoxi)benceno (800 mg, 3.03 mmol) en dimetil sulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (738 mg, 3.97 mmol) seguido por cobre (501mg, 7.88 mmol) y se agitó a 55 °C durante 5h. La

mezcla de reacción se enfrió con solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (700 mg, 2.69 mmol, 89% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 260.2 $[M]^+$.

C. 2,2-Difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo. A una solución enfriada con hielo de 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (1 g, 3.84 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió 1,4-dioxano•HCl (5 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (0.7 g, 3.24 mmol, 84% de rendimiento) como líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 216.1 $[M]^+$.

D. 2,2-Difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (1 g, 4.63 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadieron secuencialmente azodicarboxilato de diisopropilo (1.87 g, 9.26 mmol),

trifenilfosfina (2.42 g, 9.26 mmol) y 2-(2-metoxietoxi)etanol (0.55 g, 4.63 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetato de etilo (0.5 g, 1.57 mmol, 34% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z* 318.6 $[M]^+$.

E. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acético. A una solución enfriada con hielo de 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetato de etilo (500 mg, 1.57 mmol) en mezcla de metanol: tetrahidrofurano:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (198 mg, 4.71 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el producto crudo obtenido se disolvió en agua (10 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 8 mL). Luego, la capa acuosa se acidificó con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio,

se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acético (300 mg, 0.65 mmol, 84% de rendimiento) como un semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 289.36 $[M-1]^+$.

F.

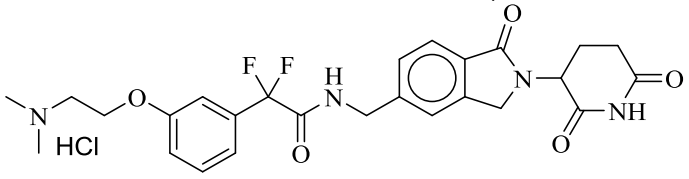
N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acético (375 mg, 1.29 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (593 mg, 3.88 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 1.29 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetamida (46 mg, 0.08 mmol, 7% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI)

m/z 546.06 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (bs, 1H), 9.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.1, 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 3H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.41 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 96

Clorhidrato de

2-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(3-Yodofenoxi)-N,N-dimetiletanamina. A una solución agitada de 3-yodofenol (2g, 9.09 mmol) en acetona (20 mL) se añadió clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (1.57 g,10.90 mmol), carbonato de potasio (5.07 g, 36.36 mmol) y se agitó durante 16h a 55 °C. La mezcla de reacción se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo

resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice) 100% hexano como un eluyente para proporcionar 2-(3-yodofenoxi)-N,N-dimetiletanamina (1.5 g, 5.22 mmol, 57 % de rendimiento) como líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 291[M]$^+$.

B.

2-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 2-(3-yodofenoxi)-N,N-dimetiletanamina (1.5 g, 5.22 mmol) en dimetil sulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.36 mL, 10.45 mmol) seguido por cobre (0.86 g, 13.58 mmol) y se agitó durante 16h a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.5 g crude) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 288.4[M]$^+$.

C. **Ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético.** A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.0 g, 3.48 mmol) en metanol/ tetrahidrofurano /agua (20 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (438.4 mg,

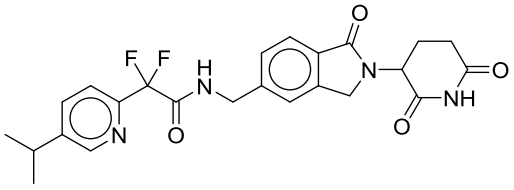
10.44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (600 mg) como un semi-sólido marrón el cual se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

D. Clorhidrato de 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (252 mg, 1.16 mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (446.4mg, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 30 min. y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 45-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar clorhidrato de 2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (50 mg, 0.07 mmol, 7.5% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 515.13 [M+1^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δppm 10.99 (s, 1H), 10.31 (br s, 1H), 9.68 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 5.11 (dd, *J*=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.34 (m, 4H), 4.33 – 4.23 (m, 2H), 3.00 – 2.87 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (br s, 2H), 2.67–2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 7H), 2.05 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 97

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetamida



A. 5-(Prop-1-en-2-il)piridin-2-amina. A una solución agitada y desgasificada de 5-bromopiridin-2-amina (3.5 g, 20.34 mmol) en 1,4-dioxano.agua (1:1, 40 mL) se añadió fosfato de potasio (12.94 g, 61.04 mmol), y se continuó desgasificando durante 10min. Luego,

4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5.21 g, 30.51 mmol) seguido por [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1.47 mg, 2.014 mmol) se añadió, se desgasificó 10min con agitación y se calentó a 100 °C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de la almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100-200 mesh) utilizando 40% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina (2.5 g, 18.65 mmol, 91% de rendimiento) como sólido de color marrón. MS (ESI) *m/z* 135.18 $[M+1]^+$.

B. 5-Isopropilpiridin-2-amina. Una pasta aguada de 20% hidróxido de paladio (1 g) en acetato de etilo (50 mL) se añadió 5-(prop-1-en-2-il)piridin-2-amina (2.5 g, 18.65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h bajo balón de hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar la 5-isopropilpiridin-2-amina (2 g, 14.70 mmol, 79% de rendimiento) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 137.15 $[M+1]^+$.

C. 2-Bromo-5-isopropilpiridina. A una solución agitada fría (0 °C) de 5-isopropilpiridin-2-amina (2 g, 14.70 mmol) en

47% ácido bromhídrico acuoso (20 mL) se añadió una solución de nitrito de sodio (2.63 g, 38.23 mmol, en 5mL agua) y se agitó a la misma temperatura durante 30min. A esta mezcla de reacción se añadió bromuro (2.27 mL, 44.1 mmol) por goteo a -5 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano (2 X 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado (100 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-bromo-5-isopropilpiridina (1.8 g, 9.04 mmol, 62% de rendimiento) como un líquido de color marrón. MS (ESI) (*m/z*) 200.23 $[M+1]^+$.

D. 2-Yodo-5-isopropilpiridina. A una solución agitada de 2-bromo-5-isopropilpiridina (1.8 g, 9.04 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió yoduro de potasio (3.75 g, 22.61 mmol) y cloruro de acetilo (1.42 g, 18.08 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 85 °C durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano (2 X 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado (100 mL), salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100-200 mesh) utilizando 5% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 2-bromo-5-isopropilpiridina (850

mg, 3.44 mmol, 39% de rendimiento). MS (ESI) (*m/z*) 248.24 $[M+1]^+$.

E. 2,2-Difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-yodo-5-isopropilpiridina (800 mg, 3.23 mmol) en dimetil sulfóxido (15 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.62 mL, 4.845 mmol) seguido por cobre (534 g, 8.39 mmol) y se agitó durante 16h a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetato de etilo (650 mg, 2.67 mmol, 82 %) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 244.28 $[M+1]^+$.

F. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetato de etilo (600 mg, 2.46 mmol) en mezcla de metanol/ tetrahidrofurano /agua (9 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (310 mg, 7.40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido etil 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acético (450 mg, 2.09 mmol, 85 % de rendimiento) como un semi-sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 216.30 $[M-1]^+$.

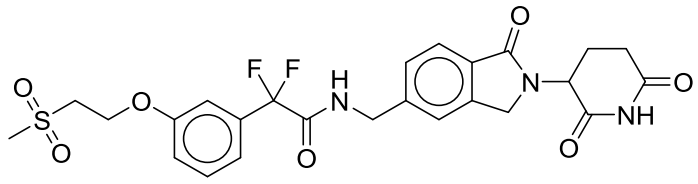
G.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido etil 2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acético (333 mg, 1.54 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.4 mL, 3.87 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esto se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 1.29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando 3-4% de metanol en diclorometano como un eluyente para proporcionar *N*-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetamida (65 mg, 0.138

mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 471.10 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.99 (s, 1 H), 9.61 (br t, *J*=6.05 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.91 (dd, *J*=8.07, 1.83 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J*=8.07 Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.46 (br d, *J*=7.70 Hz, 1 H), 5.11 (br dd, *J*=13.57, 5.14 Hz, 1 H), 4.55 – 4.27 (m, 4 H), 3.10 – 3.00 (m, 1 H), 2.95 – 2.85 (m, 1 H), 2.75 – 2.67 – 2.54 (m, 1 H), 2.44 – 2.30 (m, 1 H), 2.07 – 1.93 (m, 1 H), 1.30 – 1.20 (m, 6 H).

Ejemplo 98

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetamida



A. (2-(3-Yodofenoxi)etil)(metil)sulfano. A una solución agitada de 3-yodofenol (5 g, 22.72 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (8.9 mL, 45.45 mmol) seguido por trifenilfosfina (11.9 g, 45.45 mmol) y 2-(metiltio)etanol (1.97 mL, 22.72 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió con agua con hielo (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio,

se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (1% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (2-(3-yodofenoxi)etil)(metil)sulfano (2.5 g, 8.503 mmol, 37% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 1H), 4.12 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.87 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 1H).

B. 1-Yodo-3-(2-(metilsulfonil)etoxi)benceno. A una solución agitada de (2-(3-yodofenoxi)etil)(metil)sulfano (2.5 g, 8.503 mmol) en diclorometano (25 mL) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (4.4 g, 25.5 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se basificó con $NaHCO_3$ ac. (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 mL), se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 5% acetato de etilo en hexanos para producir el 1-yodo-3-(2-(metilsulfonil)etoxi)benceno (1.2 g, 3.68 mmol, 43% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 349.26 $[M+Na]^+$.

C. 2,2-Difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-3-(2-(metilsulfonil)etoxi)benceno (1.2 g, 3.68 mmol) en

dimetil sulfóxido (12 mL) se añadió cobre (708 mg, 11.04 mmol) y 2-yodo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.1 g, 4.42 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. A la mezcla de reacción se añadió solución de cloruro de amonio saturado acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetato de etilo (720 mg, 2.23 mmol, 61% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 345.4 $[M+Na]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetato de etilo (720 mg, 2.23 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se añadió ácido clorhídrico acuoso 4M (15 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL), se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se concentró para producir el ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acético (550 mg, 1.87 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 293.21 $[M+H]^+$.

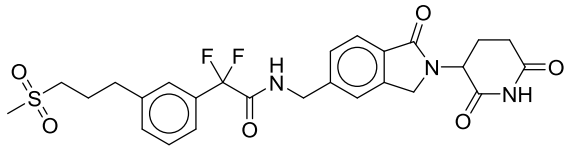
E.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acético (250 mg, 0.85 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.2 mL, 2.55 mmol) por goteo y se agitó a 0 °C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (394 mg, 1.02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 50-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para producir N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetamida (50 mg, 0.091 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 549.81 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.98 (s, 1H), 9.63 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 5.10 (dd, *J*=5.1, 13.5 Hz, 1H), 4.45 (br d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.40 – 4.22 (m, 4H), 3.64

(t, *J*=5.4 Hz, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H).

Ejemplo 99

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetamida



A. 2,2-Difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 3-yodobenzaldehído (4 g, 17.24 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (5.25 g, 25.86 mmol) seguido por polvo de cobre (2.84 g, 44.82 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 60 °C durante 5h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (2.3 g, 8.27 mmol, 58%) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 228.1 $[M]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(3-vinilfenil)acetato de etilo. A una solución agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1.58 g, 4.4

mmol) en mezcla de tetrahidrofurano / éter dietílico (30 mL, 2:1), se añadió *n*-butil litio (1 mL, 2.49 mmol) a -78 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30min. Luego, 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (0.5 g, 2.27 mmol) se añadió en la mezcla de reacción a -78 °C y se agitó a 0 °C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-vinilfenil)acetato de etilo (0.32 g, 1.41 mmol, 64% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 17.6, 10.4 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

C. 3-(Metilsulfonil)prop-1-eno. A una solución agitada de alil(metil)sulfano (5 g, 56.81 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (19.65 g, 113.63 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano (3 X 50 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-(metilsulfonil)prop-1-eno (2.5 g, 20.83 mmol, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.98 (ddt, *J* = 17.2, 14.8, 7.2 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H).

D.

(E)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)prop-1-enil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-vinilfenil)acetato de etilo (100 mg, 0.44 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió 3-(metilsulfonil)prop-1-eno (265 mg, 2.21 mmol) seguido por catalizador de II generación de Grubbs (19 mg, 0.02 mmol) a temperatura ambiente y se sometió a reflujo a 40 °C durante 16h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (E)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)prop-1-enil)fenil)acetato de etilo (60 mg, 0.18 mmol, 42% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.41 – 6.31 (m, 1H), 4.31 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.31 (t,

J = 6.9 Hz, 3H).

E. 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de (*E*)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)prop-1-enil)fenil)acetato de etilo (220 mg, 0.69 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió pasta aguada de 10% hidróxido de paladio (50 mg) en acetato de etilo bajo corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo presión de balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16h. La atmósfera de hidrógeno se vació y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, se filtró y el residuo obtenido concentrado se purificó por cromatografía en columna instantánea (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetato de etilo (120 mg, 0.37 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.1, 7.9 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

F. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acético. A una solución agitada de

2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetato de etilo (150 mg, 0.47 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (10 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (59 mg, 1.41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el producto crudo obtenido se disolvió en agua (15 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 6 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acético (130 mg, 0.44 mmol, 94% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 – 7.41 (m, 4H), 3.32 (brs, 1H), 3.12 – 3.09 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H).

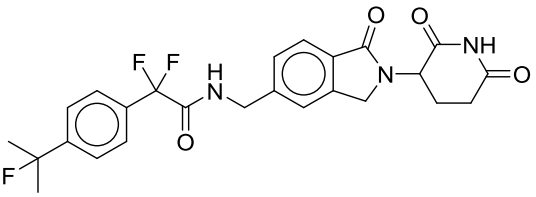
G.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (180 mg, 0.58 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acético (136 mg, 0.46 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.3 mL, 1.74 mmol) seguido por

hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (442 mg, 1.16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris (50% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetamida (40 mg, 0.07 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 472.11 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 6H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.7, 1H), 3.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 3H).

Ejemplo 100

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)acetamida

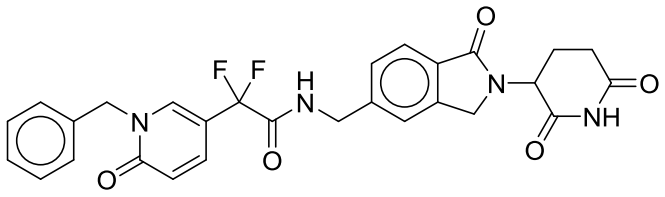


A. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)acetamida (170 mg, 0.35 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (0.06 mL, 0.52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 65% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)acetamida (70 mg, 0.16 mmol, 41% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 486.23 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.65 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.32 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.10 (br dd, *J*=5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 3H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 1H),

2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

Ejemplo 101

2-(1-Bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 1-Bencil-5-yodopiridin-2(1H)-ona. A una solución agitada de 5-yodopiridin-2-ol (5 g, 22.62 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (50 mL) se añadió carbonato de potasio (9.36 g, 67.86 mmol) seguido por bromuro de bencilo (2.95 mL, 24.88 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 70 °C durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 30% acetato de etilo en hexanos como eluyente para proporcionar 1-bencil-5-yodopiridin-2(1H)-ona (4.5 g, 14.46 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 311.98 $[M+1]^+$.

B. 5-Acetil-1-bencilpiridin-2(1H)-ona. A una solución

agitada de 1-bencil-5-yodopiridin-2(1H)-ona (1.2 g, 3.858 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 mL) se añadió 1-(viniloxi)butano (1.93 g, 19.29 mmol) seguido por carbonato de potasio acuoso 3M (2.4 mL, 11.57 mmol), $Pd(OAc)_2$ (400 mg, 0.192 mmol) se añadió seguido por 1,3-bis(difenilfosfino)propano (477 mg, 1.157 mmol) y se agitó a 80 °C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y ácido clorhídrico acuoso 1N (12 mL) se añadió y se agitó a 40 °C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y agua (40 mL) se añadió y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL), se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 30% acetato de etilo en hexanos para producir la 5-acetil-1-bencilpiridin-2(1H)-ona (700 mg, 3.08 mmol, 80% de rendimiento) como jarabe amarillo. MS (ESI) *m/z* 228.24 $[M+H]^+$.

C.

2-(1-Bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 5-acetil-1-bencilpiridin-2(1H)-ona (700 mg, 3.08 mmol) en piridina (7 mL) se añadió dióxido de selenio (855 mg, 7.709 mmol) y se agitó a 100 °C durante 3h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (14 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (2.1 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de

reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N (hasta pH-4) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (500 mg, 1.75 mmol, 57% de rendimiento) como jarabe amarillo. MS (ESI) *m/z* 286.12 $[M+H]^+$.

D. 2-(1-Bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (500 mg, 1.75 mmol) se añadió trifluoruro de dietil amino azufre (1.5 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 25 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (450 mg, 1.46 mmol, 84% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 265.07 $[M+1]^+$.

E. Ácido 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de

2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (400 mg, 1.302 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (10 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (112 mg, 3.906 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bisulfato de potasio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacético (350 mg, 1.254 mmol, 96% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 280.32 $[M+1]^+$.

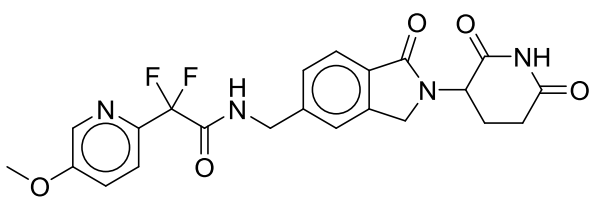
F.

2-(1-Bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,2-difluoroacético (279 mg, 1.294 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.36 mL, 3.894 mmol) por goteo y se agitó a 0 °C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 1.294 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio

saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 50-55% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (80 mg, 0.148 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 535.09 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.99 (s, 1H), 9.62 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 6H), 5.16 (s, 1H), 5.10 (br dd, *J*=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.46 (br d, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.41 (br d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.27 (br d, *J*=17.6 Hz, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 1H).

Ejemplo 102

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida



A. 2-Yodo-5-metoxipiridina. A una solución agitada de 2-bromo-5-metoxipiridina (2 g, 10.63 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió yoduro de sodio (3.3 g, 21.27 mmol), yoduro de cobre (100 mg,0.53 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (150 mg, 1.16 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-yodo-5-metoxipiridina (1.1 g, 4.46 mmol, 47% de rendimiento) como líquido marrón. GCMS (*m/z*) 235.0 $[M]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-yodo-5-metoxipiridina (1 g, 4.32 mmol) en dimetil sulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.1 mL, 8.65 mmol), cobre (0.73 g, 11.20 mmol) y se agitó durante 16h a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetato de etilo (700 mg, 3.03 mmol, 71 %) como un líquido marrón. GCMS (*m/z*) 231.1.

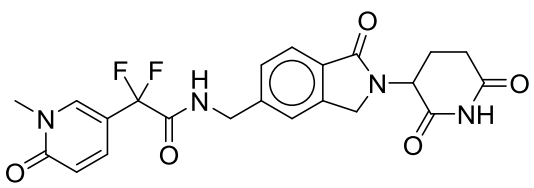
C. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetato de etilo (600 mg, 2.59 mmol) en mezcla de etanol/tetrahidrofurano/agua (9 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (327 mg, 7.79mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acético (450 mg, 2.21 mmol, 85% de rendimiento) como un semi-sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 204.23 $[M+1]^+$.

D. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acético (300 mg, 1.47 mmol) y clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (360 mg, 1.18 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.8 mL, 2.20 mmol) seguido por hexafluorofosfato de

1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (670 mg, 4.41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 57% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida (58 mg, 0.12 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 459.20 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.61 - 9.53 (m, 1H), 8.41 (br d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.3, 11.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J*=2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.11 (br dd, *J*=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 4H), 3.89 (s, 3H) 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H).

Ejemplo 103

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetamida



A. 6-Hidroxi-N-metoxi-N-metilnicotinamida. A una solución agitada de ácido 6-hidroxinicotínico (10 g, 45.24 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió EDC.HCl (13.01 g, 67.87 mmol), HOBT (10.39 g, 67.87 mmol), N,O-dimetil hidroxilamina HCl (5.29 g, 67.87 mmol), N,N-diisopropiletilamina (31.55 mL, 180.99 mmol) secuencialmente y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 5% metanol:diclorometano para proporcionar 6-hidroxi-N-metoxi-N-metilnicotinamida (8 g, 43.95 mmol, 96% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 183.0 $[M+1]^+$.

B. N-Metoxi-N,1-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida. A una solución agitada de 6-hidroxi-N-metoxi-N-metilnicotinamida (8 g, 43.95 mmol) en N,N-dimetilformamida se añadió yoduro de metilo (3.01 mL, 48.35 mmol), carbonato de potasio (18.19 g, 131.86 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 4% metanol:diclorometano para proporcionar N-metoxi-N,1-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (6 g, 30.61 mmol, 69% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 197.29 $[M+1]^+$.

C. 5-Acetil-1-metilpiridin-2(1H)-ona. A una solución agitada de N-metoxi-N,1-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (6 g, 30.61 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 mL) se añadió metil litio 1.6 M en éter dietílico (2.67 mL), a 0 °C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 X 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 7-10% metanol:diclorometano para proporcionar 5-acetil-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4 g, 26.49 mmol, 86% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 152.14 $[M+1]^+$.

D. 2-(1-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo. A una solución agitada de 5-acetil-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4 g, 26.49 mmol) en piridina (50 mL) se añadió dióxido de selenio (7.35 g, 66.22 mmol) y se

agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se filtró a través de almohadilla de celita. Al filtrado se añadió cloroformiato de etilo (12 mL) a 0 °C y se agitó durante 2h. A la mezcla de reacción resultante se añadió agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 15-20% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (2 g, 9.56 mmol, 36% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 210.29 $[M+1]^+$.

E.

2,2-Difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetato de etilo. A 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (2 g, 9.56 mmol) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (3.2 mL, 23.92 mmol) y se agitó durante 12h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar

2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetato de etilo (1g, 4.32 mmol, 45 %) como un líquido. LCMS (ESI) *m/z 232.33*[M+1]$^+$.

F. Ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetato de etilo (1g, 4.32 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió hidróxido de litio (0.909 g, 21.64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acético (500 g, 2.46 mmol, 56% de rendimiento) como sólido blanquecino. LCMS (ESI) m/z 204.35 [M+1]$^+$.

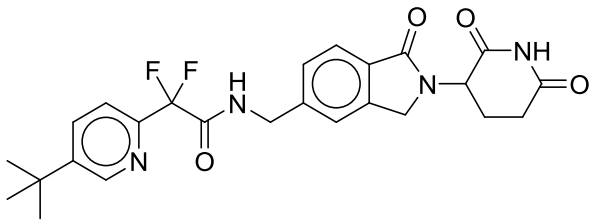
G. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acético (196.6 mg, 0.968 mmol) en piridina se añadió cloruro de fosforilo

(0.27 mL, 2.906 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. A esta mezcla de reacción se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna Grace de fase inversa C18 Reveleris utilizando 40-60% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetamida (60 mg, 0.131 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 459.16 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H), 9.58 (br t, *J*=5.85 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.70 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H), 7.58 – 7.35 (m, 3 H), 6.49 (d, *J*=9.50 Hz, 1 H), 5.11 (dd, *J*=13.16, 5.12 Hz, 1 H), 4.5 - 4.35 (m, 3 H), 4.35 – 4.25 (d, 1H), 3.53 – 3.45 (s, 3H), 2.98 – 2.82 (m, 1 H), 2.67 – 2.52 (m, 1 H), 2.45 – 2.30 (m, 1 H), 2.05 – 1.95 (m, 1 H).

Ejemplo 104

2-(5-Terc-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida

501



A. 5-Bromopiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada fría (0 °C) de 5-bromopiridin-2-amina (20 g, 116.30 mmol) en diclorometano (200 mL) se añadió trietilamina (34 mL, 255.87 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (35 mL, 151.19 mmol) seguido por 4-dimetilaminopiridina (1.4 g, 11.63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con diclorometano (2 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con 5% acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 5-bromopiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (25.0 g, 91.91 mmol, 79% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 219.08 $[M+1]^+$.

B. 5-Terc-butilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada fría (-78°C) de cianuro de cobre (33 g, 367.64 mmol) en tetrahidrofurano seco (1200 mL) se añadió cloruro de terc-butil magnesio (2.0M en tetrahidrofurano) (362 mL, 735.29 mmol) lentamente y se agitó durante 1h. A esta mezcla de reacción se añadió 5-bromopiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (25.0 g, 91.91 mmol) a -78 °C, se agitó durante 2h y se dejó agitar a

temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL), salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con el eluyente de 10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 5-*terc*-butilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (15.0 g, 60.00 mmol, 65% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 251.48 $[M+1]^+$.

C. 2-Bromo-5-*terc*-butilpiridina. A una solución agitada fría (0 °C) de 5-terc-butilpiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (13.0 g, 52.00 mmol) en ácido bromhídrico acuoso (150 mL) se añadió nitrito de sodio (9.3 g, 135.2 mmol) lentamente y se agitó durante 15min. A esta mezcla de reacción se añadió bromuro líquido (8.0 mL, 156.00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con el eluyente de 5% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-bromo-5-terc-butilpiridina (3.2 g, 15.02 mmol, 29% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 214.11 $[M+1]^+$.

D. 5-*terc*-Butil-2-yodopiridina. A una solución

agitada de 2-bromo-5-terc-butilpiridina (3.2 g, 15.02 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió yoduro de sodio (4.5 g, 30.04 mmol), yoduro de cobre (145 mg,0.75 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (235 mg, 1.65 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 100 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 5-*terc*-butil-2-yodopiridina (3.5 g, 13.40 mmol, 89% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 261.0.

E. 2-(5-*terc*-Butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 5-*terc*-butil-2-yodopiridina (3.5 g, 13.40 mmol) en dimetilsulfóxido (30 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (5.4 g, 26.81 mmol) seguido por cobre (2.2 g, 34.86 mmol) y se agitó a 55 °C durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (2.8 g, 10.89 mmol, 81% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 258.17 $[M+1]^+$.

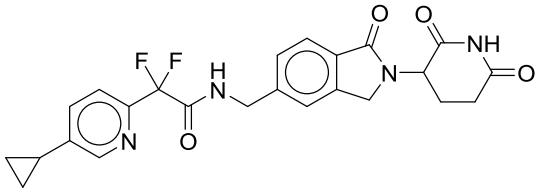
F. Ácido 2-(5-*terc*-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(5-terc-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (2.8 g, 10.89 mmol) en mezcla de metanol-tetrahidrofurano-agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1.4 g, 32.68 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se acidificó con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron para proporcionar ácido 2-(5-terc-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (2.0 g, 8.73 mmol, 80% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 230.32 $[M+1]^+$.

G. 2-(5-Terc-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(5-terc-butilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (2.0 g, 8.73 mmol (300 mg, 1.31 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.4 mL, 3.87 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h, y luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (404 mg, 1.31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h.

La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(5-terc-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (75 mg, 0.15 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 485.17 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 (br s, 1H), 9.62 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J*=2.4, 8.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 4H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

Ejemplo 105

2-(5-Ciclopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 5-Ciclopropilpiridin-2-amina. A una solución agitada y desgasificada de 5-bromopiridin-2-amina (5 g, 28.90 mmol) en 10% mezcla de agua:tolueno (100 mL) se añadió ácido

ciclopropilborónico (3.73 g, 43.35 mmol) seguido por fosfato de potasio (12.25 g, 57.80 mmol), triciclohexilfosfina (794 mg, 2.89 mmol) y se continuó desgasificando durante 10min. Luego, paladio(II) acetato (650 mg, 2.89 mmol) se añadió, se desgasificó durante 10min adicionales y se calentó a 110 °C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de la almohadilla de celita. Al filtrado se añadió agua fría (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 5-ciclopropilpiridin-2-amina (3.0 g, 22.39 mmol, 77% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 134.1 $[M]^+$.

B. 2-Bromo-5-ciclopropilpiridina. A una solución agitada fría (0 °C) de 5-ciclopropilpiridin-2-amina (3.0 g, 22.39 mmol) en 47% ácido bromhídrico acuoso (25mL) se añadió una solución de nitrito de sodio (4.0 g, 58.21 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió bromuro (10.75 g, 67.16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía Combi en columna, utilizando 15-20% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar

2-bromo-5-ciclopropilpiridina (1.2 g, 6.09 mmol, 27% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 197.0 $[M]^+$.

C. 5-Ciclopropil-2-yodopiridina. A una solución agitada de 2-bromo-5-ciclopropilpiridina (1.2 g, 6.09 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se añadió yoduro de sodio (1.83 g, 12.18 mmol), yoduro de cobre (58 mg, 0.30 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (95 mg, 0.67 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 5-ciclopropil-2-yodopiridina (1.2 g, 4.90 mmol, 81%). GCMS (*m/z*) 245.0$[M]^+$.

D. 2-(5-Ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 5-ciclopropil-2-yodopiridina (1.2 g, 4.90 mmol) en dimetil sulfóxido (12 mL) se añadió cobre (809 mg, 12.73 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.48 g, 7.35 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C durante 2h. A la mezcla de reacción se añadió solución de cloruro de amonio saturado acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar

2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.0 g, 4.15 mmol, 85%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (br s, 1H), 7.61(br s, 1H), 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.40 – 1.24 (m, 3H), 1.12 – 1.09 (m, 2H), 0.84 – 0.77 (m, 2H).

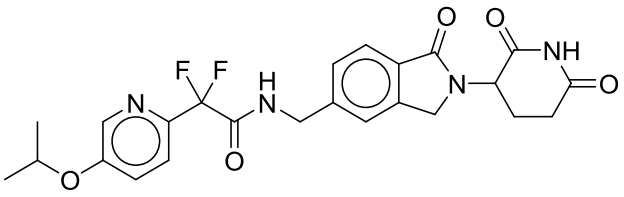
E. Ácido 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.0 g, 4.15 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (523 mg, 12.45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con bisulfato de potasio saturado (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (500 mg, 2.35 mmol, 50% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 214.3 $[M-1]^{-ve}$.

F. 2-(5-Ciclopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (300 mg, 1.41

mmol) en piridina (20 mL) se añadió cloruro de fosforilo (646 mg, 4.22 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (435 mg, 1.41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 60-65% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (140 mg, 0.30 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 469.06 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.58 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 4H), 3.08 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 2H).

Ejemplo 106

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida



A. 2-Bromo-5-isopropoxipiridina. A una solución agitada de 6-bromopiridin-3-ol (2 g, 11.49 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió 2-yodopropano (1.4 mL, 13.79 mmol), carbonato de potasio (4.7 g, 34.47 mmol) y se agitó a 80 °C durante 6h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-bromo-5-isopropoxipiridina (1.4 g, 6.48 mmol, 58 %) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z* 216.20

B. 2-Yodo-5-isopropoxipiridina. A una solución agitada de 2-bromo-5-isopropoxipiridina (1.4 g, 6.48 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) en un tubo sellado, se añadió yoduro de sodio (1.9 g, 12.96 mmol), yoduro de cobre (61 mg, 0.32 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (101 mg, 0.71 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-yodo-5-isopropoxipiridina (1 g, 3.83 mmol, 58% de rendimiento) como sólido marrón. GCMS (*m/z*) 263.0.

C. 2,2-Difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-yodo-5-isopropoxipiridina (1 g, 3.80 mmol) en dimetil sulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1 mL, 7.60 mmol), cobre (0.6 g, 10.09 mmol) y se agitó durante 16h a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetato de etilo (500 mg, 2.30 mmol, 60 %) como un líquido marrón. MS (*m/z*) 259.1.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetato (500 mg, 2.32 mmol) en mezcla de metanol/ tetrahidrofurano /agua (9 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (280 mg, 6.91mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato

de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acético (350 mg, 1.51 mmol, 79 % de rendimiento) como un semi-sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 232.24

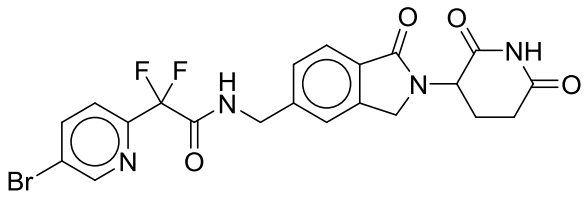
E.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de clorhidrato de 3-(6-((metilamino)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 1.29 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acético (300 mg, 1.29 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.7 mL, 3.86 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (735 mg, 1.93 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 58% de

acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida (70 mg, 0.14 mmol, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 487.20 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.55 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.65 - 4.26 (m, 4H), 3.02 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.305 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.31 (m, 6H).

Ejemplo 107

2-(5-Bromopiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo isoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(5-Bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 5-bromo-2-yodopiridina (3 g, 10.56 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (3.13 g, 15.84 mmol) seguido por polvo de cobre (1.74 g, 27.46 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C durante 6h. La mezcla de reacción se basificó

con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.5 g, 5.35 mmol, 60%) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 280.2 $[M+1]^+$.

B. Ácido 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacético.

A una solución agitada de 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.5 g, 5.37 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (677 mg, 16.13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el producto crudo resultante se disolvió en agua (15 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (900 mg, 3.57 mmol, 69% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 252.2 $[M+H]^+$.

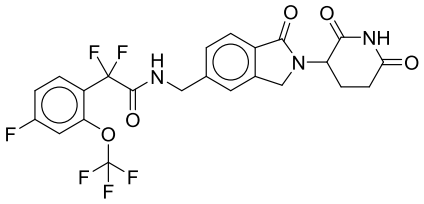
C.

2-(5-Bromopiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución fría de ácido 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacético (243 mg, 0.97 mmol) en piridina (6 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (1.8 mL, 2.9 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar 2-(5-bromopiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (33 mg, 0.065 mmol, 7% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 507.8 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.68 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H).

Ejemplo 108

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



A.

(2-Fluoro-6-(trifluorometoxi)fenil)-trimetilsilano. A una solución agitada fría (-78°C) de 1-fluoro-3-(trifluorometoxi)benceno (2.0 g, 11.11 mmol) y TMEDA (1.3 mL, 11.11 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) se añadió *sec*-butil litio (1.4M en ciclohexano, 8 mL) y se agitó durante 2h. A esta mezcla de reacción se añadió cloruro de trimetilsililo (1.81 g, 16.66 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con éter dietílico (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenil)trimetilsilano

(1.8 g, 7.14 mmol, 64% de rendimiento). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.35 (dt, *J*=6.6, 8.2 Hz, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.92 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 0.41 – 0.33 (m, 9H).

B.

(6-Fluoro-3-yodo-2-(trifluorometoxi)fenil)trimetilsilano. A una solución agitada fría (-78°C) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (897 mg, 6.34 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) se añadió n-butil litio (2.5M en n-hexano, 2.5 mL, 6.34 mmol) lentamente, seguido por (2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenil)trimetilsilano (1.6 g, 6.34 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y se agitó durante 2h a la misma temperatura. Yodo (2.4 g, 9.52 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se añadió a esta mezcla de reacción a -78 °C y se dejó agitar a 0 °C durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con éter dietílico (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar (6-fluoro-3-yodo-2-(trifluorometoxi)fenil)trimetilsilano (2.0 g, 5.29 mmol, 84% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 378.1.

C.

2,2-Difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de (6-fluoro-3-yodo-2-(trifluorometoxi)fenil)trimetilsilano (2.0 g, 5.29 mmol) en dimetil sulfóxido (30 mL) en un tubo sellado se

añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2.1 g, 10.58 mmol) seguido por cobre (874 mg, 13.76 mmol) y se agitó a 55 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (1.5 g, 4.96 mmol, 94% de rendimiento). GCMS (*m/z*) 302.1.

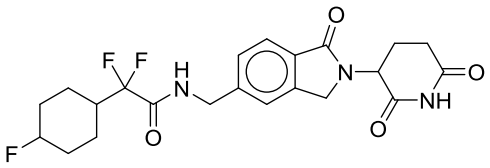
D. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (1.5 g, 4.96 mmol) en mezcla de metanol:tetrahidrofurano:agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1.4 g, 14.90 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se acidificó con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acético (1.0 g, 3.64 mmol, 73% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 273.26 $[M-1]^-$.

E.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acético (300 mg, 1.09 mmol) en piridina (5 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.3 mL, 3.28 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (338 mg, 1.09 mmol) se añadió a esta mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 30 mL), salmuera (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (37 mg, 0.06 mmol, 6% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 530.07 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.98 (s, 1H), 9.78 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.82 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J*=11.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 5.11 (br dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.40 (m, 3H), 4.31 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H).

Ejemplo 109

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetamida



A. 8-Fluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno. A una solución agitada de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (12 g, 76.92 mmol) en piridina (120 mL) se añadió trifluoruro de dietilamino azufre (37 g, 230 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (6.5 g, 41 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 158.1 $[M]^+$.

B. 8-Fluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]decano. A una solución agitada de 8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (1 g, 3.53 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se añadió una pasta aguada de 10% paladio sobre carbono (200 mg) en acetato de etilo bajo corriente de

nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h bajo atmósfera de hidrógeno. La atmósfera de hidrógeno se vació y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, el filtrado se concentró para proporcionar 8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (500 mg, 1.3 mmol, 37% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 160.1 $[M]^+$.

C. 4-Fluorociclohexanona. A una solución agitada de 8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (3.5 g, 21.87 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió 20 mL de ácido clorhídrico acuoso 4N a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se basificó con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 4-fluorociclohexanona (1.2 g, 10.34 mmol, 48% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 116.1 $[M]^+$.

D. 2,2-Difluoro-2-(4-fluoro-1-hidroxiciclohexil)acetato de etilo. A una solución agitada de 4-fluorociclohexanona (1.6 g, 13.7 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió heptahidrato de cloruro de cerio(III) (340 mg 1.37 mmol) seguido por zinc (1.07 g, 16.55 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (3.35 g, 16.55 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción

se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (30% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-1-hidroxiciclohexil)acetato de etilo (1.1 g, 4.58 mmol, 34% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.60 (s, 1H), 4.83 (dt, *J* = 49.2, 2.7 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.82 – 1.64 (m, 8H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

E. 2,2-Difluoro-2-(4-fluorociclohex-1-enil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluoro-1-hidroxiciclohexil)acetato de etilo (0.75 g, 3.12 mmol) en piridina (22.6 mL) se añadió cloruro de tionilo (3.72 g, 31.25 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), basified con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohex-1-enil)acetato de etilo (0.3 g,

1.35 mmol, 43% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 221.9 $[M]^+$.

F. 2,2-Difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohex-1-enil)acetato de etilo (200 mg, 0.9 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió una pasta aguada de 10% óxido de platino (20 mg) en acetato de etilo bajo corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo presión de hidrógeno de 60 psi a temperatura ambiente durante 16h. La atmósfera de hidrógeno se vació y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, se filtró y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetato de etilo (100 mg, 0.44 mmol, 50% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.83 (dt, *J* = 49.2, 2.7 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.16 – 1.98 (m, 4H), 1.70 – 1.57 (m, 4H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

G. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetato de etilo (100 mg, 0.446 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano: metanol: agua (6 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (56 mg, 1.34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (5 mL), se lavó con acetato de etilo (2 X 5 mL). La capa

acuosa se acidificó con solución de clorhidrato acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 X 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acético (50 mg, 0.255 mmol, 59% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82 (dt, *J* = 42.2, 6.6 Hz, 1H), 2.18 – 1.20 (m, 10H).

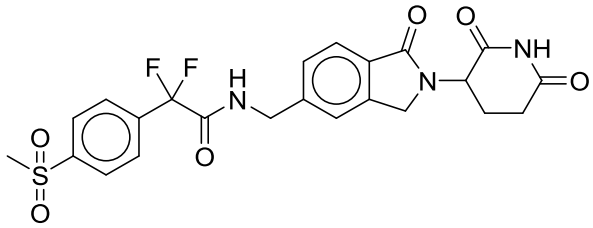
H.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acético (190 mg, 0.97 mmol) en piridina (9 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (445 mg, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2

,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetamida (33 mg, 0.073 mmol, 7% de rendimiento) como sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 452.15 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 48.6 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.96 – 2.72 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 1H), 2.40 – 2.21 (m, 2H), 2.07 – 1.90 (m, 4H), 1.62 – 1.41 (m, 6H).

Ejemplo 110

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida



A. 1-Yodo-4-(metilsulfonil)benceno. A una solución agitada de 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno (2 g, 8.506 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió yoduro de sodio (2.55 g, 17.01 mmol), yoduro de cobre (80 mg,0.42 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (133 mg, 0.93 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-yodo-3-(metilsulfonil)benceno (1.8 g, 6.38 mmol, 75% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z* 283.16 $[M+H]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-4-(metilsulfonil)benceno (500 mg, 1.77 mmol) en dimetil sulfóxido (5 mL) se añadió 2-yodo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.32 mL, 2.313mmol), cobre (107 mg, 1.68 mmol) y se agitó durante 16h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por gel de sílice (100-200 mesh, 20% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetato de etilo (250 mg, 0.899 mmol, 50 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 279.26 $[M+1]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetato de etilo (250 mg, 0.899 mmol) en metanol/ tetrahidrofurano /agua (6 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (75 mg, 0.798

mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acético (180 mg, 0.72 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido gomoso. MS (ESI) *m/z* 249.26 $[M-1]^+$.

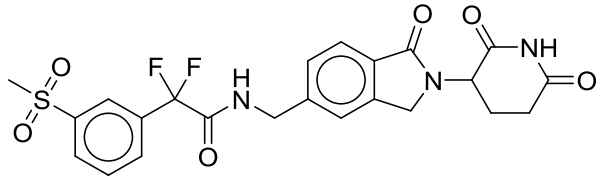
D.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2 2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acético (194 mg, 0.776 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.18 mL, 1.94 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esto, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.64 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna grace utilizando 52% ACN en 0.1% solución de ácido fórmico acuoso como un eluyente para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida (70 mg, 0.138 mmol, 21% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 506.06 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.78 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 5.10 (dd, *J*=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.53– 4.37 (m, 3H), 4.28 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 111

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamida



A. 1-Yodo-3-(metilsulfonil)benceno. A una solución agitada de 1-bromo-3-(metilsulfonil)benceno (1 g, 4.25 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se añadió yoduro de sodio (1.92 g, 12.76 mmol), yoduro de cobre (81 mg,0.425 mmol), trans-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (90 mg, 0.63 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 16h en un tubo

sellado. La mezcla de reacción se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-yodo-3-(metilsulfonil)benceno (900 g, 3.19 mmol, 75% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z 282.85* $[M+H]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetato de etilo. A una solución agitada de 1-yodo-3-(metilsulfonil)benceno (900 mg, 3.19 mmol) en dimetilsulfóxido (15 mL) se añadió 2-yodo-2,2-difluoroacetato de etilo (0.56 mL, 4.147 mmol), cobre (527 mg, 8.29 mmol) y se agitó durante 16h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por gel de sílice (100-200 mesh, 12% acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetato de etilo (850 mg, 3.05 mmol, 95 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 320.32 $[M+1]^+$ (Aducto de ACN (+41)).

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetato de etilo

(800 mg, 2.87 mmol) en metanol/ tetrahidrofurano /agua (10 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (361 mg, 8.61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acético (650 mg, 1.74 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido gomoso. MS (ESI) *m/z* 251.07 $[M+1]^+$.

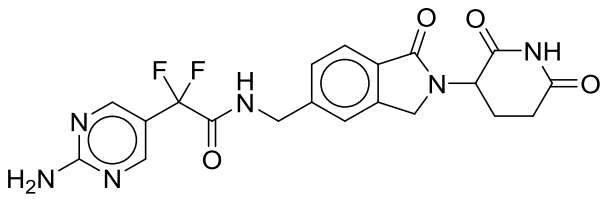
D.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2 2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acético (291 mg, 1.16 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.27 mL, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua

(2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna grace utilizando 52% de ACN-0.1% de ácido fórmico en agua como un eluyente para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamida (72 mg, 0.142 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 506.01 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.80 (br t, *J*=5.85 Hz, 1 H), 8.12 – 8.09 (m, 2 H), 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.90 – 7.80 (m, 1 H), 7.67 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 5.10 (dd, *J*=13.16, 5.12 Hz, 1 H), 4.54 - 4.20 (m, 4 H), 3.30 (d, *J*=8.04 Hz, 3 H), 3.01 - 2.79 (m, 1 H), 2.67 – 2.55 (m, 1 H), 2.47 – 2.30 (m, 1 H), 2.06 – 1.92 (m, 1 H).

Ejemplo 112

2-(2-Aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(2-Aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. Una solución agitada de 5-yodopirimidin-2-amina (1 g, 4.52 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se hizo reaccionar con

2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1.1 mL, 9.04 mmol), cobre (0.75 g, 11.76 mmol) y se agitó durante 16h a 50 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (600 mg, 2.76 mmol, 61 %) como un líquido marrón. GCMS **(**m/z) 217.1.

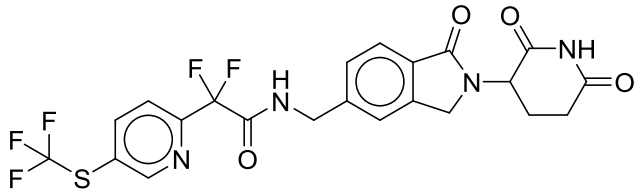
B. Ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (500 mg, 2.30 mmol) en etanol/ tetrahidrofurano /agua (12 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (290 mg, 6.91mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% sulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacético (300 mg, 1.58 mmol, 69 % de rendimiento) como un semi-sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 190.22. $[M+1]^+$.

C. 2-(2-Aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-o

xoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-2,2-difluoroacético (800 mg, 4.23 mmol) y clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (915 mg, 2.96 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2.3 mL, 12.69 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (2.4 g, 6.34 mmol) y agitación a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 20 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en seco bajo vacío. El producto se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (45 mg, 1.01 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 445.44 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.59 (br t, *J*=5.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.67 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 5.10 (dd, *J*= 5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.24 (m, 4H), 3.02 – 2.83 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 1H).

Ejemplo 113

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetamida



A. 6-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo. A una solución agitada de 6-bromopiridin-3-amina (7 g, 40.46 mmol) en diclorometano (70 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (10.58 mL, 48.55 mmol) seguido por 4-dimetilaminopiridina (0.99 g, 8.09 mmol), trietil amina (0.99 g, 8.09 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 6-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (6 g, 22.05 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 273.22 $[M+1]^{+\cdot}$.

B. 2-(5-(*terc*-Butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo. A una solución agitada de 6-bromopiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (6 g, 16.08 mmol) en

dimetil sulfóxido (40 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (4.89 mL, 24.12 mmol) seguido por polvo de cobre (2.65 g, 41.73 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 60 °C durante 6h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 2-(5-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (4 g, 12.65 mmol, 57% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (bs, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

C. 2,2-Difluoro-2-(5-tiocianatopiridin-2-il)acetato de etilo. Una solución agitada de 2-(5-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (4 g, 12.65 mmol) en HCl 6N (80 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. Luego, nitrito de sodio (0.87 g, 12.65 mmol) se añadió en la mezcla de reacción seguido por tiocianato de cobre(I) (0.77 g, 6.32 mmol), tiocianato de potasio(0.99 g, 8.09 mmol) a -5 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en solución de

bicarbonato de sodio acuoso saturadoy se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-tiocianatopiridin-2-il)acetato de etilo (0.7 g, 2.71 mmol, 21% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 259.23 $[M+1]^+$.

D.

2,2-Difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(5-tiocianatopiridin-2-il)acetato de etilo (700 mg, 2.71 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió trifluorometiltrimetilsilano (770 mg, 5.42 mmol) seguido por fluoruro de tetra-n-butilamonio (1.08 mL, 1.08 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (100-200 gel de sílice, 2% acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetato de

etilo (170 mg, 0.56 mmol, 21% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 302.27 $[M+1]^+$.

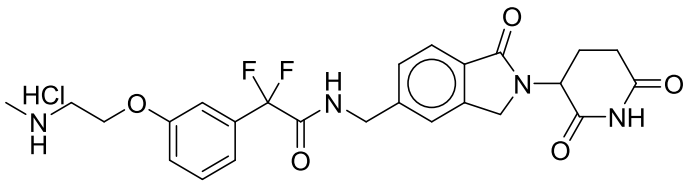
E. Ácido 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetato de etilo (170 mg, 0.56 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (5 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (71 mg, 1.69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (5 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 4 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de bisulfato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acético (140 mg, 0.51 mmol, 91% de rendimiento) como un compuesto semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 274.18 $[M+1]^{+\cdot}$

F. N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acético (220

mg, 0.81 mmol) en piridina (5 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (371 mg, 2.42 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. Luego, clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 0.81 mmol) se añadió en la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo/0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetamida (45 mg, 0.08 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 529.03 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.77 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 12.9, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.92 – 2.88 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 1H), 2.02 – 2.00 (m, 1H).

Ejemplo 114

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilamino)etoxi)fenil)acetamida clorhidrato



A. **2-(3-(2-(*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino)-etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo.** A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (2 g, 9.25 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió 2-hidroxietil(metil)carbamato de terc-butilo (2.43 g 13.88 mmol), azodicarboxilato de N,N-diisopropilo (1.87 g 9.25 mmol) seguido por trifenil fosfina (2.4 g, 9.25 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 50-55 °C durante 16h. La masa de reacción se concentró directamente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice) 30% acetato de etilo - hexanos como un eluyente para proporcionar 2-(3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1 g, 4.0 mmol, 29% de rendimiento) como líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 274.2 $[M-100]^+$.

B. **Ácido 2-(3-(2-(*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético.** A una solución agitada fría (0 °C) de

2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.0 g, 2.67 mmol) en metanol/tetrahidrofurano/agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (224.5 mg, 5.64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir ácido etilo 2-(3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (600 mg, 1.73 mmol, 65 % de rendimiento) como un semi-sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 343.8 $[M-1]^+$.

C.

2-(3-(2-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenoxi)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de ácido etil 2-(3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (447.8 mg, 1.44 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió clorhidrato de (3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1.44 mmol) subsecuencialmente, diisopropiletilamina (561.8 mg, 4.34 mmol) y hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (825.9 g, 2.17 mmol) a temperatura ambiente y la reacción

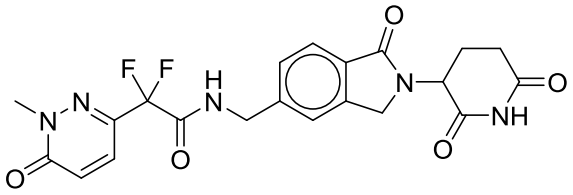
se continuó a temperatur ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (40 mL) para observar un sólido blanquecino. El residuo resultante se purificó cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 45-50% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para producir 2-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenoxi)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0.33 mmol, 20% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 501 $[M-100]^+$ (masa De Boc).

D. Clorhidrato de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilamino)etoxi)fenil)acetamida. A 2-(3-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metilamino)-1,1-difluoro-2-oxoetil)fenoxi)etil(metil)carbamato de *terc*-butilo (160 mg, 0.26 mmol), ácido clorhídrico 4M en dioxano (5 mL) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La solución se destiló bajo presión reducida y se lavó con éter dietílico para proporcionar clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (60 mg, 0.11mmol, 42% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 501.59 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.99 (s, 1H), 9.87 – 9.58 (m, 1H), 8.98 (br s, 2H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 5.11 (dd, *J*=5.1, 13.5

Hz, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 3H), 4.33 – 4.24 (m, 3H), 3.40 – 3.25 (m, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 4H), 2.39 (dq, *J*=4.4, 13.2 Hz, 4H), 2.05 – 1.94 (m, 1H).

Ejemplo 115

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetamida



A. 2-(6-Cloropiridazin-3-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo. Malonato de 1-*terc*-butil etilo (26.6 mL, 140.54 mmol) se añadió por goteo a una suspensión de hidruro de sodio (12.9 g, 324.32 mmol) en dioxano a 10 °C. La reacción se agitó a 10 °C durante 1h y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. 3,6-Dicloropiridazina (20 g, 135.13 mmol) luego se añadió en porciones a la reacción a 25 °C y se sometió a reflujo durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (500 mL), se extrajo con acetato de etilo (5 X 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 6% EtoAc:Hexeno para proporcionar

2-(6-cloropiridazin-3-il)malonato de 1-terc-butil 3-etilo (16 g,53.33 mmol, 39% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 301.31 $[M+1]^+$.

B.

2-(6-Cloropiridazin-3-il)-2-fluoromalonato1-*terc*-butil 3-etilo. A una solución de 2-(6-cloropiridazin-3-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo (16 g, 53.33 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió hidruro de sodio (2.31 g, 58.133 mmol) a 0 °C y se agitó durante 15min. Una solución turbia de SelectFluor (20.5 g, 58.13 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (40 mL) se añadió por goteo a 0 °C durante un periodo de 20min y luego la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2h. La reacción se enfrió con cloruro de amonio (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 X 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 5% EtoAc:Hexeno para proporcionar 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fluoromalonato de 1-*terc*-butil 3-etilo (11 g, 34.59 mmol, 64% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 219.27 $[M+1]^+$.

C. 2-(6-Cloropiridazin-3-il)-2-fluoroacetato de etilo. Una solución de 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fluoromalonato de 1-terc-butil 3-etilo (11 g, 34.54 mmol) en mezcla de ácido trifluoroacético:diclorometano (1:1, 60mL) se agitó a 25 °C

durante 2h y luego se concentró a sequedad sobre evaporador rotatorio. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a sequedad para proporcionar 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fluoroacetato de etilo (6 g, 27.52 mmol 79% de rendimiento), LCMS (ESI) *m/z* 219.06 $[M+1]^+$. El material se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

D. 2-Fluoro-2-(6-hidroxipiridazin-3-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 2-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fluoroacetato de etilo (6 g, 27.52 mmol) en ácido acético (20 mL) se añadió acetato de sodio (22.56 g, 275.52 mmol) y se agitó durante 16h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (500 mL), se extrajo con acetato de etilo (5 X 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 30% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-fluoro-2-(6-hidroxipiridazin-3-il)acetato de etilo (4 g, 20.00 mmol, 72% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 201.22 $[M+1]^+$.

E. 2-Fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetato de etilo. A una solución agitada de

2-fluoro-2-(6-hidroxipiridazin-3-il)acetato de etilo (4 g, 20.00 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió yoduro de metilo (1.86 mL, 30.00 mmol), carbonato de potasio (8.28 g, 60.00 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 40% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetato de etilo (3 g, 14.01 mmol, 70% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 215.66 $[M+1]^+$.

F.

2,2-Difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetato de etilo. A una solución de 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetato de etilo (3 g 14.01 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) se añadió hexametildisilazida de litio (14 mL,16.82 mmol) por goteo a -78 °C y se agitó durante 15 minutos. A esto, una suspensión de SelectFluor (5.9 g, 16.8 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (10 mL) se añadió por goteo durante un periodo de 10min. Tras la terminación de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 30min. La reacción se enfrió con cloruro de amonio

saturado (50 mL) y las fracciones orgánicas se destilaron. El residuo obtenido se diluyó con agua enfriada con hielo (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 X 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía Combi en columna instantánea (100-200 sílice) utilizando 42% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetato de etilo (1.2 g, 5.17 mmol, 36% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 233.33 $[M+1]^+$.

G. Ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetato de etilo (1.2g, 5.17 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano:metanol:agua (30 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1.08 g, 25.86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% ácido clorhídrico acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acético (700 mg, 3.43 mmol, 66% de rendimiento) como un sólido

blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 205.31[M+1]$^+$.

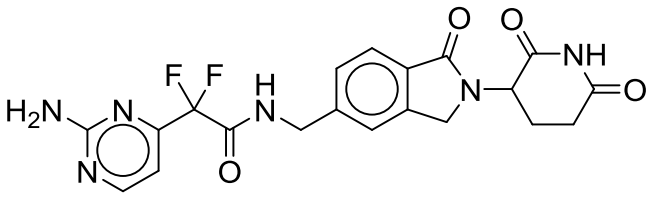
H.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acético (197.6 mg, 0.968 mmol) en piridina se añadió cloruro de fosforilo (0.27 mL, 2.906 mmol) por goteo y se agitó a 0-5°C durante 1h. A esta mezcla de reacción se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.968 mmol) y agitación continua a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-60% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetamida (70 mg, 0.152 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 460.52 [M+1]$^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.68 (br t, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H),

7.51 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J*=4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.58 – 4.27 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.99 – 2.83 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H).

Ejemplo 116

2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 4-Yodopirimidin-2-amina. A una solución enfriada con hielo de 4-cloropirimidin-2-amina (5 g, 38.5 mmol) en ácido yodhídrico (100 mL) se añadió yoduro de sodio (17.2 g, 115.7 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió cuidadosamente con solución de bicarbonato de sodio acuoso a 0 °C y se extrajo con diclorometano (3 X 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-yodopirimidin-2-amina (1.55 g, 7.01 mmol, 18% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 222 $[M+H]^{+\cdot}$.

B. 2-(2-Aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacetato de

etilo. A una solución agitada de 4-yodopirimidin-2-amina (5 g, 22.60 mmol) en dimetil sulfóxido (10 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (4.53 mL, 33.92 mmol) seguido por polvo de cobre (3.7 g, 58.75 mmol) y se agitó a 50 °C durante 4h. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (1.4 mg, 6.45 mmol, 28 %) como un líquido marrón. MS (ESI) *m/z* 218 $[M+H]^{+\cdot}$.

C. Ácido 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (700 mg, 3.22 mmol) en tetrahidrofurano se añadió ácido clorhídrico 1N y se agitó a temperatura ambiente durante 12h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se co-destiló con tolueno para proporcionar ácido 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacético (550 mg, 2.91 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 188 $[M-H]^{+\cdot}$.

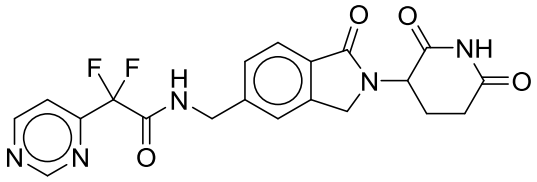
D. 2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-o

xoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución fría (0°C) de clorhidrato de 3-(6-((metilamino)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (683 mg, 2.21 mmol) y ácido 2-(2-aminopirimidin-4-il)-2,2-difluoroacético (500 mg, 2.21 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1.15 mL, 6.63 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (1 g, 2.65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 58% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar 2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (52 mg, 11.6 mmol, 5% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 445.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.2 Hz,

1H), 2.93 – 2.89 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 2.01 – 1.98 (m, 1H).

Ejemplo 117

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetamida



A.

2,2-Difluoro-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acetato de etilo. A una solución agitada de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (5 g, 21.55 mmol) en dimetilsulfóxido (50 mL) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (8 mL, 62.2 mmol) seguido por polvo de cobre (5.93 g, 93.4 mmol) a RT y se agitó a 60 °C durante 6h. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando 20% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-formilfenil)acetato de etilo (3 g, 12.00 mmol,

38%) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 249.66 $[M+1]^+$.

B. 2,2-Difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetato de etilo. 2,2-difluoro-2-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)acetato (2.8 g, 11.29 mmol) en tetrahidrofurano se añadió a trimetilsilano (5.3 mL) a 0 °C y se añadió 10% Pd/C (622 mg) luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (100-200 gel de sílice, 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetato de etilo (800 mg, 3.96 mmol, 36% de rendimiento) como un líquido incoloro MS (ESI) *m/z* 203.65 $[M+1]^+$.

C. Ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acético. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetato de etilo (1 g, 4.95 mmol) en tetrahidrofurano: etanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (624 mg, 14.85 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio,

se filtraron y se concentraron a ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acético (800 mg, 4.59 mmol, 92% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 175 $[M+1]^{+}$.

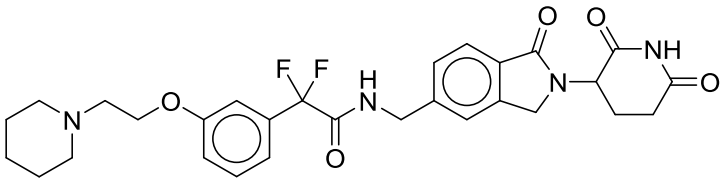
D.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetamida. A una solución enfriada con hielo de ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acético (203 mg, 1.16 mmol) en piridina (10 mL) se añadió oxicloruro de fósforo (0.27 mL, 2.91 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h y luego se añadió clorhidrato de 3-(6-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris (50-55% de acetonitrilo en 0.1% ácido fórmico acuoso para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetamida (55 mg, 0.12 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 430.47 $[M+1]^{+}$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.12 (d, *J* =5.1 Hz,1H) 7.95 (dd, *J* = 5.1,

1.5 Hz, 1H) 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz,1H), 7.52(s, 1H),7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H) 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.43 – 2.38 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H).

Ejemplo 118

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetamida



A. 2,2-Difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-(metoximetoxi)fenil)acetato de etilo (13.0 g, 49.98 mmol) en diclorometano (130 mL) se añadió ácido trifluoroacético (65 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (8.0 g, 37.03 mmol, 74% de rendimiento). GCMS (m/z) 216.1.

B. 1-(2-Cloroetil)piperidina. A una solución agitada

de 2-(piperidin-1-il)etanol (4.0 g, 30.95 mmol) en diclorometano (40 mL) se añadió cloruro de tionilo (7.0 mL, 92.87) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 1-(2-cloroetil)piperidina (1.8 g, 12.24 mmol, 40% de rendimiento). GCMS (m/z) 147.1.

C. **2,2-Difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetato de etilo.** A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (1.0 g, 4.62 mmol) en acetona (15 mL) se añadió 1-(2-cloroetil)piperidina (885 mg, 6.01 mmol), carbonato de potasio (1.9 g, 13.88 mmol) y se agitó a 55 °C durante 4h. La mezcla de reacción se filtró con lecho de celita y se lavó con acetato de etilo (3 X 50 mL). El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetato de etilo (1.4 g, 4.28 mmol, 93% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 328.0.

D. **Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acético.** A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetato de

etilo (1.4 g, 4.28 mmol) en mezcla de metanol-tetrahidrofurano-agua (20 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (539 mg, 12.84 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acético (700 mg, 2.34 mmol, 55 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 300.0.

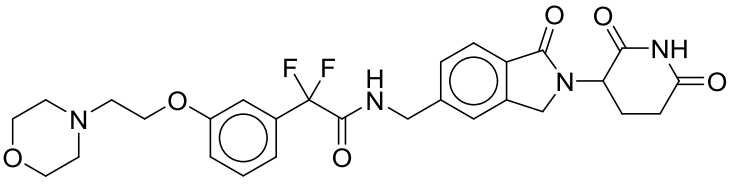
E.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acético (300 mg, 1.00 mmol) y clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (310 mg, 1.00 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (389 mg, 3.01 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (572 mg, 1.50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron bajo vacío. El producto se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetamida (56 mg, 0.09 mmol, 9% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 555.23 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.99 (s, 1H), 9.66 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 9.47 (br s, 1H), 7.68 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 3H), 5.11 (br dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.21 (m, 6H), 3.61 – 3.45 (m, 4H), 3.10 – 2.83 (m, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.60 (m, 5H), 1.50 – 1.30 (m, 1H).

Ejemplo 119

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida



A.

2,2-Difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-acetato de etilo. A

una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (2.0 g, 9.25 mmol) en acetona (25 mL) se añadió clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (2.23 g, 12.03 mmol), carbonato de potasio (3.83 g 27.77 mmol) y se agitó a 55 °C durante 16h. La mezcla de reacción se enfrió con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetato de etilo (1.5 g, 4.55 mmol, 49% de rendimiento) como líquido marrón. LCMS (ESI) *m/z* 330.0 $[M+1]^+$.

B. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetato de etilo (1.5 g, 4.55 mmol) en mezcla de etanol/tetrahidrofurano/agua (20 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (382 mg, 9.11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinoetoxi)fenil)acético (600 mg, 1.99

mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS (ESI) *m/z* 302.0 $[M+1]^+$.

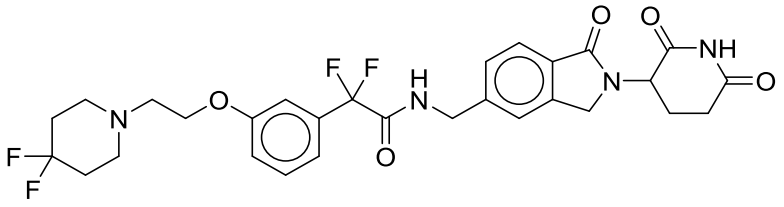
C.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(morfolinoetoxi)fenil)acético (513 mg, 1.66 mmol) y clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1.66 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (643.8 mg, 4.98 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (946.4 mg, 2.49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron bajo vacío. El producto se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar sal de clorhidrato de N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(morfolinoetoxi)fenil)acetamida (40 mg, 0.07 mmol, 4.4% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI)

m/z 557.2 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.99 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H), 9.66 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 5.11 (dd, *J*=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 5H), 4.28 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 3.98 (br d, *J*=12.2 Hz, 2H), 3.73 (br t, *J*=11.7 Hz, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 5H), 3.48 – 3.22 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H).

Ejemplo 120

2-(3-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida



A. 2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)acetato de etilo. A una solución agitada de cloruro ácido de 4,4-difluoropiperidina (2 g, 12.048 mmol) en tetrahidrofurano (45 mL) se añadió 2-bromoacetato de etilo (2.83 g, 18.07 mmol), trietil amina (6.51 mL, 48.19 mmol) seguido por yoduro de tetrabutilamonio (2.2 g, 6.024 mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitar a la misma temperatura durante 16h. La reacción se enfrió con agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato

de sodio, y se concentraron para proporcionar 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetato de etilo (1.5 g, 7.2 mmol, 60% de rendimiento) como un líquido incoloro. GCMS (ESI) *m/z* 207 $[M]^+$.

B. 2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etanol: A una solución agitada de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetato de etilo (2 g, 9.66 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (9.6 mL, 19.32 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se enfrió con Celita/hidrato de sulfato de sodio (4:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La pasta aguada blanca se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó completamente con diclorometano (60 mL). El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanol (1 g, 6.06 mmol, 62% de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.45 (bs, 1H), 3.50 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 6H), 2.00 – 1.87 (m, 4H).

C. Metansulfonato de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo. A una solución de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanol (1 g, 4.8 mmol) en tetrahidrofurano se añadió cloruro de metansulfonilo (0.706 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con solución de bicarbonato de sodio acuoso

y se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar metansulfonato de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo (800 mg, 3.27 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. El compuesto crudo se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

D. *terc*-Butil(3-yodofenoxi)dimetilsilano. A una solución agitada de 3-yodofenol (5 g, 22.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL, 1:1:1) se añadió cloruro de terc-butildimetil sililo (8.2 mL, 27.24 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar *terc*-butil(3-yodofenoxi)dimetilsilano (10 g, 17.96 mmol, 80% de rendimiento) como compuesto semi-sólido el cual se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

E. 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo. A una solución agitada de *terc*-butil(3-yodofenoxi)dimetilsilano (10 g, 22.33 mmol) en dimetilsulfóxido (75 mL) se añadió polvo de cobre (3.5 g, 55.82 mmol) seguido por 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (4.3 mL 33.49 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 55 °C

durante 16h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (3.5 g, 16.20 mmol, 54% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 215.34[M-1]$^+$.

F.

2-(3-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoro acetato de etilo. A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetato de etilo (700 mg, 2.86 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió metansulfonato de 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo (619 mg, 2.86 mmol) seguido por carbonato de potasio (1.59 g, 11.47 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (30 mg) a temperatura ambiente y se dejó agitar a 110 °C durante 16h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoro acetato de etilo (600 mg, 1.65 mmol, 60% de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI) *m/z* 364.14 [M+1]$^+$.

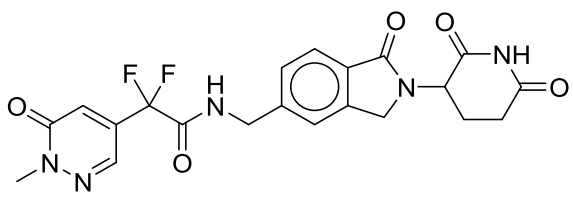
G. Ácido 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético. A una solución agitada de 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1 g, 2.75 mmol) en tetrahidrofurano: metanol: agua (15 mL, 1:1:1) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (348 mg, 8.26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida y el crudo obtenido se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa acuosa se acidificó con solución de clorhidrato 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoroacético (800 mg, 2.38 mmol, 86% de rendimiento) como compuesto semi-sólido. MS (ESI) *m/z* 334.04 $[M]^+$.

H. 2-(3-(2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (276 mg, 0.895 mmol) y ácido

2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2,2-difluoro acético (300 mg, 0.895 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.3 mL, 1.79 mmol) seguido por hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (408 mg, 1.074mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El compuesto crudo se purificó por columna de fase inversa C-18 Reveleris (60% de acetonitrilo/0.1% ácido fórmico acuoso) para proporcionar 2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida (45 mg, 0.076 mmol, 8% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 591.17. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 3H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.59 (m, 5H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 5H).

Ejemplo 121

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acetamida



A. 4,5-Dicloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona. A una solución agitada de 4,5-dicloropiridazin-3-ol (20 g, 0.121 mol) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se añadió carbonato de potasio (42 g, 0.303 mol) seguido por yoduro de metilo (18.9 g, 0.133 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se filtró, al filtrado se añadió agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 10-20% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4,5-dicloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (15 g, 0.0837 mol, 69% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 179.03 $[M+1]^+$.

B. 5-Yodo-2-metilpiridazin-3(2H)-ona. A 4,5-dicloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (15 g, 83.79 mmol) se añadió 47% de ácido yodhídrico acuoso (185 mL) y se agitó durante

24h a 140 °C. A esta mezcla de reacción se añadió tiosulfato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 30-40% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5-yodo-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (8.5 g, 36.016 mmol, 43% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 237.22 $[M+1]^+$.

C.

2-(1-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo. A una suspensión de hidruro de sodio (2.07 g, 86.44 mmol) en 1,4-dioxano (85 mL) a 10 °C se añadió por goteo malonato de *terc*-butiletilo (7 g, 37.45 mmol) y se dejó calentar a 25 °C durante 1h con agitación. 5-Yodo-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (8.5 g, 36.016 mmol) luego se añadió en porciones a 25 °C y se sometió a reflujo durante 2h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 20-30% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo (7 g, 23.64 mmol, 65% de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 296.97 $[M+1]^+$.

D.

2-Fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo. A una solución de 1-2-(6-cloropiridazin-3-il)malonato de *terc*-butil 3-etilo (7 g, 23.64 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (1.2 g, 25.77 mmol). La reacción se agitó durante 15min. Una solución turbia de SelectFluor (9.12 g, 25.77 mmol) en N,N-dimetilformamida (dry 20 mL) se añadió por goteo a 0 °C durante un periodo de 10min y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2h. La reacción se enfrió con cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 25-35% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo (5 g, 15.92 mmol, 67% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 315.40 $[M+1]^+$.

E.

2-Fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acetato de etilo. Una solución de 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo (5 g, 15.92 mmol) en 25 mL de ácido trifluoroacético/diclorometano (1:1) se agitó a temperatura

ambiente durante 4h. A esta mezcla de reacción se añadió solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (100-200 sílice) utilizando 25-35% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acetato de etilo (3 g, 32.71 mmol, 88% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 215.13 $[M+1]^+$.

F.

2,2-Difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acetato de etilo. A una solución de 2-fluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acetato de etilo (3 g, 32.71 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) se añadió hexametildisililazida de litio (16.8 mL, 39.25 mmol) por goteo a -78 °C durante un periodo de 10min. Después de agitación durante 15min a la misma temperatura, una solución de SelectFluor (5.9 g, 16.8 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (10 mL) se añadió por goteo durante 10min. Tras la adición completa, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30min con agitación y se enfrió con cloruro de amonio saturado (50 mL). Después de la evaporación de las fracciones orgánicas en evaporador rotatorio, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (50

mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía Combi en columna instantánea (100-200 sílice) utilizando 20-30% acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)aceta to de etilo (1.2 g, 5.17 mmol, 36% de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z* 233.39 $[M+1]^+$.

G. Ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acéti co. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)aceta to de etilo (1.2g, 5.17 mmol) en 1,4-dioxano (36 mL) se añadió solución de ácido clorhídrico acuoso 3N (24 mL) a 5 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acéti co (700 mg, 3.43 mmol, 66% de rendimiento) como sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 205.02 $[M+1]^+$.

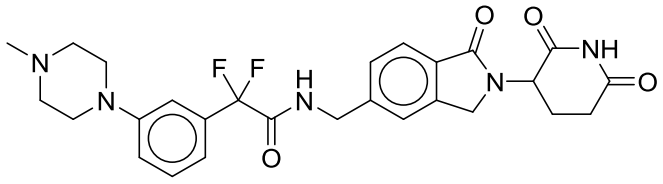
H.

N-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acético (197.6 mg, 0.968 mmol) en piridina se añadió cloruro de fosforilo (0.27 mL, 2.906 mmol) por goteo y se agitó a 0-5 °C durante 1h. A esta mezcla de reacción luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0.968 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta pH-8) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C-18 Reveleris utilizando 40-60% de acetonitrilo en ácido fórmico acuoso (0.1%) para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acetamida (70 mg, 0.152 mmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI) *m/z* 459.16 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.80 (br t, *J*=5.66 Hz, 1 H) 8.06 (d, *J*=2.19 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=7.68 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.40 (d, *J*=8.04 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 5.11 (dd, *J* = 13.16, 5.12 Hz, 1 H) 4.55

– 4.23 (m, 4 H) 3.69 (s, 1 H) 3.01 – 2.82 (m, 1 H) 2.68 -2.45 (m, 1 H) 2.46 – 2.31 (m, 1 H) 2.06 – 1.93 (m, 1 H).

Ejemplo 122

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetamida



A. 2-(3-Bromofenil)acetato de metilo. A una solución de ácido 2-(3-bromofenil)acético (25 g, 116.27 mmol) en diclorometano (60 mL) se añadieron cloruro de oxalilo (20 mL, 232.25 mmol) seguido por N,N-dimetilformamida (1 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se concentró, a este residuo resultante se añadió metanol (250 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La masa de reacción se concentró, el residuo resultante se enfrió con bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (20 g, 87.71 mmol, 76 % de rendimiento) como un líquido

incoloro. LCMS (ESI) *m/z* 270.29[M+42] $^{+}$.(Aducto de ACN).

B. 2-(3-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)acetato de etilo. A una solución desgasificada de 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (20 g, 87.71 mmol) en touleno (250 mL) se añadió 1-metilpiperazina (10.52 g, 105.52 mmol), carbonato de cesio (40 g, 122.79 mmol) y se desgasificó durante 30min. A esta mezcla de reacción luego se añadió 2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno (818 mg, 1.31 mmol), acetato de paladio(II) (590 mg, 0.877 mmol) y se agitó a 110 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita, el filtrado se concentró, se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 mL) y salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, la capa orgánica se concentró bajo presión reducida para obtener el residuo crudo el cual se purificó cromatografía Combi en columna instantánea (100-200 sílice) utilizando 21-24 % metanol en diclorometano para proporcionar 2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetato de etilo (4.0 g, 16.12 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS (ESI) *m/z* 249.26[M+1] $^{+}$.

C. 2,2-Difluoro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetato de etilo. A una solución de 2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetato de etilo (4 g, 16.12

mmol) en tetrahidrofurano seco (80 mL) se añadió hexametildisilamida de litio (1M en tetrahidrofurano) (24 mL, 24.18 mmol) por goteo a -78 °C y se agitó durante 15min. A esta una solución de N-fluorodibencensulfonimida (7.6 g, 24.18 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) se añadió por goteo durante un periodo de 10min. Tras la terminación de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 30 min y se agitó durante 1h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió con cloruro de amonio saturado (50 mL), se diluyó con agua enfriada con hielo (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetato de etilo (2.2 g, 8.87 mmol) como un sólido de color marrón claro. LCMS (ESI) *m/z* 285.40 $[M+1]^+$.

D. Ácido 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acético. A una solución agitada fría (0 °C) de 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetato de etilo (2.0 g, 7.04 mmol) en mezcla de tetrahidrofurano : metanol : agua (1:1:1, 30 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (504 mg, 21.12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con

agua (50 mL) y se lavó con éter dietílico (2 X 50 mL). La capa acuosa se neutralizó con 10% bisulfato de potasio acuoso (15 mL) y se puso en liofilización para producir ácido 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acético (1.2 g, 4.44 mmol). LCMS (ESI) *m/z* 270.11$[M+1]^+$.

E.

N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetamida. A una solución agitada fría (0 °C) de ácido 2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acético (524 mg, 1.94 mmol) en piridina (10 mL) se añadió cloruro de fosforilo (0.45 mL, 4.83 mmol) a 0-5 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1h. Luego se añadió clorhidrato de 3-(5-(aminometil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1.61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó por PREP-HPLC ((*columna Atlantis-T_3*) utilizando acetonitrilo – 0.1% de bicarbonato de amonio en agua como eluyente). Después de la liofilización, la LCMS indicó 84% de m/z deseada, se observó 16% de m/z de abertura de anillo, el cual se purificación adicionalmente por cromatografía Combi en columna instantánea utilizando 6-7% metanol en diclorometano para proporcionar N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetamid

a (35 mg, 0.067 mmol, 4% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI) *m/z* 526.39 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ = 11.00 (s, 1H), 9.59 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 3H), 7.11 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.11 (br dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.53 – 4.34 (m, 3H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 4H), 3.14 (br s, 4H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.66 – 2.66 (m, 1H), 2.42 – 2.33 (br dd, *J*=4.2, 13.0 Hz, 1H), 2.27 (br s, 3H), 2.06 – 1.92 (m, 1H).

Ejemplo 123

EFECTO DE LOS COMPUESTOS DE PRUEBA EN LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS KG-1

La actividad anti-proliferativa del compuesto de prueba se evaluó la línea celular KG-1 (Colección de Cultivo Americano Tipo [ATCC]: número de catálogo ATCC® CCL-246™) a 72 horas post-tratamiento. La densidad de la siembra para KG-1 se optimizó para garantizar la linealidad del ensayo en placas de 384 cavidades.

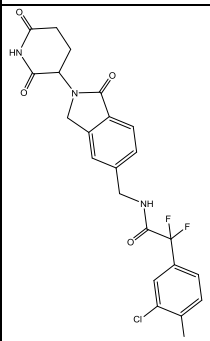
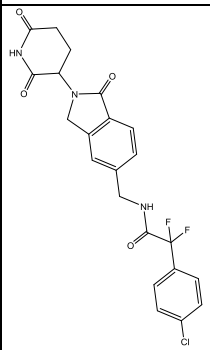
Las concentraciones crecientes del compuesto de prueba (0.5 nM a 10 µM) se mancharon en una forma de dilución en serie de 10 puntos (dilución de 3 veces) por duplicado a través de un dispensador acústico (EDC ATS-100) en una placa de 384 cavidades vacía. La concentración de dimetil sulfóxido (DMSO) se mantuvo constante para una concentración de ensayo final de 0.1% DMSO. Antes de la prueba, las células KG-1 crecieron en medio RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute - 1640) con 10% FBS (suero bovino

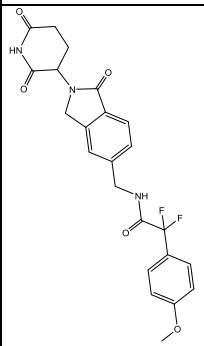
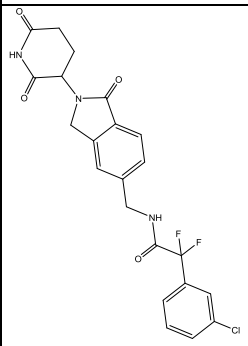
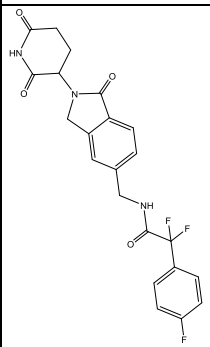
fetal: Hyclone) y se expandieron en frascos de cultivo para proporcionar cantidades suficientes de material de partida. Las células luego se diluyeron a 5000 células por cavidad, en un volumen de 50 µL y se añadieron directamente a las placas de 384 cavidades de manchadas con compuesto. Las células se dejaron crecer durante 72 horas en 5% CO_2 a 37°C. En el momento en que la exposición de las células al compuesto comenzó (t_0), se evaluó el número de células viables inicial a través del Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell Titer-Glo® a una relación 1 vol: 2 vol de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega Corporation, Madison, WI) cuantificando el nivel de luminiscencia generada por el adenosina-5'-trifosfato (ATP) presente en las células viables. Después de 72 horas, la viabilidad celular de las células tratadas t se evaluó a través de Cell Titer-Glo® y se leyó para luminiscencia. Los valores de IC_{50} de los compuestos ejemplares se proporcionan en la Tabla 1.

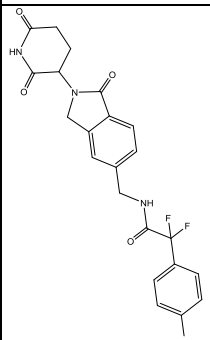
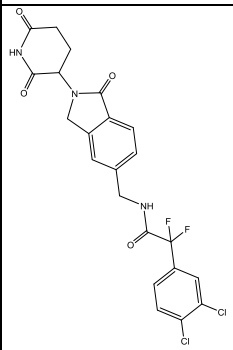
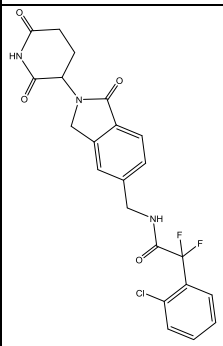
En la Tabla 1, los valores de IC_{50} son como se proporcionan a continuación:

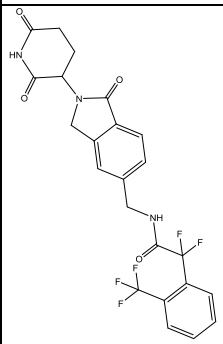
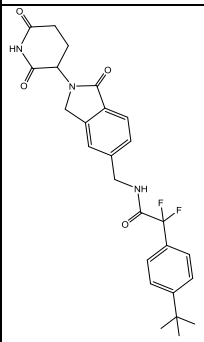
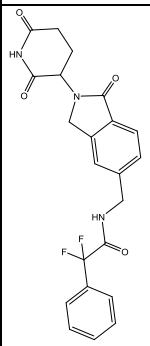
A: < 0.01 □M; B: 0.01 a 0.05 □M; C: > 0.05 □M a 0.1 □M; y D: > 0.1 □M a 10 □M.

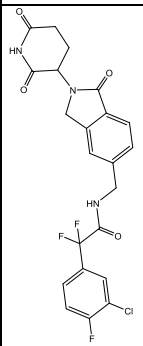
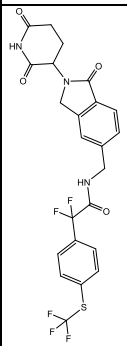
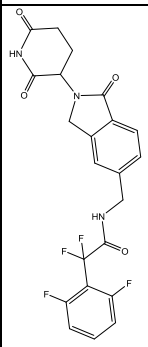
Tabla 1

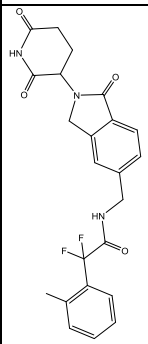
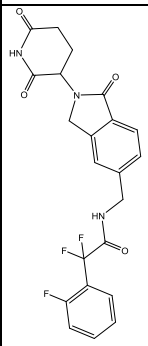
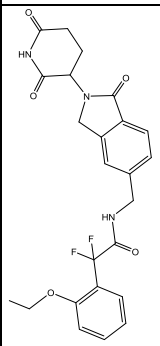
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
1		2-(3-cloro-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	476.2	B
2		2-(4-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	462.0	B

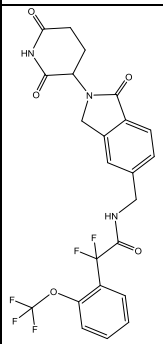
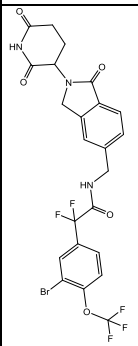
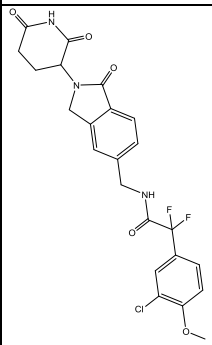
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
3		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxifenil)acetamida	458.2	D
4		2-(3-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	462.2	B
5		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetamida	446.2	B

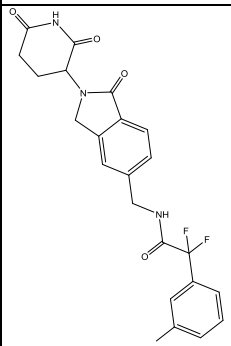
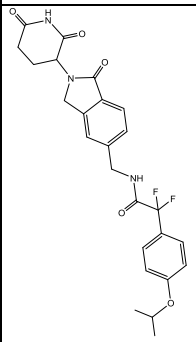
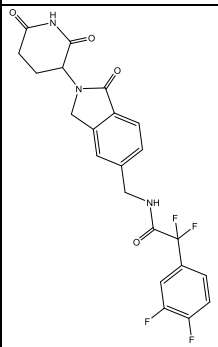
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
6		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-p-tolilacetamida	442.2	B
7		2-(3,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	498.0	B
8		2-(2-clorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	462.0	D

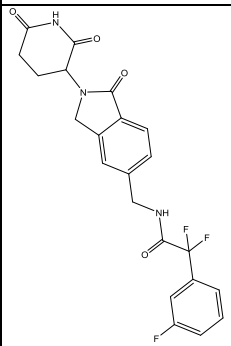
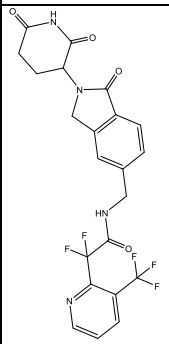
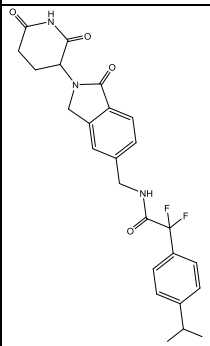
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
9		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometil)fenil)acetamida	NA	B
10		2-(4-terc-butilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	484.0	A
11		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-fenilacetamida	428.2	C

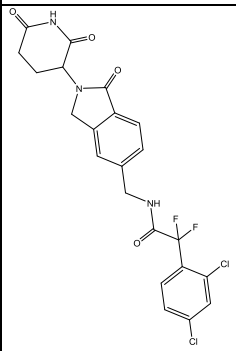
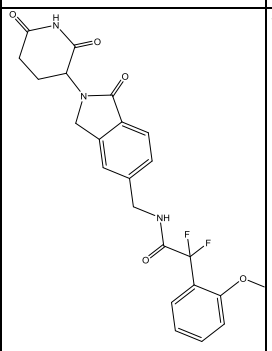
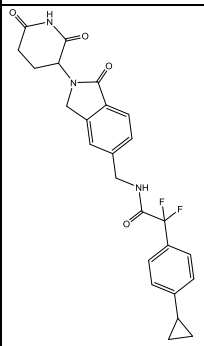
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
12		2-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	480.0	B
13		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(trifluorometiltio)fenil)acetamida	528.1	D
14		2-(2,6-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	464.2	D

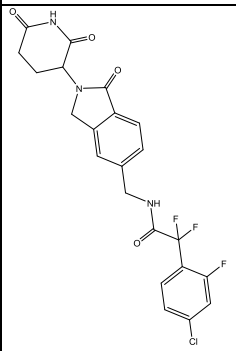
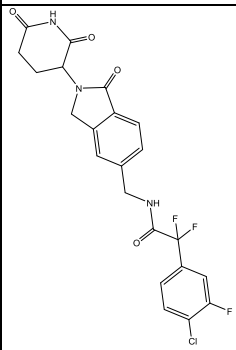
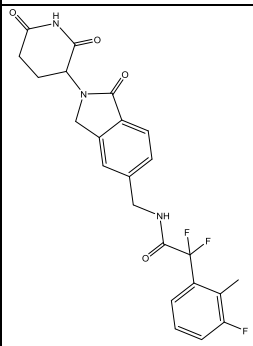
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
15		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-o-tolilacetamida	442.2	B
16		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluorofenil)acetamida	446.2	C
17		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxifenil)-2,2-difluoroacetamida	472.2	B

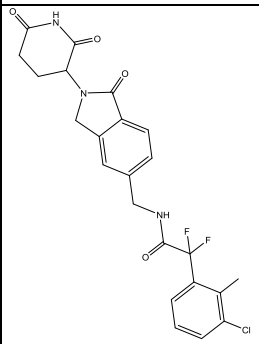
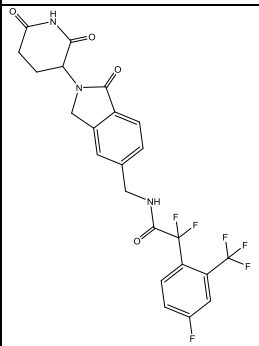
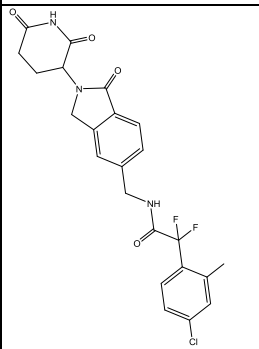
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
18		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	512.2	B
19		2-(3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	592.0	B
20		2-(3-cloro-4-metoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	492.5	D

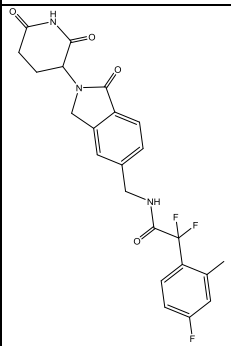
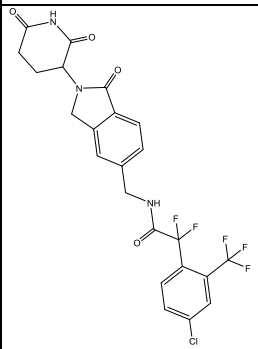
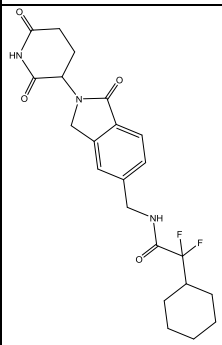
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
21		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-m-tolilacetamida	442.3	B
22		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxifenil)acetamida	486.1	B
23		2-(3,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	464.0	D

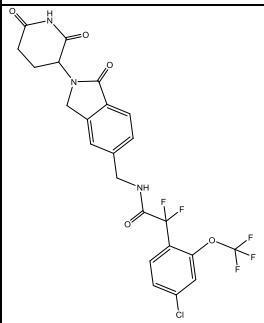
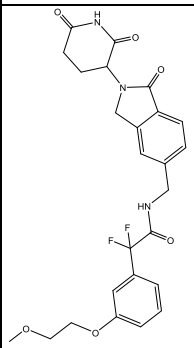
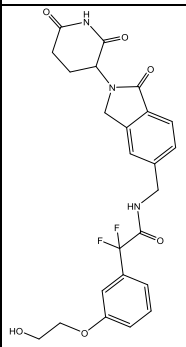
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
24		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluorofenil)acetamida	446.0	D
25		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida	497.4	C
26		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropilfenil)acetamida	470.2	A

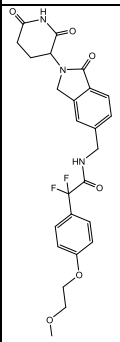
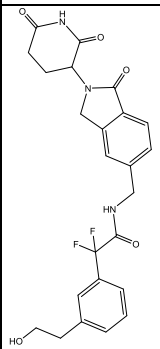
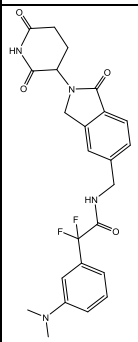
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
27		2-(2,4-diclorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	496.0	C
28		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metoxifenil)acetamida	458.2	D
29		2-(4-ciclopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	468.1	C

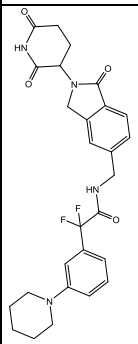
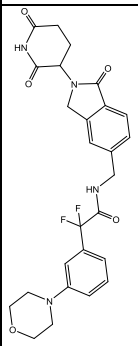
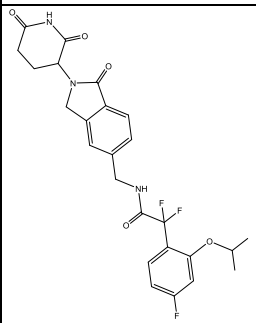
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
30		2-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	480.1	A
31		2-(4-cloro-3-fluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	480.1	B
32		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)acetamida	460.1	B

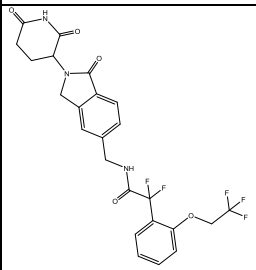
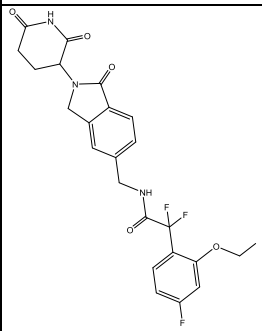
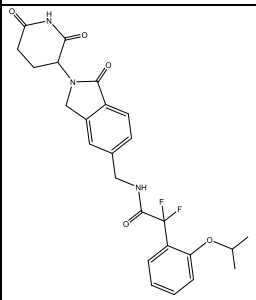
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
33		2-(3-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	476.1	A
34		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acetamida	514.1	B
35		2-(4-cloro-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	476.1	B

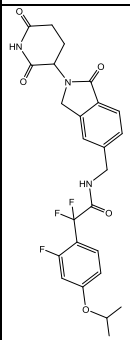
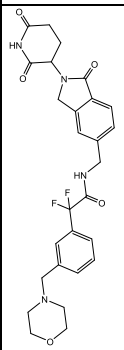
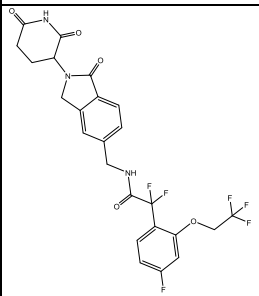
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
36		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenil)acetamida	460.1	B
37		2-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	530.1	B
38		2-ciclohexil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	434.1	B

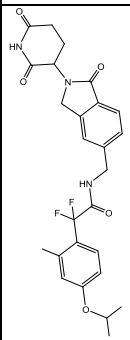
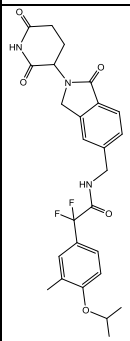
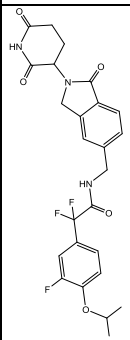
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
39		2-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	546.0	A
40		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida	502.0	C
41		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida	488.1	D

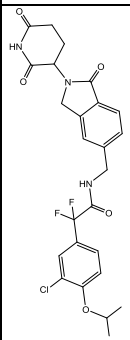
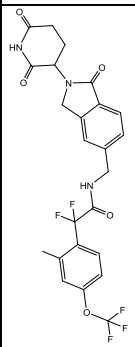
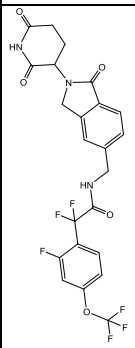
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
42		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida	502.1	D
43		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-hidroxietil)fenil)acetamida	472.1	D
44		2-(3-(dimetilamino)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	470.8	B

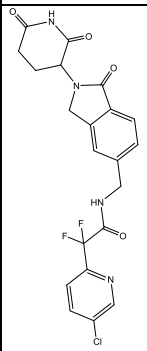
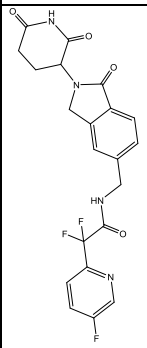
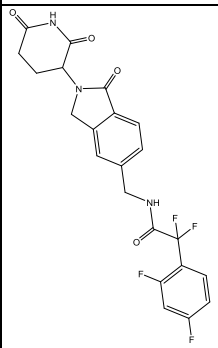
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
45		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamida	510.8	A
46		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-morfolinofenil)acetamida	513.0	D
47		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)acetamida	504.0	A

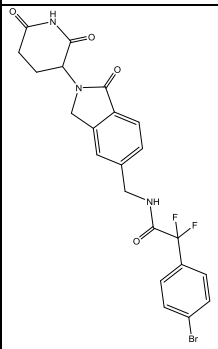
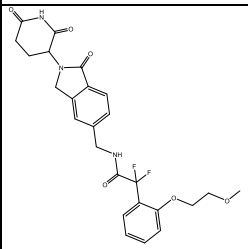
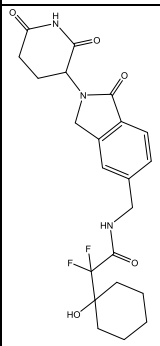
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
48		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida	525.9	B
49		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-4-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida	490.0	B
50		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-isopropoxifenil)acetamida	486.0	A

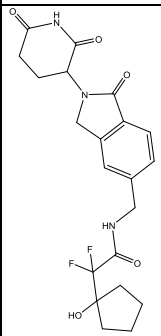
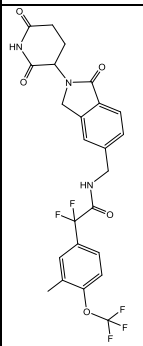
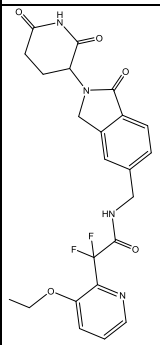
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
51		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida	504.0	B
52		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetamida	527.0	D
53		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetamida	544.0	A

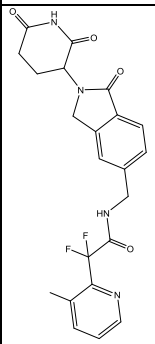
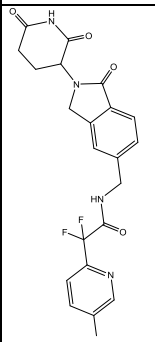
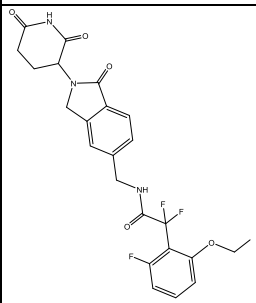
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
54		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-metilfenil)acetamida	500.2	A
55		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-3-metilfenil)acetamida	500.6	B
56		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)acetamida	504.6	D

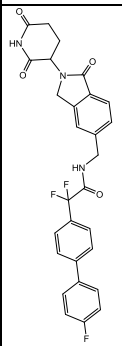
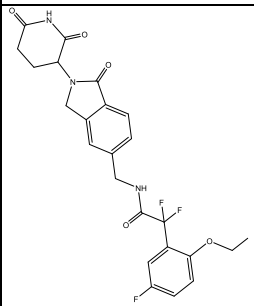
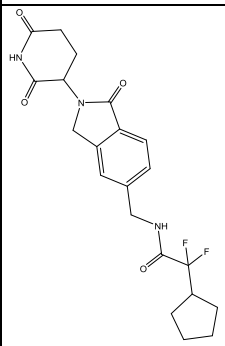
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
57		2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	520.0	B
58		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	526.5	B
59		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	529.6	D

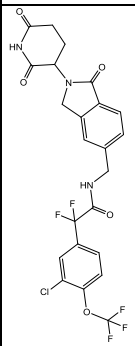
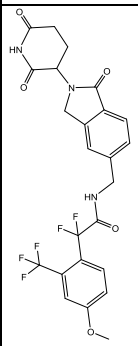
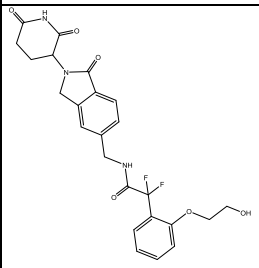
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
60		2-(5-cloropiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	462.7	C
61		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida	446.7	D
62		2-(2,4-difluorofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	463.7	B

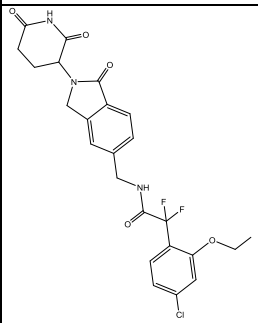
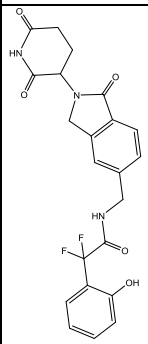
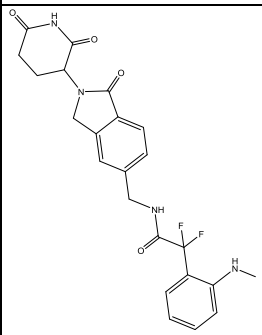
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
63		2-(4-bromofenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	505.6	C
64		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)acetamida	502.3	B
65		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclohexil)acetamida	450.2	B

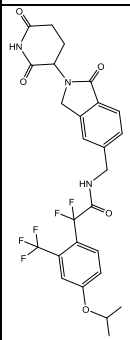
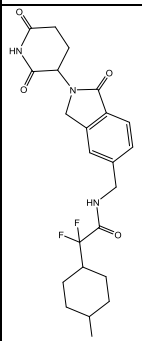
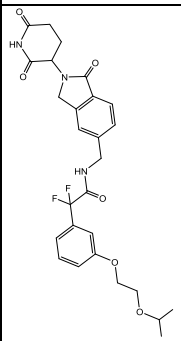
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
66		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-hidroxiciclopentil)acetamida	436.2	D
67		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	526.3	D
68		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(3-etoxipiridin-2-il)-2,2-difluoroacetamida	473.3	D

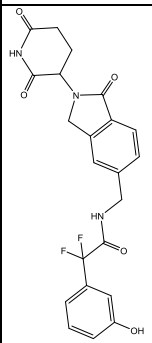
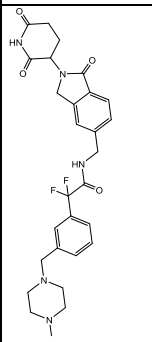
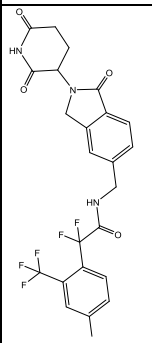
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
69		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-metilpiridin-2-il)acetamida	443.3	B
70		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamida	443.3	D
71		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-6-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida	490.3	A

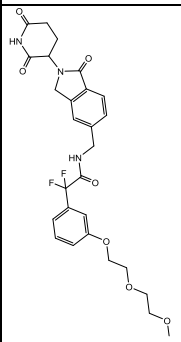
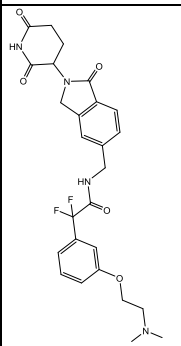
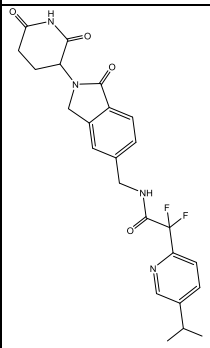
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
72		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4'-fluorobifenil-4-il)acetamida	522.5	D
73		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoxi-5-fluorofenil)-2,2-difluoroacetamida	490.1	D
74		2-ciclopentil-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	420.2	D

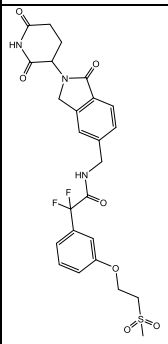
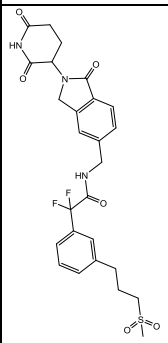
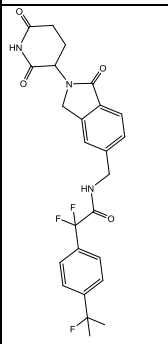
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
75		2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	546.3	D
76		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida	526.2	A
77		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)acetamida	488.1	D

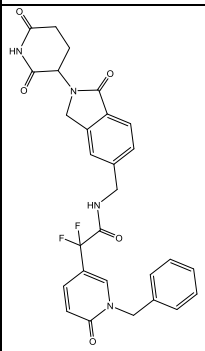
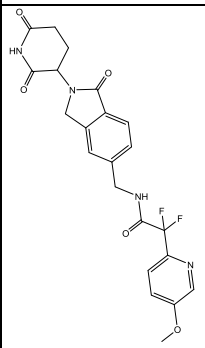
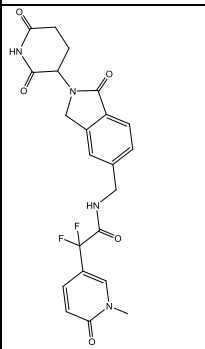
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
78		2-(4-cloro-2-etoxifenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	506.1	C
79		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-hidroxifenil)acetamida	444.4	A
80		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(2-(metilamino)fenil)acetamida	457.2	A

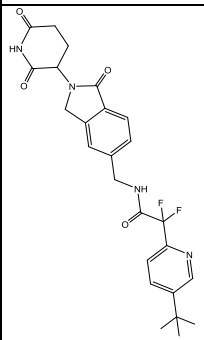
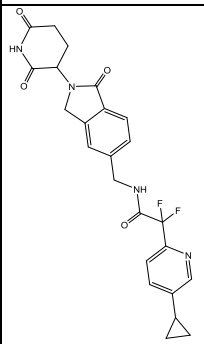
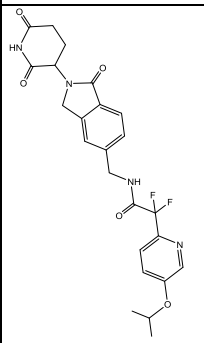
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
81		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-isopropoxi-2-(trifluorometil)fenil)acetamida	554.0	A
82		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metilciclohexil)acetamida	448.2	A
83		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)acetamida	529.9	A

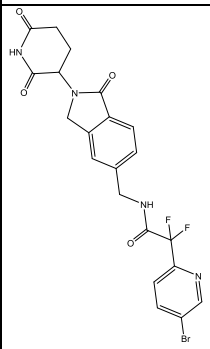
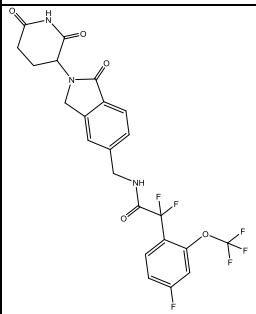
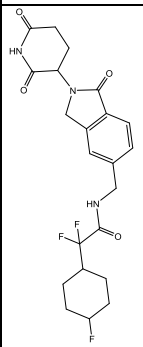
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
84		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-hidroxifenil)acetamida	444.1	D
85		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetamida	540.4	D
86		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-metil-2-(trifluorometil)fenil)acetamida	510.3	A

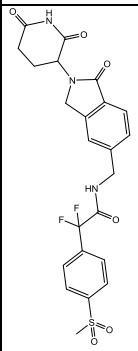
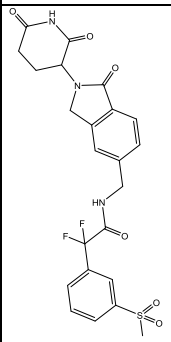
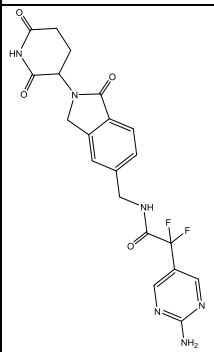
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
87		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)acetamida	546.1	D
88		2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	515.1	D
89		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropilpiridin-2-il)acetamida	471.1	C

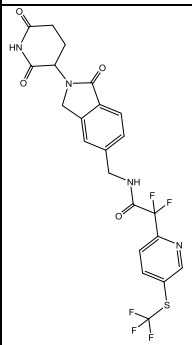
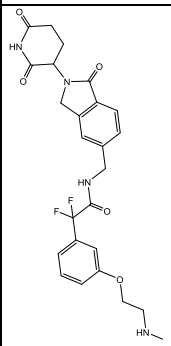
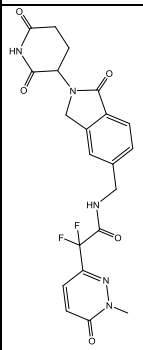
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
90		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoxi)fenil)acetamida	549.8	D
91		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetamida	548.0	D
92		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)acetamida	486.2	C

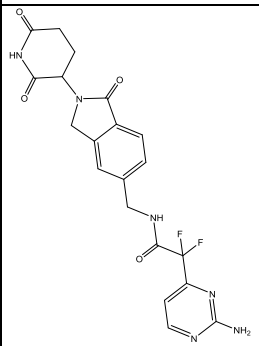
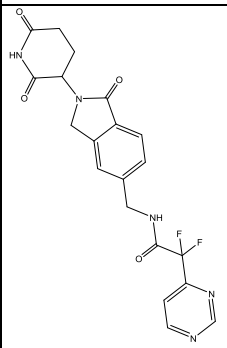
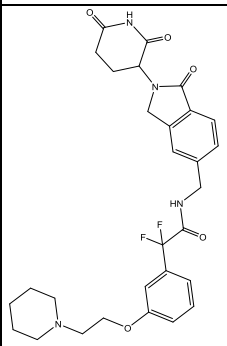
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
93		2-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	535.1	D
94		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-metoxipiridin-2-il)acetamida	459.2	D
95		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)acetamida	459.2	D

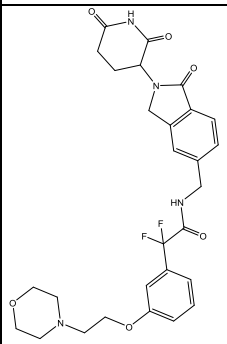
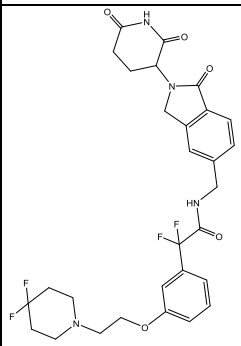
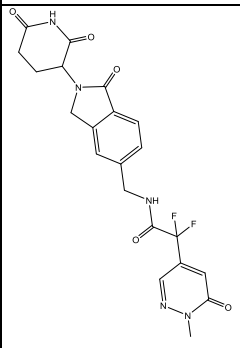
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
96		2-(5-terc-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	485.2	B
97		2-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	469.1	D
98		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-isopropoxipiridin-2-il)acetamida	487.2	D

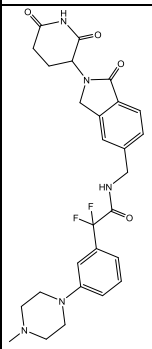
Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
99		2-(5-bromopiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	507.8	D
100		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil)acetamida	530.1	C
101		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-fluorociclohexil)acetamida	452.2	D

Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
102		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamida	506.1	D
103		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamida	506.0	D
104		2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	445.4	D

Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
105		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(5-(trifluorometiltio)piridin-2-il)acetamida	529.0	D
106		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(metilamino)etoxi)fenil)acetamida	501.6	D
107		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)acetamida	460.5	D

Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
108		2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	445.1	D
109		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(pirimidin-4-il)acetamida	430.5	D
110		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)acetamida	555.2	D

Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
111		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)acetamida	557.2	D
112		2-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi)fenil)-N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoroacetamida	591.2	C
113		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)acetamida	459.2	D

Comp. No.	Compuesto	Nombre	MH+	Prolif. Celular FCA TiterGlo KG-1 72h (IC_{50})
114		N-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetamida	526.4	D

Las modalidades descritas anteriormente están destinadas a ser meramente ejemplares, y los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar utilizando no más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes de compuestos específicos, materiales, y procedimientos. Todos estos equivalentes se consideran dentro del alcance de la invención y son abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la invención son para uso en medicina.

Los compuestos de la invención son para su uso en los métodos de tratamiento proporcionados en la presente.