

**COMPUESTOS DE 3-((3-AMINOFENIL)AMINO)PIPERIDINA-2,6-DIONA SUSTITUIDA,
COMPOSICIONES DE ESTOS Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON ESTOS**

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 [0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense N.º 62/782.298, presentada el 19 de diciembre de 2018, y 62/879.900, presentada el 29 de julio de 2019, cuyas divulgaciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO

- 10 [0002] En la presente se proporcionan ciertos compuestos de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona, composiciones que comprenden una cantidad eficaz de tales compuestos, y métodos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el receptor androgénico, que comprenden administrar una cantidad eficaz de tales compuestos de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona a un sujeto que lo necesite. En la presente también se proporcionan los compuestos y composiciones para usar en estos métodos.

15 ANTECEDENTES

- [0003] Se sabe que la señalización del receptor androgénico desempeña una función crucial en la patogénesis del cáncer de próstata y está implicada en el desarrollo de otros tipos receptor androgénico positivos de cáncer (Chen Y *et al.*, *Lancet Oncol*, 2009, 10:981-91; Mills I G, *Nat Rev Cancer*, 2014, 14:187-98; Taplin M E, *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4:236-44; Wirth M P *et al.*, *Eur Urol*, 2007, 51(2):306-13). Para el tratamiento contra el cáncer de próstata, se ha utilizado o propuesto la inhibición de la señalización del receptor androgénico con antiandrógenos que antagonizan el receptor androgénico.

- 25 [0004] El receptor androgénico reside normalmente en el citoplasma fijado a chaperones tales como HSP90 (Brinkmann A O *et al.*, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999, 69:307-13). Tras la fijación de dihidrotestosterona (DHT), el receptor androgénico cambia su conformación y se trasloca al núcleo, donde se fija a elementos de respuesta a andrógenos (ARE) que impulsan la transcripción de dianas canónicas tales como KLK3 (que se conoce también como antígeno prostático específico PSA), TMPRSS2 y KLK2 (Tran C *et al.*, *Science*, 2009, 324:787-90; Murtha P *et al.*, *Biochemistry* (Mosc.), 1993, 32:6459-64).

- 30 [0005] El cáncer de próstata (PCa) es uno de los tipos de cánceres no cutáneos con diagnóstico más frecuente entre hombres en EE. UU. y es la segunda causa más común de muerte por cáncer, con más de 200.000 nuevos casos y más de 30.000 muertes cada año en los Estados Unidos.

- 35 [0006] El tratamiento con privación de andrógenos (ADT) es el tratamiento de referencia para el PCa avanzado. Los pacientes con PCa avanzado se someten a ADT, ya sea mediante agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), antagonistas de LHRH o

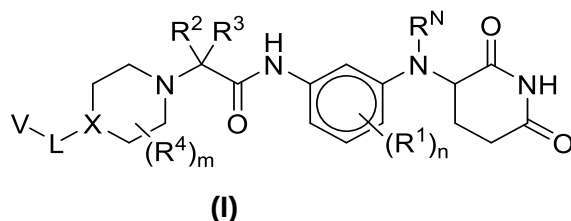
mediante orquiectomía bilateral. A pesar de la respuesta inicial al ADT, la progresión de la enfermedad es inevitable y el cáncer emerge como un cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC). Hasta 30 % de los pacientes con cáncer de próstata que se someten a tratamiento primario mediante radiación o cirugía desarrollarán la enfermedad metastásica dentro de los 10 años del tratamiento primario. Aproximadamente 50.000 pacientes por año desarrollarán la enfermedad metastásica, que se denomina CRPC metastásico (mCRPC).

[0007] Sigue existiendo una necesidad significativa de métodos seguros y eficaces para tratar, prevenir y manejar las enfermedades mediadas por AR, particularmente al respecto de enfermedades mediadas por AR que resisten a los tratamientos estándares, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y tratamiento hormonal, mientras se reducen o evitan las toxicidades y/o efectos secundarios asociados con los tratamientos convencionales.

[0008] La mención o la identificación de cualquier referencia en esta sección de esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que la referencia es arte previo de la presente solicitud.

COMPENDIO

[0009] En la presente se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (I):



o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^N , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, L, V, m y n son como se definen en la presente.

[0010] Un compuesto de la Fórmula (I) o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este (en donde cada uno se denomina en la presente "compuesto de piperidindiona") es útil para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el receptor androgénico en un sujeto.

[0011] En un aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de piperidindiona como se describen en la presente divulgación, tal como, por ejemplo, en la Tabla 1.

[0012] En un aspecto, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente, y un portador, excipiente o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En un aspecto, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de piperidindiona como se describe en la presente, y un portador, excipiente o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la

composición farmacéutica es adecuada para la administración oral, parenteral, mucosa, transdérmica o tópica.

[0013] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el receptor androgénico en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente; y un portador, excipiente o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por el receptor androgénico en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de piperidindiona como se describe en la presente; y un portador, excipiente o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos para el uso en métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor androgénico. En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de piperidindiona para el uso en métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor androgénico.

[0014] En otro aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar compuestos como se describe en la presente. En otro aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar compuestos de piperidindiona como se describe en la presente.

[0015] Las presentes formas de realización pueden entenderse de manera más completa mediante la referencia a la descripción detallada y los ejemplos, los cuales pretenden ejemplificar formas de realización no limitativas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

[0016] Como se usan en la presente, las expresiones "que comprende" y "que incluye" se pueden usar de manera indistinta. Las expresiones "que comprende" y "que incluye" han de interpretarse como que especifican la presencia de las características o componentes indicados como se hace referencia a estos pero no excluyen la presencia o adición de una o más características o componentes o grupos de estos. Además, las expresiones "que comprende" y "que incluye" pretenden incluir ejemplos abarcados por la expresión "que consiste en". Por consiguiente, la expresión "que consiste en" puede usarse en lugar de las expresiones "que comprende" y "que incluye" para proporcionar formas de realización más específicas de la invención.

[0017] La expresión "que consiste en" significa que un objeto tiene al menos 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % de las características o componentes en los cuales consiste. En otra forma de realización, la expresión "que consiste en" excluye del alcance de cualquier mención posterior otras

características o componentes cualesquiera, a excepción de aquellos que no son esenciales para el efecto técnico a lograr.

[0018] Como se usa en la presente, el término "o" ha de interpretarse como un "o" inclusivo, con el significado de cualquier elemento o cualquier combinación. Por lo tanto, "A, B o C" significa cualquiera de los siguientes: "A; B; C; A y B; A y C; B y C; A, B y C". Se producirá una excepción a esta definición solo cuando combinaciones de elementos, funciones, etapas o actos sean de alguna manera mutuamente excluyentes de manera inherente.

[0019] Un grupo "alquilo" es un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado saturado, parcialmente saturado o insaturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por lo general de 1 a 8 carbonos o, en algunas formas de realización, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo saturado. Los grupos alquilo saturados representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo i -n-hexilo; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -ter-butilo, -isopentilo, -neopentilo, ter-pentilo, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -4-metilpentilo, -2,3-dimetilbutilo y similares. En algunas formas de realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo insaturado, también denominado grupo alquenilo o alquinilo. Un grupo "alquenilo" es un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Un grupo "alquinilo" es un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, entre otros, vinilo, alilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃). Un grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando se dice que los grupos alquilo descritos en la presente están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los que se encuentran en los compuestos y formas de realización de ejemplo divulgados en la presente, así como halógeno; hidroxilo; alcoxi; cicloalquiloxi, ariloxi, heterociclioxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, aralquiloxi, heterocicliaralquiloxi, heteroarilaralquiloxi, heterocicloalquilalquiloxi; oxo (=O); amino, alquilamino, cicloalquilamino, arilamino, heterocicliamino, heteroarilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, aralquilamino, heterocicliaralquilamino, heteroarilaralquilamino, heterocicloalquilalquilamino; imino; imido; amidino; guanidino; enamino; acilamino; sulfonilamino; urea, nitrourea; oxima; hidroxilamino; alcoxi-amino; aralcoxi-amino; hidrazino; hidrazido; hidrazono; azido; nitro; tio (-SH), alquiltio; =S; sulfinilo; sulfonilo; aminosulfonilo; fosfonato; fosfinilo; acilo; formilo; carboxi; éster; carbamato; amido; ciano; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; o -B(OH)₂. En ciertas formas de realización, cuando se dice que los grupos alquilo descritos en la presente están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes como los que se encuentran en los compuestos y formas de realización de ejemplo divulgados 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; amina hidroxilo; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; B(OH)₂ u O(alquil)aminocarbonilo.

[0020] Un grupo "cicloalquilo" es un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados o ramificados que pueden estar opcionalmente sustituidos. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 miembros del anillo, mientras que en otras formas de realización la cantidad de átomos de carbono del anillo va de 3 a 5, 3 a 6 o 3 a 7. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo son grupos cicloalquilo saturados. Tales grupos cicloalquilo saturados incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares, o estructuras de anillos múltiples o ramificados tales como 1-biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo y similares. En otras formas de realización, los grupos cicloalquilo son grupos cicloalquilo insaturados. Los ejemplos de grupos cicloalquilo insaturados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo, entre otros. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Tales grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, a modo de ejemplo, ciclohexanol y similares.

[0021] Un grupo "arilo" es un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). En algunas formas de realización, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otras de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Arilos particulares incluyen fenilo, bifenilo, naftilo y similares. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. La frase "grupos arilo" también incluye grupos que contienen anillos fusionados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo y similares).

[0022] Un grupo "heteroarilo" es un sistema de anillos aromáticos que tiene de uno a cuatro heteroátomos como átomos del anillo en un sistema de anillos heteroaromáticos, en donde el resto de los átomos son átomos de carbono. En algunas formas de realización, los grupos heteroarilo contienen de 3 a 6 átomos del anillo, y en otras de 6 a 9 o incluso de 6 a 10 átomos en las porciones de anillo de los grupos. Los heteroátomos adecuados incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. En ciertas formas de realización, el sistema de anillos de heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos no limitativos incluyen, entre otros, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (por

ejemplo, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, pirolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo (por ejemplo, indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo), imidazopiridilo (por ejemplo, azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), pirazolopiridilo, triazolopiridilo, benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), benzoxazolilo (por ejemplo, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, isoxazolopiridilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

10 [0023] Un "heterociclilo" es un cicloalquilo aromático (también denominado heteroarilo) o no aromático en el que de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo están reemplazados independientemente con un heteroátomo del grupo que consiste en O, S y N. En algunas formas de realización, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a 10 miembros del anillo, mientras que otros de tales grupos tienen de 3 a 5, de 3 a 6 o de 3 a 8 miembros del anillo. Los heterociclos también pueden estar unidos a otros grupos en cualquier átomo del anillo (es decir, en cualquier átomo de carbono o heteroátomo del anillo heterocíclico). Un grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos heterociclilo abarcan sistemas de anillos insaturados, parcialmente saturados o saturados, tales como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-4-ona o imidazolidin-2,4-dionilo). La frase heterociclilo incluye especies de anillos fusionados, que incluyen aquellas que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos fusionados, tales como, por ejemplo, 1- y 2-aminotetralina, benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo), 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo. La frase también incluye sistemas de anillos policíclicos ramificados que contienen un heteroátomo tal como quinuclidilo, entre otros. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo incluyen, entre otros, los grupos aziridinilo, azetidinilo, azepanilo, oxetanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahydrofuranilo, dioxolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo (por ejemplo, benzo[d]isoxazolilo), tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo (por ejemplo, piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahydro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatianilo, dioxilo, ditianilo, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decanilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo (por ejemplo, indolil-2-onilo o isoindolin-1-onilo), indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, azaindolilo (pirrolopiridilo o 1H-pirrol[2,3-b]piridilo), indazolilo, indolizinilo, benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo), bencimidazolilo (por

ejemplo, 1H-benzo[d]imidazolilo o 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo), benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo (es decir, benzo[d]oxazolilo), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[l,3]dioxolilo, pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridilo), imidazopiridilo (por ejemplo, azabencimidazolilo o 1H-imidazo[4,5-b]piridilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo (por ejemplo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo), quinolizinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftalenilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahydroindolilo, tetrahydroindazolilo, tetrahydrobencimidazolilo, tetrahydrobenzotriazolilo, tetrahidropirrollopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahydroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona y tetrahydroquinolinilo. Los grupos heterociclilo no aromáticos representativos no incluyen especies de anillos fusionados que comprenden un grupo aromático fusionado. Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos incluyen aziridinilo, azetidino, azepanilo, pirrolidilo, imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-4-onilo o imidazolidin-2,4-dionilo), pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo (por ejemplo, piperazin-2-onilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo, tetrahydro-2H-piranilo), tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, ditiano, 1,4-dioxaspiro[4.5]decano, homopiperazinilo, quinuclidilo o tetrahidropirimidin-2(1H)-ona. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como sucede con, entre otros, los grupos piridilo o morfolinilo, que están 2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituidos, o disustituidos con diversos sustituyentes tales como los que se enumeran más adelante.

[0024] Como se usa en la presente y a menos que se especifique lo contrario, un grupo "cicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo se definieron anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en la porción alquilo, la porción cicloalquilo o tanto la porción alquilo como la porción cicloalquilo del grupo. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen, entre otros, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilpropilo y similares.

[0025] Como se usa en la presente y a menos que se especifique lo contrario, un grupo "aralquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-arilo, en donde alquilo y arilo se definieron anteriormente. Los grupos aralquilo sustituidos pueden estar sustituidos en la porción alquilo, la porción arilo o tanto la porción alquilo como la porción arilo del grupo. Los grupos aralquilo representativos incluyen, entre otros, grupos bencilo y fenetilo y grupos aralquilo en donde el grupo arilo está fusionado a un grupo cicloalquilo tal como indan-4-il etilo.

[0026] Como se usa en la presente y a menos que se especifique lo contrario, un grupo "heterocicliclalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterociclilo, en donde alquilo y heterociclilo

se definieron anteriormente. Un grupo "heteroarilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heteroarilo, en donde alquilo y heteroarilo se definieron anteriormente. Un grupo "heterocicloalquilalquilo" es un radical de la fórmula: -alquil-heterocicloalquilo, en donde alquilo y heterocicloalquilo se definieron anteriormente. Los grupos heterociclilalquilo sustituidos pueden estar sustituidos en la porción alquilo, la porción heterociclilo o tanto la porción alquilo como la porción heterociclilo del grupo. Los grupos heterociclilalquilo representativos incluyen, entre otros, morfolin-4-il etilo, morfolin-4-il propilo, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-3-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo e indol-2-il propilo.

[0027] Un "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo.

[0028] Un grupo "hidroxialquilo" es un grupo alquilo como se describió anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo.

[0029] Un grupo "alcoxi" es -O-(alquilo), en donde alquilo se definió anteriormente.

[0030] Un grupo "alcoxialquilo" es -(alquil)-O-(alquilo), en donde alquilo se definió anteriormente.

[0031] Un grupo "amino" es un radical de la fórmula: -NH₂, -NH(R#) o -N(R#)₂, en donde cada R# es independientemente un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo o heterocicloalquilo) o heterociclilalquilo (por ejemplo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo) definido anteriormente, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido independientemente.

[0032] En una forma de realización, un grupo "amino" es un grupo "alquilamino", el cual es un radical de la fórmula: -NH-alquilo o -N(alquilo)₂, en donde cada alquilo se definió anteriormente de manera independiente. El término "cicloalquilamino", "arilamino", "heterociclilamino", "heteroarilamino", "heterocicloalquilamino", o similar, refleja la descripción anterior de "alquilamino", donde el término "alquilo" se reemplaza con "cicloalquilo", "arilo", "heterociclilo", "heteroarilo", "heterocicloalquilo", o similar, respectivamente.

[0033] Un grupo "carboxi" es un radical de la fórmula: -C(O)OH.

[0034] Como se usa en la presente y a menos que se especifique lo contrario, un grupo "acilo" es un radical de la fórmula: -C(O)(R#) o -C(O)H, en donde R# se definió anteriormente. Un grupo "formilo" es un radical de la fórmula: -C(O)H.

[0035] Como se usa en la presente y a menos que se especifique lo contrario, un grupo "amido" es un radical de la fórmula: -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(R#), -C(O)-N(R#)₂, -NH-C(O)H, -NH-C(O)-(R#), -N(R#)-C(O)H o -N(R#)-C(O)-(R#), en donde cada R# se definió anteriormente de manera independiente.

[0036] En una forma de realización, un grupo "amido" es un grupo "aminocarbonilo", el cual es un radical de la fórmula: -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(R#), -C(O)-N(R#)₂, en donde cada R# se definió

anteriormente de manera independiente.

[0037] En una forma de realización, un grupo "amido" es un grupo "acilamino", el cual es un radical de la fórmula: -NH-C(O)H , $\text{-NH-C(O)-(R\#)}$, $\text{-N(R\#)-C(O)H}$ o $\text{-N(R\#)-C(O)-(R\#)}$, en donde cada R# se definió anteriormente de manera independiente.

5 [0038] Un grupo "sulfonilamino" es un radical de la fórmula: $\text{-NHSO}_2(\text{R\#})$ o $\text{-N(alquilo)SO}_2(\text{R\#})$, en donde cada alquilo y R# se definió anteriormente.

[0039] Un grupo "urea" es un radical de la fórmula: $\text{-N(alquilo)C(O)N(R\#)}_2$, $\text{-N(alquilo)C(O)NH(R\#)}$, $\text{-N(alquilo)C(O)NH}_2$, $\text{-NHC(O)N(R\#)}_2$, $\text{-NHC(O)NH(R\#)}$ o -NH(CO)NH_2 , en donde cada alquilo y R# se definió anteriormente de manera independiente.

10 [0040] Cuando se dice que los grupos descritos en la presente, a excepción del grupo alquilo, están "sustituidos", pueden estar sustituidos con cualquier sustituyente o sustituyentes adecuados. Ejemplos ilustrativos de sustituyentes son los que se encuentran en los compuestos y formas de realización de ejemplo divulgados en la presente, así como halógeno (cloro, yodo, bromo o fluoro); alquilo; hidroxilo; alcoxi; alcoxialquilo; amino; alquilamino; carboxi; nitro; ciano; tiol; tioéter;

15 imina; imida; amidina; guanidina; enamina; aminocarbonilo; acilamino; fosfonato; fosfina; tiocarbonilo; sulfinilo; sulfona; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; urea; uretano; oxima; amina hidroxilo; alcoxiamina; aralcoxiamina; N-óxido; hidrazina; hidrazida; hidrazona; azida; isocianato; isotiocianato; cianato; tiocianato; oxígeno ($=\text{O}$); B(OH)_2 , $\text{O(alquilo)aminocarbonilo}$; cicloalquilo, que puede ser monocíclico o fusionado o policíclico no fusionado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo,

20 ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterociclilo, que puede ser monocíclico o fusionado o policíclico no fusionado (por ejemplo, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo); heteroarilo o arilo monocíclico o fusionado o policíclico no fusionado (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo

25 o benzofuranilo) ariloxi; aralquilo; heterociclioxi; y heterociclilalcoxi.

[0041] Como se usa en la presente, la expresión "compuesto de piperidindiona" se refiere a compuesto de la Fórmula (I) así como a formas de realización adicionales proporcionadas en la presente. En una forma de realización, un "compuesto de piperidindiona" es un compuesto establecido en la Tabla 1. La expresión "compuesto de piperidindiona" incluye tautómeros,

30 isotopólogos, estereoisómeros y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos proporcionados en la presente.

[0042] Como se usa en la presente, la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a sales preparadas a partir de una base o ácido no tóxico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, lo que incluye una base y ácido inorgánico y una base y ácido

35 orgánico. Las sales de adición básica aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la Fórmula (I) que son adecuadas incluyen, entre otras, sales metálicas elaboradas

a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas elaboradas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil-glucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, entre otros, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluensulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen por ende las sales fórmicas, de clorhidrato y de mesilato. Otras son bien conocidas en el estado de la técnica; ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) o Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19.a ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).

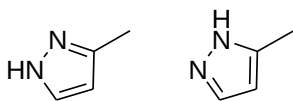
[0043] Como se usan en la presente y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoisómero" o "estereoisoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto de piperidindiona que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoisoméricamente puro típico comprende más de alrededor de 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor de 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de alrededor de 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de alrededor de 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Los compuestos de piperidindiona pueden tener centro quirales y pueden ocurrir como racematos, enantiómeros individuales o diastereómeros, y mezclas de estos. La totalidad de tales formas isoméricas está incluida dentro de las formas de realización divulgadas en la presente, incluso las mezclas de aquellas.

[0044] El uso de formas estereoisoméricamente puras de tales compuestos de piperidindiona, así como el uso de mezclas de esas formas, está abarcado por las formas de realización divulgadas en la presente. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto de piperidindiona particular pueden usarse en métodos y composiciones divulgadas en la presente. Estos isómeros pueden resolverse o sintetizarse asimétricamente mediante técnicas estándar tales como columnas quirales o agentes

de resolución quiral. Ver, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011).

[0045] Debe observarse también que los compuestos de piperidindiona pueden incluir isómeros E y Z, o una mezcla de estos, e isómeros cis y trans o una mezcla de estos. En ciertas formas de realización, los compuestos de piperidindiona se aíslan ya sea como el isómero E o como el isómero Z. En otras formas de realización, los compuestos de piperidindiona son una mezcla de los isómeros E y Z.

[0046] "Tautómeros" se refiere a las formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes en función de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa. Por ejemplo, en solución acuosa, los pirazoles pueden exhibir las siguientes formas isoméricas, que se conocen como tautómeros entre sí:



[0047] Como lo entiende con facilidad una persona del oficio de nivel medio, una amplia variedad de grupos funcionales y otras estructuras pueden exhibir tautomerismo y todos los tautómeros de los compuestos de la Fórmula (I) están dentro del alcance de la presente invención.

[0048] También debe observarse que los compuestos de piperidindiona pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radioetiquetarse con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio (3H), yodo-125 (125I), azufre-35 (35S) o carbono-14 (14C), o pueden enriquecerse isotópicamente, tal como con deuterio (2H), carbono-13 (13C) o nitrógeno-15 (15N). Como se usa en la presente, un "isotopólogo" es un compuesto enriquecido isotópicamente. La expresión "enriquecido isotópicamente" se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica que no es la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica que no es la composición isotópica natural de ese átomo. El término "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado. Los compuestos radioetiquetados y

enriquecidos isotópicamente son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de fijación, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes para diagnóstico por imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de piperidindiona como se describen en la presente, ya sean radiactivas o no, pretenden estar comprendidas dentro del alcance de las formas de realización proporcionadas en la presente. En algunas formas de realización, se proporcionan isotopólogos de los compuestos de piperidindiona, por ejemplo, los isotopólogos son compuestos de piperidindiona enriquecidos con deuterio, carbono-13 y/o nitrógeno-15. Como se usa en la presente, "deuterado" significa un compuesto en donde se ha reemplazado al menos un hidrógeno (H) con deuterio (indicado por D o 2H), es decir, el compuesto está enriquecido en deuterio en al menos una posición.

[0049] Se entiende que, independientemente de la composición estereoisomérica o isotópica, cada compuesto de piperidindiona mencionado en la presente puede proporcionarse en la forma de cualquiera de las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico analizadas en la presente. De la misma manera, se entiende que la composición isotópica puede variar independientemente de la composición estereoisomérica de cada compuesto de piperidindiona mencionado en la presente. Además, la composición isotópica, si bien está restringida a los elementos presentes en el compuesto de piperidindiona respectivo o sal de este, puede de otro modo variar independientemente de la sección de la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto de piperidindiona respectivo.

[0050] Debe observarse que, si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre para esa estructura, se le debe asignar más importancia a la estructura representada.

[0051] Como se usa en la presente, "tratar" significa aliviar, total o parcialmente, un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad o condición, o ralentizar o detener una progresión o empeoramiento adicional de estos síntomas, o aliviar o erradicar las causas del trastorno, enfermedad o afección en sí. En una forma de realización, el trastorno es una enfermedad mediada por el receptor androgénico, como se describe en la presente, o un síntoma de esta.

[0052] Como se usa en la presente, "prevenir" significa un método para retrasar y/o impedir el inicio, recidiva o propagación, de manera total o parcial, de un trastorno, enfermedad o afección; impedir que un sujeto contraiga un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo de que un sujeto contraiga un trastorno, enfermedad o afección. En una forma de realización, el trastorno es una enfermedad mediada por el receptor androgénico, como se describe en la presente, o síntomas de esta.

[0053] La expresión "cantidad eficaz" en relación con un compuesto de piperidindiona significa una cantidad capaz de tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección, o los

síntomas de este, divulgados en la presente.

[0054] Como se usan en la presente, los términos "sujeto" y "paciente" incluyen un animal, lo cual incluye, entre otros, un animal tal como una vaca, mono, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobayo, en una forma de realización un mamífero, en otra forma de realización un ser humano. En una forma de realización, un sujeto es un ser humano que tiene o está en riesgo de tener una enfermedad mediada por el receptor androgénico o un síntoma de esta.

[0055] Como se usa en la presente, la expresión "receptor androgénico" o "AR" o "NR3C4" se refiere a un receptor de hormona nuclear activado por la fijación de las hormonas androgénicas, que incluyen testosterona o dihidrotestosterona. La expresión "receptor androgénico" puede referirse a la secuencia de nucleótidos o secuencia de proteínas del receptor androgénico humano (por ejemplo, Entrez 367, Uniprot P10275, RefSeq NM_000044 o RefSeq NP_000035).

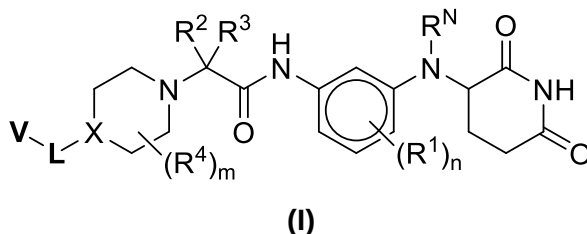
[0056] Como se usa en la presente, la expresión "AR de longitud completa" (AR-FL) se refiere a una proteína de AR que contiene los cuatro dominios funcionales, lo que incluye el dominio de transactivación del terminal N (NTD, exón 1), el dominio de fijación a ADN (DBD, exones 2-3), el dominio bisagra (exón 4) y el dominio de fijación al ligando del terminal C (LBD, exones 4-8).

[0057] La expresión "cáncer de próstata resistente a la castración" (CRPC) se refiere a cáncer de próstata avanzado que empeora o progresa mientras el paciente permanece en tratamiento de privación de andrógenos u otros tratamientos para reducir la testosterona, o a cáncer de próstata que se considera resistente a las hormonas, no expuesto a tratamiento hormonal previo, independiente de andrógenos o resistente a la castración química o quirúrgica. El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) es un cáncer de próstata avanzado que se desarrolló a pesar de ADT continuo y/o castración quirúrgica. El cáncer de próstata resistente a la castración se define como cáncer de próstata que continúa progresando, empeorando o afectando de manera adversa la salud del paciente a pesar de una castración quirúrgica anterior, el tratamiento continuo con agonistas (por ejemplo, leuprolida) o antagonistas (por ejemplo, degarelix o abarelix) de la hormona liberadora de gonadotropina, antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, enzalutamida, cetozonazol, aminoglutetamida), agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel, adriamicina, mitoxantrona, estramustina, ciclofosfamida), inhibidores de quinasa (imatinib (Gleevec®) o gefitinib (Iressa®), cabozantinib (Cometriq™, también denominado XL184)) u otros tratamientos contra el cáncer de próstata (por ejemplo, vacunas (sipuleucel-T (Provenge®), GVAX, etc.), inhibidor herbal (PC-SPES) y de liasa (abiraterona)) como resulta evidente a partir de crecientes o mayores niveles en suero de antígeno prostático específico (PSA), metástasis, metástasis ósea, dolor, afectación de los ganglios linfáticos, aumento del tamaño o de los marcadores en suero del crecimiento tumoral,

empeoramiento de los marcadores de diagnóstico para el pronóstico o de la afección del paciente.

COMPUESTOS DE PIPERIDINDIONA

[0058] En la presente se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (I):



o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este,

en donde:

R^N es H;

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

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

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

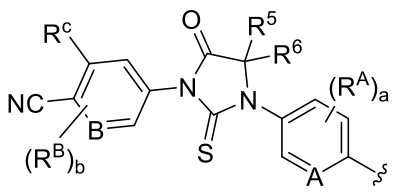
X es N;

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

n es 0-4;

m es 0-8;

V es



en donde

A es N, CH o CR^A ;

B es N, CH o CR^B ;

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

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

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

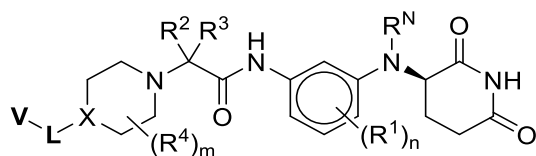
R^C es halógeno o CF₃;

R⁵ y R⁶ son C₁₋₃ alquilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C₃₋₅ cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-5 miembros;

a es 0-3; y

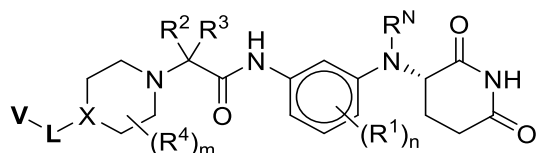
b es 0-2.

[0060] En una forma de realización de un compuesto de la Fórmula (I), el compuesto es



(IIa).

[0061] En otra forma de realización de un compuesto de la Fórmula (I), el compuesto es

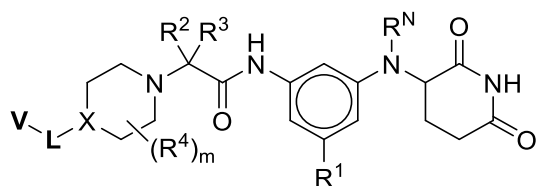


(IIb).

[0062] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), (IIa) y (IIb), cada R¹ se selecciona independientemente de halógeno y C₁₋₃ alquilo. En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), (IIa) y (IIb), cada R¹ se selecciona independientemente de Cl, F, Br, CN, -CH₃, -CH₂CH₃ e isopropilo. En otras formas de realización, cada R¹ se selecciona independientemente de Cl, F, CN y -CH₃. En algunas otras formas de realización, cada R¹ se selecciona independientemente de Cl, F y CN.

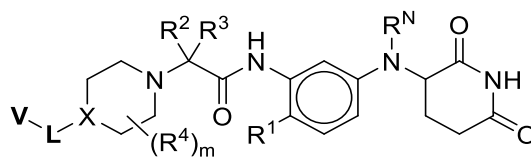
[0063] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), n es 0. En otras formas de realización, n es 1 o 2.

[0064] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), el compuesto es



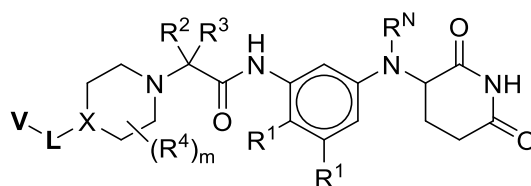
(III).

[0065] En otras formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), el compuesto es



(IV).

[0066] En aun otras formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), el compuesto es



(V).

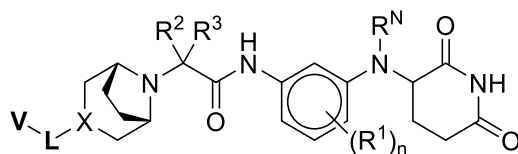
[0067] En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (III), (IV) o (V), en donde cada R¹ se selecciona independientemente de Cl, F, CN y CH₃. En algunas de tales formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (III), (IV) o (V), en donde R¹ es F o Cl. En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (III), R¹ es F, Cl o CN. En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (IV), R¹ es F.

[0068] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente de H, metilo y etilo sustituido o no sustituido, o R² y R³ y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo sustituido o no sustituido. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente de H y metilo, o R² y R³ y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo no sustituido. En algunas otras formas de realización, tanto R² como R³ son H o metilo, o R² y R³ y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo no sustituido. En algunas formas de realización, R² y R³ son H.

[0069] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), cada R⁴ se selecciona independientemente de metilo y etilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo o ciclobutilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, cada R⁴ es metilo sustituido o no sustituido independientemente, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo no sustituido. En aun otras formas de realización, cada R⁴ se selecciona independientemente de metilo, CF₃ y CH₂OH, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo no sustituido. En aun otras formas de realización, R⁴ es metilo. En algunas formas de realización, R⁴ es etilo.

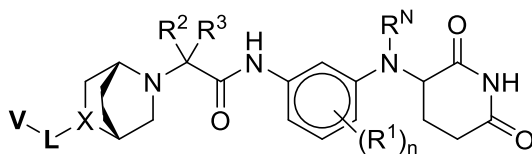
[0070] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), m es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas formas de realización, m es 0, 1 o 2.

[0071] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), dos grupos R⁴ junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros no sustituido. En algunas de tales formas de realización, el compuesto es

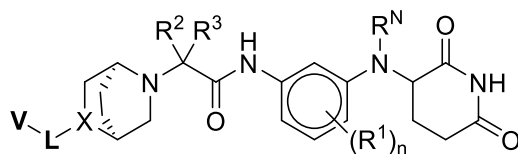


(VI).

[0072] En algunas de tales formas de realización, el compuesto es

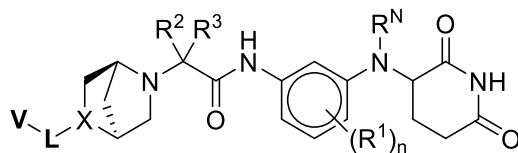


(VII) o



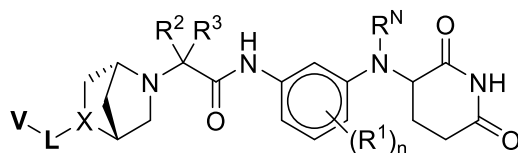
(VIII).

[0073] En algunas de tales formas de realización, el compuesto es



(IX)

o



(X).

[0074] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), (IIa), (IIb), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) y (X), los grupos L de ejemplo incluyen, entre otros, -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH(CH₃))-, -O(CH₂)(C(CH₃)₂)-, -O(CH(CH₃))(CH₂)-, -O(C(CH₃)₂)(CH₂)-, -O(CH(CH₃))(CH(CH₃))-, -O(CH(CH₃))(C(CH₃)₂)-, -O(C(CH₃)₂)(CH(CH₃))-, -(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, -(C(CH₃)₂)(C(CH₃)₂)-,

$-(CH(CH_3))-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$,
 $-(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))-$, $-(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_3)(CH_3)(CH(CH_3))-$,
 $-(CH_2)(CH(CH_3))(CH_2)-$, $-(CH(CH_3))(CH_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)(C(CH_2)_2)-$,
 $-(CH_2)(C(CH_2)_2)(CH_2)-$, $-(C(CH_2)_2)(CH_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$,
5 $-(CH(CH_3))(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3))(CH(CH_3))(CH_2)-$, $-(CH(CH_3))(CH_2)(CH(CH_3))-$,
 $(CH_2)(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))(CH_2)(C(CH_2)_2)-$, $-(C(CH_3)_2)(CH_2)(C(CH_3)_2)-$,
 $-(CH_2)(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_2)(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3)(C(CH_3)_2)(CH_2)-$,
 $-(C(CH_3)_2)(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))(CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)(CH_2)-$,
 $-(CH(CH_3))(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)-$,
10 $-(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))-$,
 $-(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))-$, $-(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$ y
 $-(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)-$.

[0075] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), L es -
 $O(CH_2)(CH_2)-$, $-O(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-O(CH_2)(C(CH_3)_2)-$, $-O(CH(CH_3))(CH_2)-$,
 15 $O(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$, $-O(CH(CH_3)(C(CH_3)_2)-$, $-O(C(CH_3)_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)-$ o -
 $(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$. En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), L es -
 $O(CH_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)-$ o $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$. En otras formas de realización, L es -
 $O(CH_2)(CH_2)-$ o $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$. En aun otras formas de realización, L es $-O(CH_2)(CH_2)-$. En
 algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), L es $-O(CH_2)(CH_2)-$, -
 20 $O(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-O(CH(CH_3))(CH_2)-$ o $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$.

[0076] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), A es CH. En
 algunas otras formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), B es CH. En algunas otras
 formas de realización, B es N.

[0077] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), a es 0, 1 o 2.

25 [0078] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), cada R^A se
 selecciona independientemente de Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,
 sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, CF_3 , $CF(CH_3)_2$, CF_2CH_3 ,
 CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2OH , $CH(CH_3)OH$, CH_2CH_2OH , $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH_2CH(CH_3)OH$,
 ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En algunas de tales formas de realización, cada R^A se
 30 selecciona independientemente de Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo,
 CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2OH , $CH(CH_3)OH$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En
 algunas formas de realización en donde B es CH, cada R^A se selecciona independientemente de
 Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 ,
 ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En otras formas de realización, en donde B es N, cada R^A se
 35 selecciona independientemente de Cl, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, CF_2CH_3 ,
 CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2OH , $CH(CH_3)OH$, ciclopropilo y ciclobutilo. En algunas de tales formas de

realización, cada R^A se selecciona independientemente de etilo, isopropilo y ciclopropilo.

[0079] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), b es 0 o 1. En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), RB es metilo. En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), RC es CF_3 o Cl .

5 [0080] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), R_5 y R_6 son metilo, o R_5 y R_6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahidrofurano o tetrahidropirano. En algunas formas de realización, R_5 y R_6 son metilo, o R_5 y R_6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo o tetrahidrofurano. En algunas formas de realización, R_5 y R_6 son metilo, o R_5 y R_6 , junto con el
10 átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidrofurano.

[0081] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (III), (IV) o (V), cada R_1 se selecciona independientemente de Cl , F , CN y CH_3 , y R_2 y R_3 son H . En algunas de tales formas de realización, cada R_4 se selecciona independientemente de metilo, CF_3 y CH_2OH , o dos
15 grupos R_4 , junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo no sustituido. En algunas formas de realización, R_4 es metilo. En algunas formas de realización, R_4 es etilo. En algunas otras de tales formas de realización, L es $-O(CH_2)(CH_2)-$ o $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$. En algunas otras de tales formas de realización, L es $-O(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-O(CH(CH_3))(CH_2)-$. En aun otras de tales formas de realización, A es CH . En aun otras de tales formas de realización, B
20 es CH , y cada R^A se selecciona independientemente de Cl , Br , F , metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, isobutilo, sec -butilo, CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. En otras de tales formas de realización, B es N , y cada R^A se selecciona independientemente de Cl , F , metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, sec -butilo, CF_2CH_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2OH , $CH(CH_3)OH$ y ciclopropilo. En algunas otras de tales formas de realización, cada R^A es etilo, isopropilo o
25 ciclopropilo. En aun otras de tales formas de realización, R^5 y R^6 son metilo, o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo o tetrahidrofurano. En algunas formas de realización, R^5 y R^6 son metilo, o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidrofurano.

[0082] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), (IIa) y (IIb),
30 R^N es H ;
cada R^1 se selecciona independientemente de Cl , F , Br , CN , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ e isopropilo;
cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de H , metilo y etilo sustituido o no sustituido, o R^2 y R^3 y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o
ciclopentilo sustituido o no sustituido;
35 cada R^4 se selecciona independientemente de metilo o etilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 , junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están

unidos, forman un ciclopropilo o ciclobutilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R^4 junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido;

X es N;

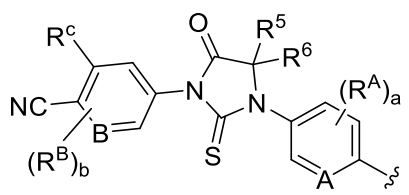
5 L es $-O(C_{1-5} \text{ alquilo})-$ o $-(C_{1-5} \text{ alquilo})-$;

n es 0-4;

m es 0-2;

V es

10



en donde

A es N, CH o CR^A ;

15

B es N, CH o CR^B ;

cada R^A se selecciona independientemente de Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2OH , $CH(CH_3)OH$, CH_2CH_2OH , $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH_2CH(CH_3)OH$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

20

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

R^C es halógeno o CF_3 ;

R^5 y R^6 son metilo, o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidrofurano sustituido o no sustituido;

a es 0-3; y

25

b es 0-2.

[0083] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), (IIa) y (IIb),

R^N es H;

cada R^1 se selecciona independientemente de Cl, F, Br, CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ e isopropilo;

30

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de H, metilo y etilo sustituido o no sustituido, o R^2 y R^3 y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo sustituido o no sustituido;

35

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

sustituido o no sustituido;

X es N;

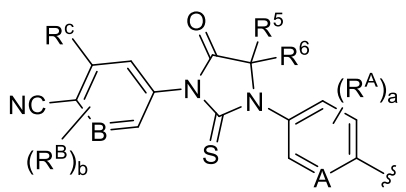
L es $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ o $-(\text{CH}_2)_p-$;

n es 0-4;

m es 0-2;

p es 1-3;

V es



en donde

A es N, CH o CR^A ;

B es N, CH o CR^B ;

cada R^A se selecciona independientemente de Cl, Br, F, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo;

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

R^C es halógeno o CF_3 ;

R^5 y R^6 son metilo, o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo o tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido;

a es 0-3; y

b es 0-2.

[0084] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (III), (IV) y (V),

R^N es H;

cada R^1 se selecciona independientemente de Cl, F, Br, CN, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ e isopropilo;

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de H, metilo y etilo sustituido o no sustituido, o R^2 y R^3 y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo sustituido o no sustituido;

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

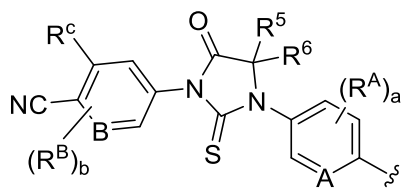
X es N;

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

n es 0-4;

m es 0, 1 o 2;

V es



en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

a es 0-3; y

b es 0-2.

[0085] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (III), (IV) y (V),

R^N es H;

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

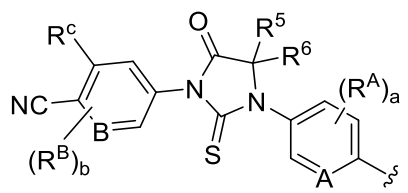
cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente de H, metilo y etilo sustituido o no sustituido, o R² y R³ y el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo sustituido o no sustituido;

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

X es N;

L es -O(CH₂)_p- o -(CH₂)_p-;

n es 0-4;
 m es 0, 1 o 2;
 p es 1-3;
 V es



en donde

A es N, CH o CR^A;
 B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

a es 0-3; y

b es 0-2.

[0086] Formas de realización adicionales proporcionadas en la presente incluyen cualquier combinación de una o más de las formas de realización particulares expuestas anteriormente.

[0087] En algunas formas de realización de compuestos de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Tabla 1.

[0088] Se exponen compuestos representativos de la Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) o (X) en la Tabla 1.

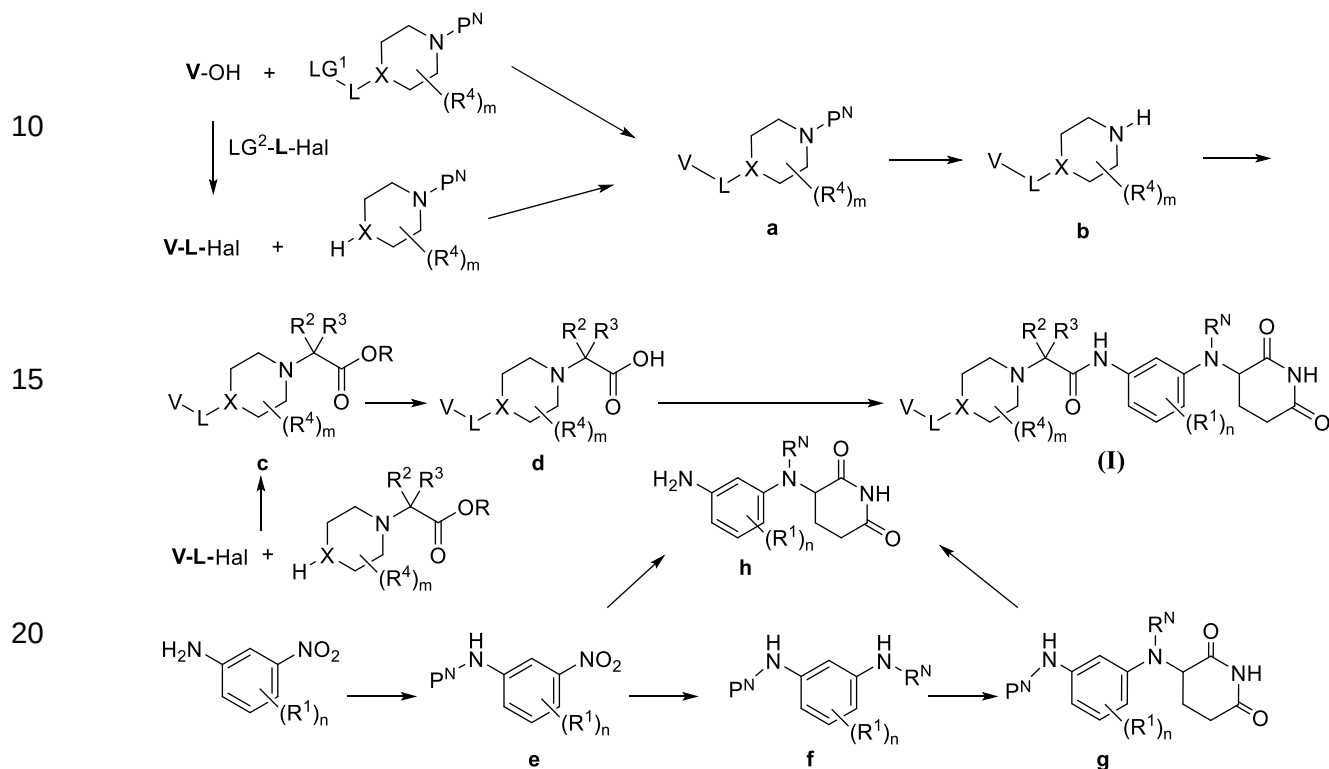
[0089] Los compuestos de piperidindiona establecidos en la Tabla 1 se evaluaron en los ensayos mediados por AR descritos en la presente y se descubrió que tenían actividad en estos. En una forma de realización, el compuesto de piperidindiona es un compuesto como se describe en la presente, en donde el compuesto a una concentración de 1 μM conduce a una degradación de la proteína de AR en al menos alrededor de 50 % o más.

MÉTODOS PARA ELABORAR COMPUESTOS DE PIPERIDINDIONA

[0090] Los compuestos de piperidindiona descritos en la presente pueden elaborarse mediante síntesis orgánicas convencionales y materiales de inicio disponibles en el comercio, o los

métodos proporcionados en la presente. A modo de ejemplo y no de limitación, se pueden preparar compuestos de piperidindiona de la Fórmula (I), en donde R^N , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^A , R^B , R^C , L , V , X , n , m , p , a y b son como se definen en la presente, de acuerdo con lo indicado en los Esquemas 1 a 8 presentados más adelante, así como en los ejemplos establecidos en la presente.

5 Debe observarse que una persona del oficio de nivel medio sabría cómo modificar los procedimientos establecidos en los esquemas y ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.



25 [0091] Como se muestran en el Esquema 1, se pueden preparar compuestos de piperidindiona de la Fórmula (I), en donde L es $-(C_{1-6} \text{ alquilo})-$, al reaccionar primero el derivado de fenol (A es CH o CR^A) o piridinona (A es N) $V-OH$ con el piperazino adecuadamente derivatizado y protegido por N (por ejemplo, en donde P^N es Boc y el grupo saliente LG^1 es Br , Cl , OTs u OMs), en presencia de una base, en un solvente (por ejemplo, $CsCO_3$ en DMF , o K_2CO_3 en acetonitrilo), a temperatura elevada (por ejemplo, entre alrededor de $40^\circ C$ y alrededor de $70^\circ C$) para proporcionar el intermediario **a**. De manera alternativa, cuando LG^1 es $-OH$, $V-OH$ se trata en condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, con PPh_3 y $DIAD$ o $DEAD$, en un solvente tal como THF , a temperatura ambiente) para proporcionar el intermediario **a**. En aun otro enfoque, $V-OH$ puede hacerse reaccionar primero con $LG^2-L-Hal$, en donde Hal es Cl , Br , OMs u OTs , y en donde LG^2 es Br , Cl , OH , y, cuando LG^2 es Br o Cl , la reacción se realiza en presencia de una base, tal como $CsCO_3$ o K_2CO_3 , en un solvente, tal como DMF o NMP , a temperatura elevada, por ejemplo, de

30

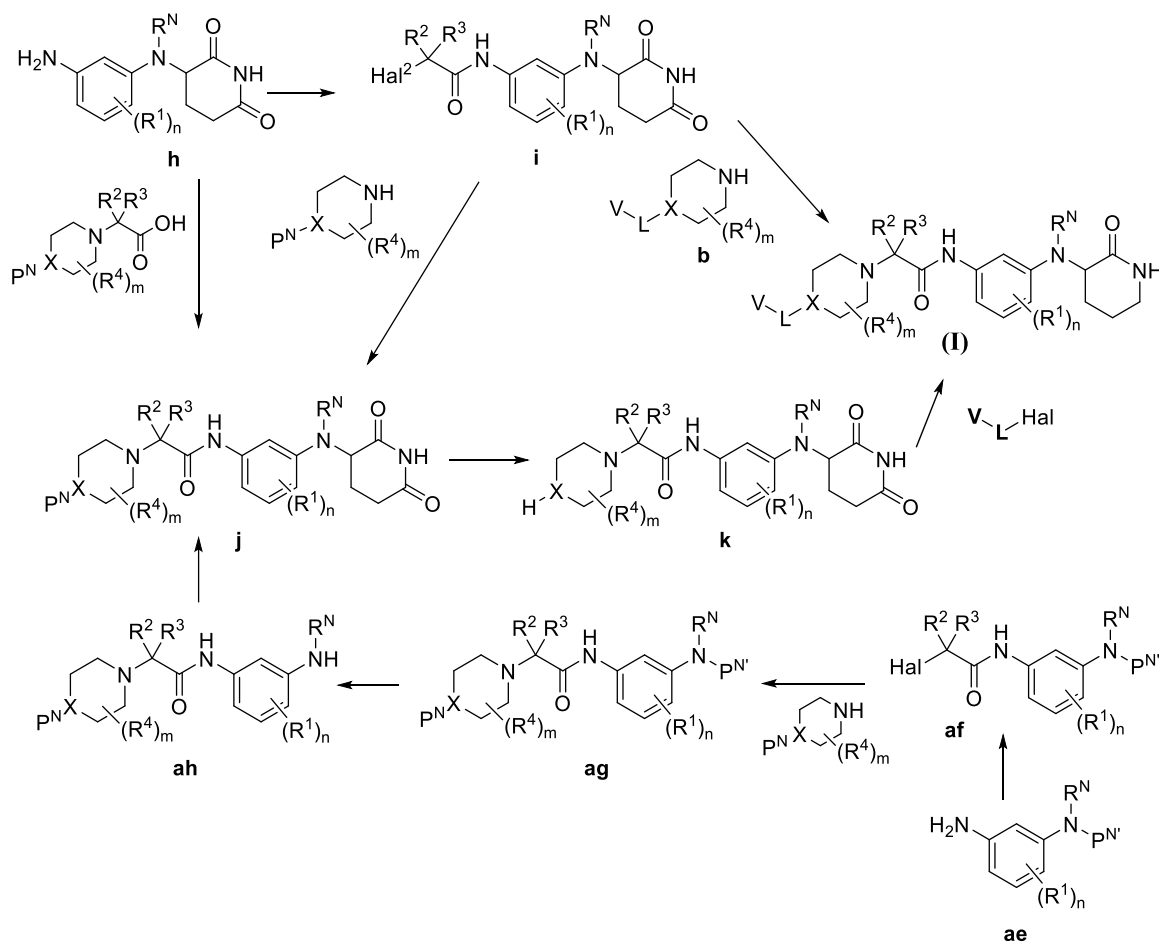
35

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

[0092] Se preparan 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-dionas adecuadamente derivatizadas **h** a partir de 3-nitroanilinas derivatizadas de R¹, las cuales se protegen con un grupo protector de amina P^N (en donde, cuando P^N es, por ejemplo, Boc, mediante el tratamiento con Boc₂O en presencia de una base, tal como TEA, DIEA o DBU, en un solvente, tal como THF, NMP o DMF) para formar el intermediario **e**. El grupo nitro en el intermediario **e** se reduce (mediante el tratamiento con un agente reductor, por ejemplo, H₂, en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en un solvente, tal como EtOH o MeOH; o Fe y NH₄Cl, en un solvente tal como EtOH y H₂O) para proporcionar el intermediario **f** de dianilina derivatizada monoprottegida. El acoplamiento del intermediario **f** con 3-bromopiperidina-2,6-diona en presencia de una base, en un solvente (por ejemplo, NaHCO₃, CsCO₃ o K₂CO₃, en DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 80 °C; o DIEA en DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 150 °C), seguido de la eliminación del grupo protector P^N (por ejemplo, cuando P^N es Boc, tratamiento con un ácido en un solvente, tal como TFA en DCM; o tratamiento con HCl en dioxano o EtOAc) proporciona el intermediario **h**. De manera alternativa, el intermediario **h** se obtiene mediante acoplamiento reductor catalizado con hierro del intermediario **e**

y 3-bromopiperidina-2,6-diona (por ejemplo, mediante la reacción en presencia de Zn, TMSCl, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, en un solvente, tal como NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 80 °C y alrededor de 100 °C), seguido de eliminación del grupo protector P^{N} (por ejemplo, cuando P^{N} es Boc, tratamiento con un ácido en un solvente, tal como TFA en DCM; o tratamiento con HCl en dioxano o EtOAc).

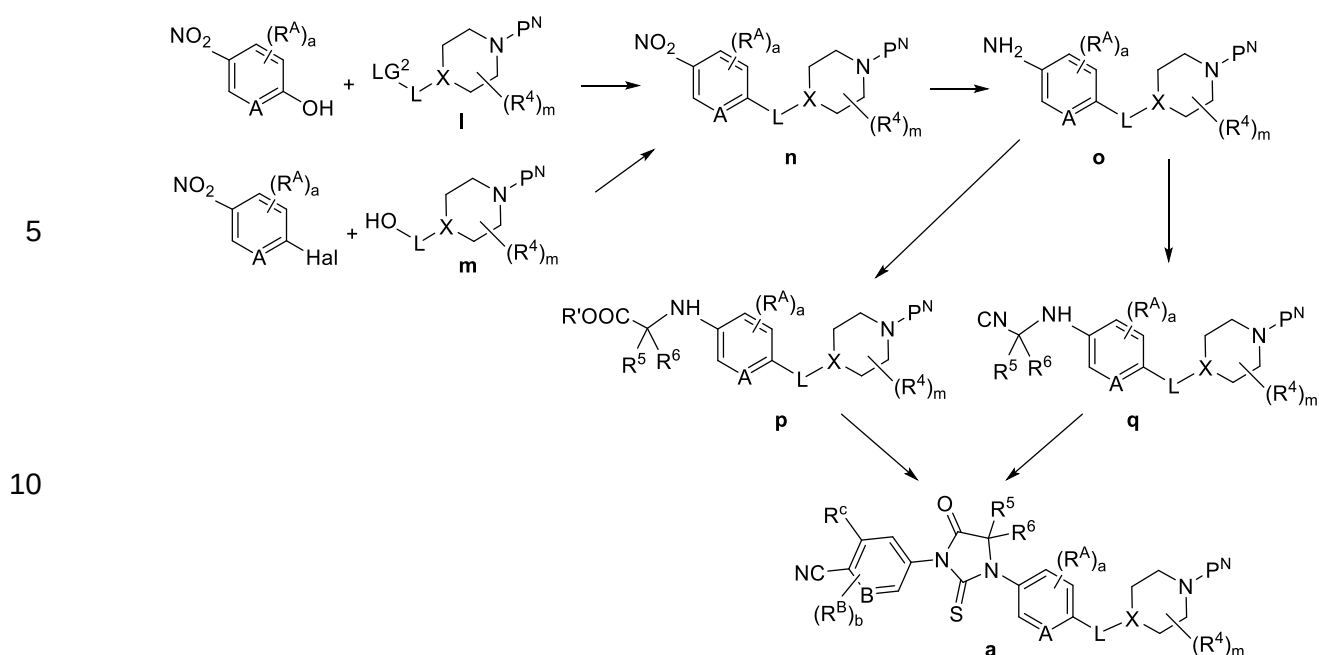
[0093] El acoplamiento del intermediario **d** con el intermediario **h**, por ejemplo, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como HATU, HBTU, o EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBT, en presencia de una base, tal como DIEA, NMM o TEA, en un solvente, tal como DCM, DMF o NMP, o mezclas de estos, proporciona compuestos de la Fórmula (I), en donde L es $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alquilo})-$.



Esquema 2

[0094] En el Esquema 2 se muestran enfoques alternativos a la síntesis de compuestos de la Fórmula (I). En un enfoque, el intermediario común **h** se hace reaccionar con $\text{Hal}^2-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)\text{COY}$ (en donde Hal^2 es Cl o Br), en presencia de, cuando Y es OH, un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU, HBTU, o EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBT), y una base (por ejemplo, DIEA, TEA o NMM), en un solvente (por ejemplo, DCM, DMF, NMP o mezclas de estos); o

en presencia de, cuando Y es Cl, una base, tal como TEA o DIEA, en un solvente, tal como DMF o NMP, a una temperatura de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 25 °C, para proporcionar el intermediario **i**. El tratamiento del intermediario **i** con el intermediario **b**, en presencia de una base, tal como DIEA, TEA o NMM, en un solvente, tal como DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 60 °C, opcionalmente en presencia de NaI o KI, proporciona los compuestos diana de la Fórmula (I). En un segundo enfoque, el intermediario **h** se acopla con un ácido 2-(piperazin-1-il)acético adecuadamente derivatizado y protegido por N (en donde P^N es, por ejemplo, Boc) mediante la reacción en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU, HBTU, o EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt), y una base (por ejemplo, DIEA, TEA o NMM), en un solvente (por ejemplo, DCM, DMF, NMP o mezclas de estos) para proporcionar el intermediario **j**. De manera alternativa, el intermediario **j** se prepara mediante la reacción del intermediario **i** con una piperazina protegida derivatizada adecuadamente (en donde P^N es, por ejemplo, Boc), en presencia de una base, tal como DIEA, TEA o NMM, en un solvente, tal como DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 80 °C, opcionalmente en presencia de NaI o KI. En aun otro enfoque, el intermediario **j** se prepara al hacer reaccionar primero el intermediario **ae** (en donde P^N es, por ejemplo, Cbz) con Hal-C(R²)(R³)COY (en donde Hal es Cl o Br), en presencia de, cuando Y es OH, un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU, HBTU, o EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt), y una base (por ejemplo, DIEA, TEA o NMM), en un solvente (por ejemplo, DCM, DMF, NMP o mezclas de estos), para proporcionar el intermediario **af**. El tratamiento del intermediario **af** con una piperazina adecuadamente funcionalizada y protegida por N (en donde P^N es, por ejemplo, Boc), en presencia de una base, tal como DIEA o TEA, en un solvente, tal como DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 60 °C y alrededor de 90 °C, opcionalmente en presencia de NaI o KI, proporciona el intermediario **ag**. El intermediario **ag** se desprotege, por ejemplo, con un agente reductor, tal como H₂, cuando P^N es Cbz, en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd/C, Pt/C o Pd(OH)₂), en un solvente, tal como MeOH o EtOAc, para obtener el intermediario **ah**. El acoplamiento del intermediario **ah** con 3-bromopiperidina-2,6-diona en presencia de una base, en un solvente (por ejemplo, NaHCO₃, CsCO₃ o K₂CO₃, en DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 80 °C; o DIEA en DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 150 °C), proporciona el intermediario **j**. La desprotección del intermediario **j** (cuando P^N es Boc, mediante el tratamiento con un ácido en un solvente, por ejemplo, TFA en DCM, o HCl en dioxano/DCM o EtOAc), seguido de la reacción con **V-L-Hal** (en donde Hal es Cl, Br, OMs u OTs) en presencia de una base, por ejemplo, DIEA, TEA o NMM, en un solvente, por ejemplo, DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 70 °C, proporciona compuestos de la Fórmula (I).

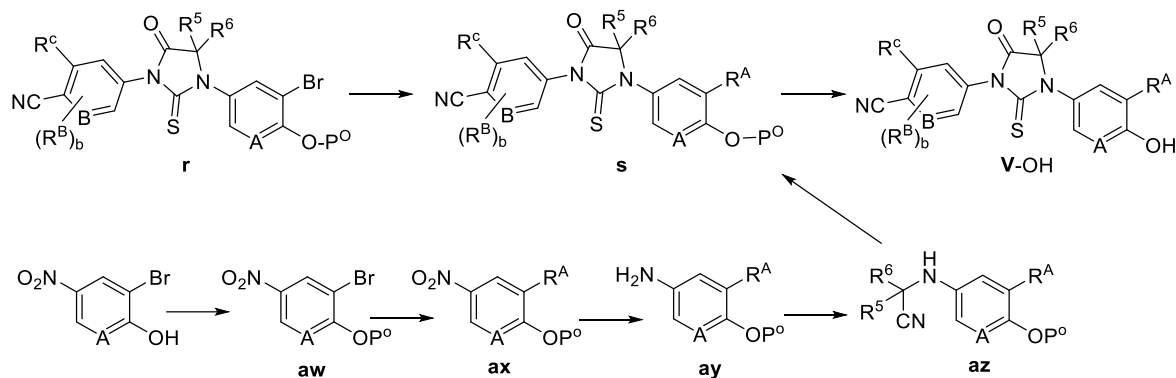


Esquema 3

[0095] En el Esquema 3 se muestra una síntesis alternativa del intermediario **a**, en donde L es -O(C₁₋₆ alquilo)-. 4-nitrofenol o 5-nitropiridin-2-ol adecuadamente derivatizado se hace reaccionar con el intermediario **I** (en donde LG² es Br, Cl o OH), y cuando LG² es Br o Cl, en presencia de una base, en un solvente, a temperatura elevada (por ejemplo, la base es CsCO₃ o K₂CO₃, el solvente es acetonitrilo, DMF o NMP, y la temperatura es de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 80 °C), para proporcionar el intermediario **n**. Cuando LG² es OH, se realiza una reacción de Mitsunobu (mediante el uso de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un solvente, tal como THF, a temperatura ambiente) para proporcionar el intermediario **n**. De manera alternativa, cuando A es N, 2-halo-5-nitropiridina adecuadamente derivatizada se hace reaccionar con el intermediario **m**, en presencia de una base, tal como CsCO₃ o K₂CO₃, en un solvente, tal como acetonitrilo, DMF, THF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 70 °C, para proporcionar el intermediario **n**. La reducción del grupo nitro en el intermediario **n** con un agente reductor, en un solvente (por ejemplo, H₂ en EtOH, en presencia de un catalizador, por ejemplo, Pd/C; o Fe y NH₄Cl, en EtOH y H₂O, a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 80 °C) proporciona el intermediario **o**. La reacción del intermediario **o** con R'OOC-C(R⁵)(R⁶)Hal (en donde Hal es Br o Cl y R' es C₁₋₃ alquilo) en presencia de una base (por ejemplo, DIEA o TEA) a temperatura elevada (por ejemplo, de entre 110 °C y alrededor de 130 °C) proporciona el intermediario **p**. La reacción del intermediario **p** con un 4-isotiocianatobenzonitrilo o 5-isotiocianatopicolinonitrilo adecuadamente derivatizado, en presencia de una base, tal como TEA, en un solvente, tal como EtOAc, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 70 °C y alrededor de 90 °C, proporciona los intermediarios **a**, que pueden hacerse reaccionar adicionalmente para proporcionar compuestos

[0096] De manera alternativa, la reacción del intermediario o con CN-C(R⁵)(R⁶)OH en presencia de MgSO₄, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 70 °C, proporciona el intermediario **q**. Se pueden formar reactivos CN-C(R⁵)(R⁶)OH mediante la reacción de C(=O)(R⁵)(R⁶) con TMSCN y TMSOTf, en un solvente, tal como DCM. La reacción del intermediario **q**, con un 4-isotiocianatobenzonitrilo o 5-isotiocianatopicolinonitrilo adecuadamente derivatizado, en un solvente, tal como DMF o DMA, seguido de tratamiento con un ácido, por ejemplo, HCl, en un solvente, tal como MeOH o EtOH, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 70 °C y alrededor de 80 °C, proporciona el intermediario **a**, que se usará como se describió anteriormente para proporcionar compuestos de la Fórmula (I), en donde L es -O(C₁₋₆alquilo)-.

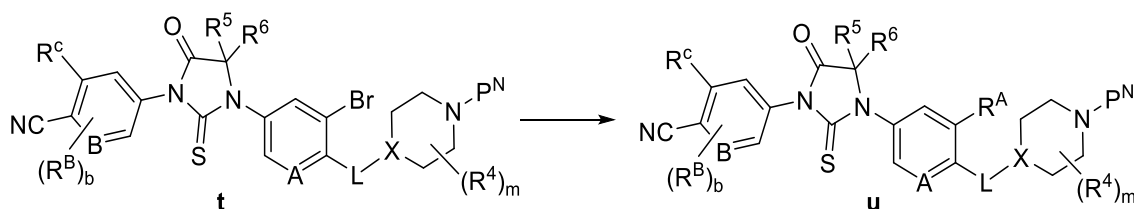
[0097] En los Esquemas 4, 5 y 6 se muestra la síntesis de intermediarios en donde R^A es C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido.



Esquema 4

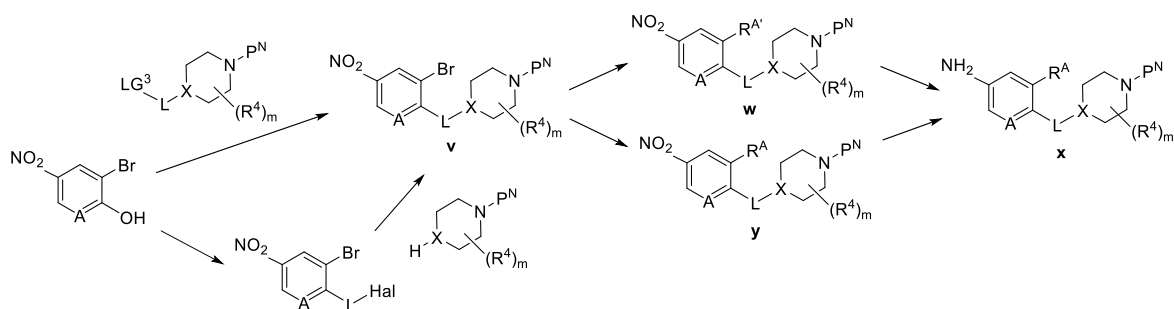
[0098] Los intermediarios **r**, en donde P^O es un grupo protector de fenol, por ejemplo, acetilo o bencilo, pueden tratarse con $R^A-Zn-Br$, en presencia de un catalizador y un ligando, por ejemplo, CPhosPdG3 y CPhos en un solvente, por ejemplo, tolueno, a menor temperatura, por ejemplo, de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 25 °C, para generar intermediarios **s**. La eliminación del grupo protector P^O (cuando P^O es acetilo, mediante el tratamiento con una base, tal como K_2CO_3 , en un solvente, tal como MeOH o EtOH; o, cuando P^O es bencilo, mediante el tratamiento con un agente reductor tal como H_2 , en presencia de un catalizador tal como Pd/C, en un solvente, tal como EtOH o MeOH, o mediante el tratamiento con un agente desalquilante, tal como BBR_3 , en un solvente, tal como DCM, a baja temperatura, por ejemplo, de alrededor de -70 °C), proporciona los intermediarios **V-OH**, en donde R^A es C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido, o C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido, los cuales pueden usarse en los esquemas anteriores. De manera alternativa, se forman intermediarios **s**, en donde A es CH o CR^A , primero mediante protección de hidroxilo de un fenol adecuadamente derivatizado con un agente alquilante, tal como

bromometilbenceno, en un solvente, tal como acetonitrilo, con una base, por ejemplo, K_2CO_3 , a temperatura elevada, tal como de alrededor de $80\text{ }^\circ\text{C}$, para proporcionar el intermediario **aw**, en donde A es CH o CR^A y P^O es un grupo protector de fenol, tal como bencilo. El tratamiento del intermediario **aw** con $R^A-B(OH)_2$, en presencia de un catalizador y una base, por ejemplo, $Pd(dppf)_2Cl_2$ y Cs_2CO_3 , en un solvente, tal como una mezcla de tolueno y agua, a temperatura elevada, tal como de alrededor de $100\text{ }^\circ\text{C}$, proporciona el intermediario **ax**. El grupo nitro en el intermediario **ax** puede reducirse selectivamente para proporcionar el intermediario **ay** mediante el uso de un agente reductor, tal como hierro, en presencia de ácido de Lewis, tal como cloruro de amonio, en un solvente, por ejemplo, una mezcla de EtOH y agua, a temperatura elevada, tal como de alrededor de $60\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción del intermediario **ay** con $CN-C(R^5)(R^6)OH$ en presencia de $MgSO_4$, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de $50\text{ }^\circ\text{C}$ y alrededor de $70\text{ }^\circ\text{C}$, proporciona los intermediarios **az**. La reacción del intermediario **az**, con un 4-isotiocianatobenzonitrilo (en donde B es CH o CR^B) o 5-isotiocianatopicolinonitrilo (en donde B es N) adecuadamente derivatizado, en un solvente, tal como DMF o DMA, seguido de tratamiento con un ácido, por ejemplo, HCl, en un solvente, tal como MeOH o EtOH, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de $70\text{ }^\circ\text{C}$ y alrededor de $80\text{ }^\circ\text{C}$, proporciona el intermediario **s**. La eliminación del grupo protector P^O , como se describió anteriormente, proporciona compuestos de la fórmula **V-OH**, en donde R^A es C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido o C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido.



Esquema 5

[0099] De manera alternativa, como se muestra en el Esquema 5, R^A puede incorporarse mediante la reacción del intermediario **t** con $R^A-Zn-Br$, en presencia de un catalizador y un ligando, por ejemplo, $CPhosPdG3$ y $CPhos$ en un solvente, por ejemplo, tolueno, a menor temperatura, por ejemplo, de entre alrededor de $0\text{ }^\circ\text{C}$ y alrededor de $25\text{ }^\circ\text{C}$, para generar intermediarios **u**, en donde R^A es C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido o C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido, los cuales pueden usarse de manera similar al intermediario **a** en los esquemas anteriores.

**Esquema 6**

[00100] Se pueden preparar intermediarios **x**, en donde L es $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alquilo})-$ y R^{A} es como se define más adelante, para el uso en los esquemas anteriores, como se muestra en el Esquema 6.

6. En una primera etapa, 2-bromo-4-nitrofenol o 3-bromo-5-nitropiridin-2-ol se hace reaccionar con el piperazinilo adecuadamente derivatizado y protegido por N (por ejemplo, en donde P^{N} es Boc y el grupo saliente LG^3 es Br, Cl, OTs u OMs), en presencia de una base en un solvente (por ejemplo, CsCO_3 o K_2CO_3 , en DMF, NMP o acetonitrilo), a temperatura elevada (por ejemplo, de entre alrededor de 40°C y alrededor de 70°C) para proporcionar el intermediario **v**. De manera alternativa, cuando LG^3 es $-\text{OH}$, 2-bromo-4-nitrofenol o 3-bromo-5-nitropiridin-2-ol se trata en condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, con PPh_3 y DIAD o DEAD, en un solvente tal como THF, a temperatura ambiente) para proporcionar el intermediario **v**. En aun otro enfoque, 2-bromo-4-nitrofenol o 3-bromo-5-nitropiridin-2-ol se hace reaccionar con Hal-L-Hal , en donde Hal es Br, en presencia de una base (tal como K_2CO_3 o CsCO_3), en un solvente (tal como acetonitrilo o DMF), a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 80°C y alrededor de 100°C , seguido de acoplamiento con el piperazinilo adecuadamente derivatizado y protegido, en presencia de una base, por ejemplo, DIEA o TEA, en un solvente, por ejemplo, DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 50°C y alrededor de 70°C , para proporcionar el intermediario **v**.

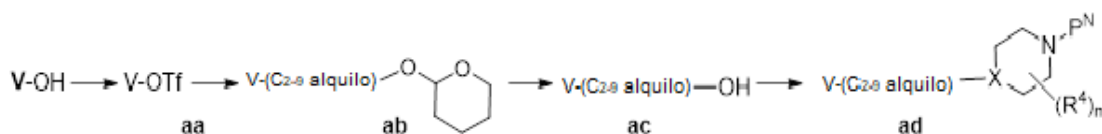
La introducción de R^{A} se logra mediante la reacción del intermediario **v** con un boronato $\text{R}^{\text{A}}[\text{B}(\text{OR}^+)_2]_2$, (en donde R^{A} es C_{2-6} alquenilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o C_{5-6} cicloalquenilo sustituido o no sustituido, y R^+ junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos forma un boronato cíclico, por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) y una base (tal como K_3PO_4) en un solvente (tal como una mezcla de 1,4-dioxano/agua), lo cual proporciona el intermediario **w**, en donde R^{A} es C_{2-6} alquenilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o C_{5-6} cicloalquenilo sustituido o no sustituido. La reducción del grupo nitro y el grupo R^{A} alquenilo o cicloalquenilo en el intermediario **w**, mediante el uso de un agente reductor, tal como H_2 , en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en un solvente, tal como MeOH o EtOH, a una temperatura de entre alrededor de 20°C y alrededor de 30°C , proporciona los intermediarios **x**, en donde R^{A} es C_{2-6} alquilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o

no sustituido o C₅₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, que puede usarse en los esquemas anteriores para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I), en donde L es –O(C₁₋₆ alquilo)- y R^A es C₂₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o C₅₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido. De manera alternativa, el intermediario **v** se trata con R^ABF₃·K⁺, en donde

5 R^A es C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, en presencia de un catalizador y un ligando (por ejemplo, cataCXium® A Palladacycle Gen. 3 y butildi-1-adamantilfosfina), en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un solvente, tal como una mezcla de tolueno/agua, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 90 °C y alrededor de 110 °C, para proporcionar el intermediario **y**, en donde R^A es C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido. Como antes,

10 la reducción del grupo nitro en el intermediario **y**, mediante el uso de un agente reductor, tal como H₂, en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en un solvente, tal como MeOH o EtOH, a una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 30 °C, proporciona los intermediarios **x**, en donde R^A es C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, que puede usarse en los esquemas anteriores para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I), en donde L es –O(C₁₋₆ alquilo)- y R^A es C₁₋₆

15 alquilo sustituido o no sustituido.



Esquema 7

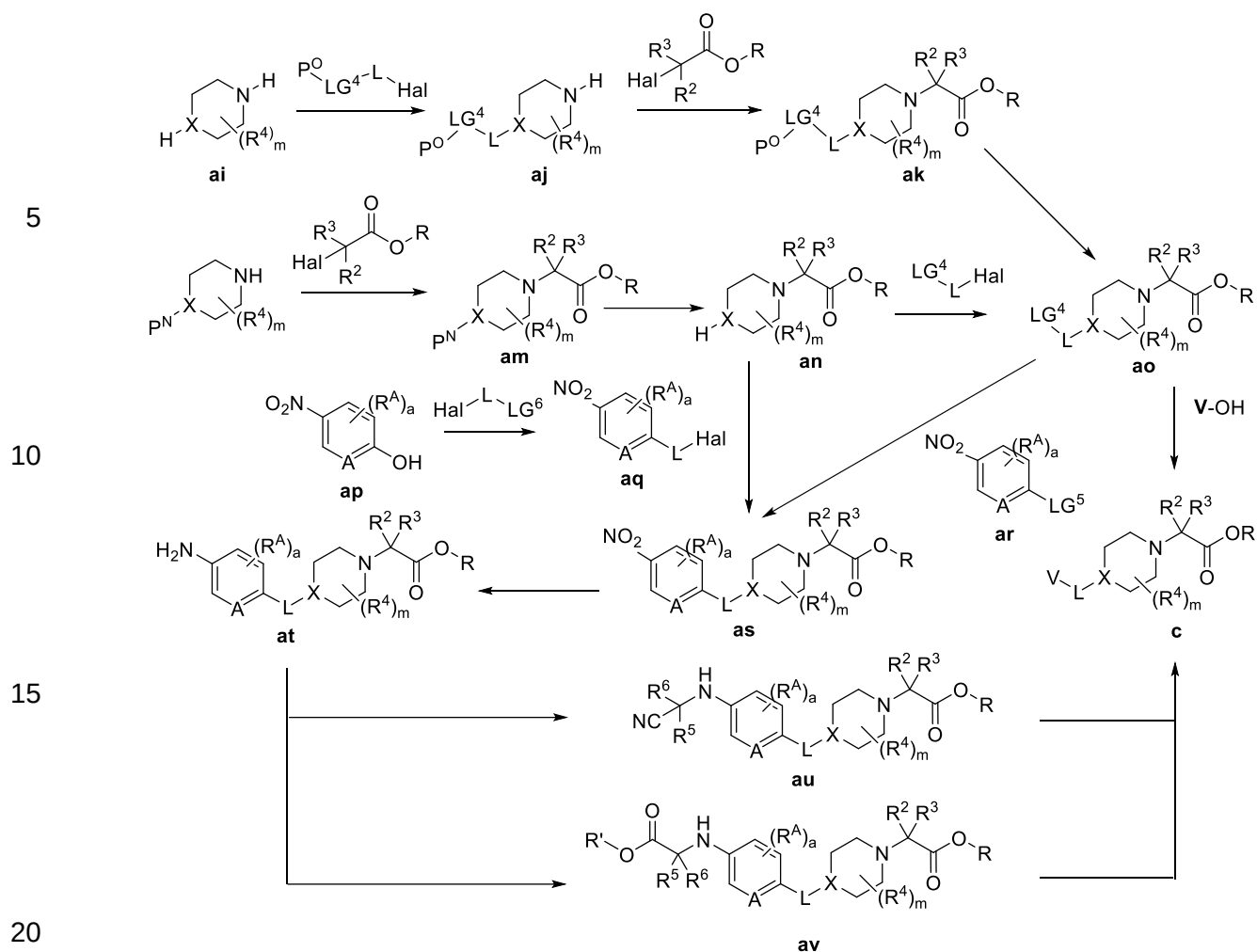
[00101] En el Esquema 7 se describe la síntesis de los intermediarios **ad**, con utilidad en la síntesis de compuestos de la Fórmula (I) en donde L es -(C₂₋₉ alquilo)-. El material de inicio **V-OH** se trata con Tf₂O, en presencia de una base, tal como DIEA o TEA, en un solvente, tal como DCM, para proporcionar el intermediario **aa**. El tratamiento del intermediario **aa** con THP-O-C₂₋₉ alquil-zinc(II), en presencia de un catalizador y un ligando, por ejemplo, CPhosPdG3 y CPhos en un

20 solvente, por ejemplo, tolueno, a menor temperatura, por ejemplo, de alrededor de 0 °C, proporciona el intermediario protegido por THP **ab**. Después de la eliminación de THP (mediante el tratamiento con un ácido, tal como TsOH, en un solvente, tal como mezclas de DCM/EtOH), el intermediario **ac** se oxida mediante el uso de un agente oxidante (por ejemplo, periodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodioxol-3(1H)-ona), en un solvente, tal como

25 DCM, a menor temperatura, por ejemplo, de alrededor de 0 °C), luego se acopla al piperazinilo adecuadamente derivatizado y protegido por N mediante aminación reductora, con un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente, por ejemplo, MeOH, para proporcionar el intermediario **ad**, que puede usarse como se describió en los Esquemas 1 y 2 al respecto del intermediario **a** para proporcionar compuestos de la Fórmula (I), en donde L es -(C₂₋₉

30 alquilo)-.

35



Esquema 8

[00102] También se pueden preparar intermediarios **c**, en donde L es -O(C₁₋₆ alquilo)- o -(C₁₋₉ alquilo)- como se muestra en el Esquema 8. En un enfoque, un intermediario adecuadamente derivatizado **ai** se hace reaccionar con un agente alquilante, tal como un LG⁴-L-Hal protegido por O (por ejemplo, en donde el grupo protector de O P⁰ es bencilo, LG⁴ es O y Hal es Br o Cl), en presencia de una base en un solvente (por ejemplo, CsCO₃ en DMF, o K₂CO₃ en acetonitrilo), a temperatura elevada (por ejemplo, de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 70 °C) para proporcionar el intermediario **aj**. La reacción del intermediario **aj** con Hal-C(R²)(R³)COOR (en donde R es C₁₋₄ alquilo, por ejemplo, metilo, etilo o t-butilo, y Hal es Cl o Br), en presencia de una base, tal como TEA, DBU o DIEA, en un solvente, tal como THF, NMP o DMF, opcionalmente a temperatura elevada (por ejemplo, a una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 80 °C), opcionalmente en presencia de NaI o KI, proporciona el intermediario **ak**. La eliminación del grupo protector de O P⁰ en el intermediario **ak**, en donde P⁰ es bencilo, que se logra mediante el uso de un agente reductor, tal como H₂, en presencia de un catalizador, tal como Pd/C y Pd(OH)₂, en un solvente, tal como MeOH o EtOH, a una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor

de 30 °C, a mayor presión, por ejemplo, a una presión de 15 psi, proporciona el intermediario **ao**.

[00103] De manera alternativa, la reacción de un piperacilo adecuadamente derivatizado y protegido por N con Hal-C(R₂)(R₃)COOR (en donde R es C1-4 alquilo, por ejemplo, metilo, etilo o t-butilo, PN es un grupo protector de N, tal como Boc, y Hal es Br o Cl), en presencia de una base, tal como TEA, DBU o DIEA, en un solvente, tal como THF, NMP o DMF, opcionalmente a temperatura elevada (por ejemplo, una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 80 °C), opcionalmente en presencia de NaI o KI, proporciona el intermediario am. La desprotección del intermediario am (cuando PN es Boc, mediante el tratamiento con un ácido en un solvente, por ejemplo, TFA en DCM, o HCl en dioxano/DCM, MeOH o EtOAc), seguido de la reacción con LG4-L-Hal (en donde LG4 es Br, Cl u OH, y Hal es Br o Cl) en presencia de una base, por ejemplo, DIEA, TEA o NMM, en un solvente, por ejemplo, DMF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 70 °C, proporciona el intermediario ao.

[00104] El intermediario ao se hace reaccionar con el derivado de fenol V-OH, en donde, cuando LG4 es -OH, la reacción se realiza en condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un solvente tal como THF, a temperatura ambiente) para proporcionar el intermediario c. Cuando el grupo saliente LG4 en el intermediario ao es Br, Cl, OTs u OM (preparado a partir del alcohol correspondiente), la reacción con V-OH se realiza en presencia de una base, en un solvente (por ejemplo, CsCO₃ en DMF, o K₂CO₃ en acetonitrilo), a temperatura elevada (por ejemplo, de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 70 °C) para proporcionar el intermediario c.

[00105] El intermediario ao, en donde LG4 es Br, Cl o OH, también puede tratarse con un 4-nitrofenol (en donde LG5 es OH, y A es CH o CRA) o 5-nitropiridin-2-ol (en donde LG5 es OH, y A es N) adecuadamente derivatizado (intermediario ar), en presencia de una base (por ejemplo, NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃), en un solvente (por ejemplo, acetonitrilo, DMF o NMP), a temperatura elevada (por ejemplo, de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 90 °C), para proporcionar el intermediario **as**. De manera alternativa, el intermediario **ao**, en donde LG⁴ es OH, se hace reaccionar con el intermediario **ar** en donde LG⁵ es OH, en condiciones de Mitsunobu (mediante la reacción en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un solvente, tal como THF, a temperatura ambiente) para proporcionar el intermediario **as**. En un tercer enfoque, el intermediario **ao** en donde LG⁴ es OH se hace reaccionar con una 2-halo-5-nitropiridina (en donde LG⁵ es F o Cl, y A es N) o 1-halo-4-nitrobenzoceno (en donde LG⁵ es F o Cl y A es CH o CR^A) adecuadamente derivatizado, en presencia de una base, tal como NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃, en un solvente, tal como acetonitrilo, DMF, THF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 70 °C, para proporcionar el intermediario as.

[00106] En aun otro enfoque, un 4-nitrofenol (en donde A es CH o CRA) o 5-nitropiridin-2-ol (en donde A es N) (intermediario ap) adecuadamente derivatizado puede hacerse reaccionar con

LG6-L-Hal (en donde LG6 es Br o Cl, y Hal es Cl o Br), en presencia de una base (por ejemplo, NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃), en un solvente (por ejemplo, acetonitrilo, DMF o NMP), a temperatura elevada (por ejemplo, de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 90 °C), para proporcionar el intermediario aq. El intermediario ap también puede hacerse reaccionar con LG6-L-Hal, en donde
 5 LG6 es OH, en condiciones de Mitsunobu (mediante el uso de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un solvente, tal como THF, a temperatura ambiente) para proporcionar el intermediario aq. Luego se puede usar el intermediario aq para alquilar el intermediario an, en presencia de una base, tal como NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃, en un solvente, tal como acetonitrilo, DMF, THF o NMP, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 70 °C, para proporcionar el
 10 intermediario as.

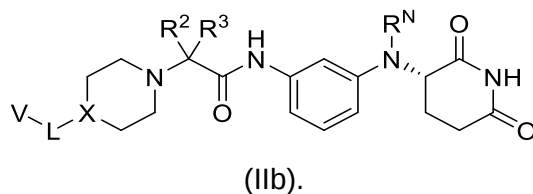
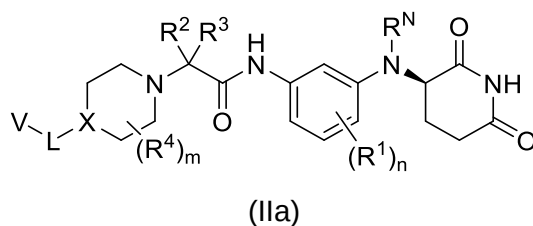
[00107] La reducción del grupo nitro en el intermediario as con un agente reductor, en un solvente (por ejemplo, H₂ en MeOH o EtOH, en presencia de un catalizador, por ejemplo, Pd/C, a mayor presión, por ejemplo, de 50 psi; o Fe y NH₄Cl, en EtOH y H₂O) a temperatura elevada, por ejemplo, de alrededor de 80 °C, proporciona el intermediario at. La reacción del intermediario at
 15 con R'OOC-C(R₅)(R₆)Hal (en donde Hal es Br o Cl y R' es C₁₋₃ alquilo) en presencia de una base (por ejemplo, NaHCO₃, DIEA o TEA) a temperatura elevada (por ejemplo, de entre alrededor de 90 °C y alrededor de 130 °C) proporciona el intermediario av. La reacción del intermediario av con 4-isotiocianatobenzonitrilo (en donde B es CH o CRB) o 5-isotiocianatopicolinonitrilo (en donde B es N) adecuadamente derivatizado, en presencia de una base, tal como TEA, en un solvente, tal como
 20 EtOAc, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 60 °C y alrededor de 90 °C, proporciona nuevamente los intermediarios c en donde L es -O(C₁₋₆ alquilo)-, los cuales pueden usarse como se describió anteriormente.

[00108] De manera alternativa, la reacción del intermediario at con CN-C(R₅)(R₆)OH en presencia de MgSO₄, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 50 °C y alrededor
 25 de 70 °C, proporciona el intermediario au. La reacción del intermediario au, con un 4-isotiocianatobenzonitrilo (en donde B es CH o CRB) o 5-isotiocianatopicolinonitrilo (en donde B es N) adecuadamente derivatizado, en un solvente, tal como DMF o DMA, seguido de tratamiento con un ácido, por ejemplo, HCl, en un solvente, tal como MeOH o EtOH, a temperatura elevada, por ejemplo, de entre alrededor de 70 °C y alrededor de 80 °C, proporciona nuevamente el
 30 intermediario c en donde L es -O(C₁₋₆ alquilo)-.

[00109] También se puede usar el intermediario as (cuando RA es Br) para obtener el intermediario as en donde RA es C₂₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o C₅₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, mediante la reacción del intermediario as (cuando RA es Br) con un boronato RA'[B(OR⁺)₂]₂, (en donde RA' es C₂₋₆ alquenilo sustituido o
 35 no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o C₅₋₆ cicloalquenilo sustituido o no sustituido, y R⁺ junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos forma un boronato cíclico, por

ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(dppf)C12) y una base (tal como K3PO4) en un solvente (tal como una mezcla de 1,4-dioxano/agua), lo cual proporciona el intermediario as, en donde RA es C2-6 alquenilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o C5-6 cicloalquenilo sustituido o no sustituido. La reducción del grupo nitro y el grupo RA' alquenilo o cicloalquenilo en el intermediario as, mediante el uso de un agente reductor, tal como H2, en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en un solvente, tal como MeOH o EtOH, a una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 30 °C, proporciona los intermediarios at, en donde RA es C2-6 alquilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o C5-6 cicloalquilo sustituido o no sustituido, que puede usarse en los esquemas anteriores para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I), en donde L es -O(C₁₋₆ alquilo)-.

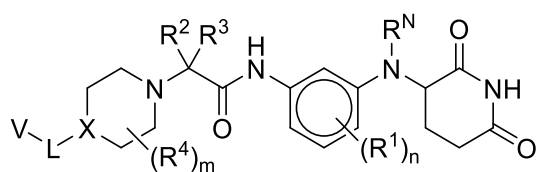
[00110] En algunas formas de realización, la separación quiral (mediante métodos estándar y como se describe en la presente) de los enantiómeros de los compuestos de la Fórmula (I) proporciona los compuestos de la Fórmula (IIa) y la Fórmula (IIb).



[00111] De manera alternativa, la separación quiral mediante métodos estándar de los intermediarios h o i, según el uso descrito en los esquemas anteriores, proporciona compuestos de la Fórmula (IIa) o (IIb).

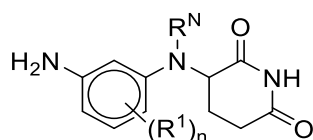
[00112] El término "protegido", con respecto a grupos hidroxilo y amina, se refiere a formas de esas funcionalidades que están protegidas de una reacción indeseable con un grupo protector conocido por las personas del oficio de nivel medio, tales como las establecidas en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., (5.a edición, 2014), las cuales pueden agregarse o eliminarse mediante los procedimientos allí descritos.

[00113] En un aspecto, se proporcionan en la presente métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (I):



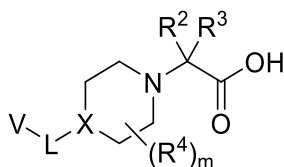
(I)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (h)



(h),

con un compuesto de la Fórmula (d)



(d),

en presencia de un agente de acoplamiento, y una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I); en donde

R^N es H;

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

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

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

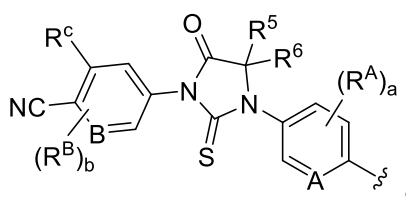
X es N;

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

n es 0-4;

m es 0-8;

V es



5 en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

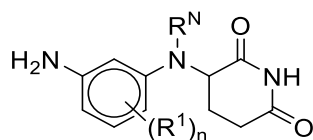
15 a es 0-3; y

b es 0-2.

[00114] En una forma de realización, el agente de acoplamiento es HATU, HBTU, EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBT. En una forma de realización, el agente de acoplamiento es HATU. En otra forma de realización, la base es DIEA, NMM o TEA. En una forma de realización, la base es DIEA. En otra forma de realización, el solvente es DCM, DMF, NMP o mezclas de estos. En una forma de realización, el solvente es DMF.

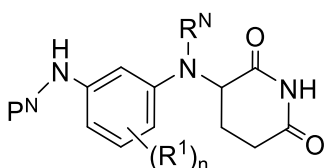
20 [00115] En las siguientes formas de realización, las variables R^N, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^A, R^B, R^C, L, V, A, B, n, m, p, a y b son como se definen en la presente, a menos que se especifique lo contrario.

25 [00116] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (h)



(h),

en donde los métodos comprenden desproteger un compuesto de la Fórmula (g)



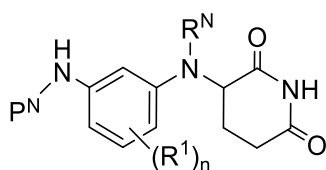
35

(g)

en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (h), en donde P^N es un grupo protector de amina.

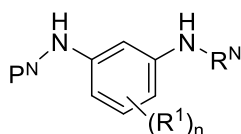
[00117] En algunas formas de realización, P^N es un grupo Boc. En algunas de tales formas de realización, la desprotección se realiza mediante el tratamiento con un ácido, en un solvente. En algunas formas de realización, el ácido es TFA y el solvente es DCM. En otras formas de realización, el ácido es HCl y el solvente es dioxano o EtOAc.

[00118] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (g)



(g)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (f)

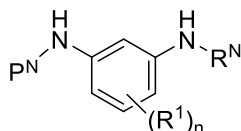


(f)

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

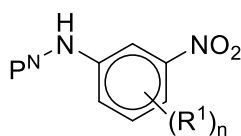
[00119] En algunas de tales formas de realización, la base NaHCO_3 , CsCO_3 o K_2CO_3 y el solvente es DMF o NMP. En una forma de realización, la base es NaHCO_3 , y el solvente es DMF. En algunas de tales formas de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 50°C y alrededor de 80°C . En otras formas de realización, la base es DIEA. En algunas de tales formas de realización, el solvente es DMF o NMP. En algunas de tales formas de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de alrededor de 150°C .

[00120] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (f)



(f)

en donde los métodos comprenden la reducción del grupo nitro en un compuesto de la Fórmula (e)

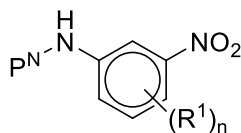


(e)

mediante el uso de un agente reductor, opcionalmente en presencia de un catalizador, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (f).

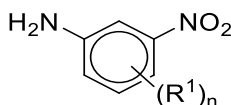
[00121] En algunas de tales formas de realización, el agente reductor es H₂, y el catalizador es Pd/C. En algunas de tales formas de realización, el solvente es EtOH o MeOH. En otras formas de realización, el agente reductor es Fe y NH₄Cl. En algunas de tales formas de realización, el solvente es EtOH y H₂O.

[00122] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (e)



(e)

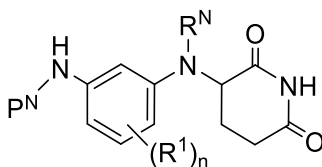
en donde los métodos comprenden proteger una nitroanilina de la fórmula



con un grupo protector de amina P^N, mediante la reacción con un agente protector en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (e).

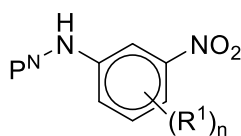
[00123] En algunas de tales formas de realización, el grupo protector de amina P^N es Boc y el agente protector es Boc₂O. En algunas formas de realización, la base es TEA, DIEA o DBU. En algunas formas de realización, la base es TEA. En algunas de tales formas de realización, el solvente es THF, NMP o DMF. En algunas formas de realización, el solvente es THF.

[00124] En algunas otras formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (g)



(g)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (e)

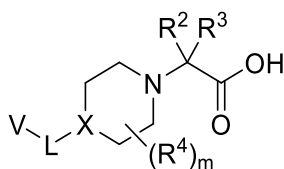


(e)

con 3-bromopiperidina-2,6-diona, en presencia de Zn, TMSCl y FeCl₂*4H₂O, en un solvente, a temperatura elevada, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (g).

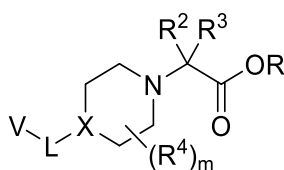
[00125] En algunas formas de realización, el solvente es NMP. En algunas formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 80 °C y alrededor de 100 °C.

[00126] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (d)



(d)

en donde los métodos comprenden desproteger un compuesto de la Fórmula (c)

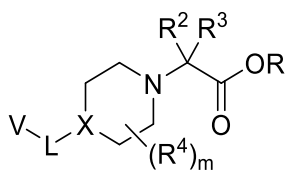


(c)

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

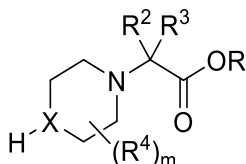
[00127] En algunas formas de realización, en donde R es metilo o etilo, la desprotección se realiza mediante el tratamiento con una base, en un solvente. En algunas formas de realización, la base es LiOH o NaOH. En otras formas de realización, el solvente es mezclas de THF/H₂O o mezclas de dioxano/H₂O. En otras formas de realización, en donde R es t-butilo, la desprotección se realiza mediante el tratamiento con un ácido en un solvente. En algunas de tales formas de realización, el ácido es HCl y el solvente es mezclas de dioxano/DCM. En otras formas de realización, el ácido es TFA y el solvente es DCM.

[00128] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (c)



(c)

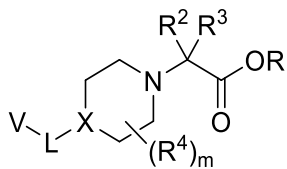
en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto



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

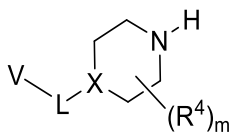
[00129] En algunas formas de realización, la base es DIEA, TEA o DBU. En algunas formas de realización, la base es DIEA. En otras formas de realización, el solvente es DMF o NMP. En algunas de tales formas de realización, el solvente es DMF. En algunas formas de realización, la puesta en contacto es a temperatura ambiente. En algunas formas de realización, Hal es Cl o Br.

[00130] En algunas otras formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (c)



(c)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (b)

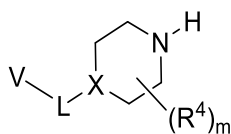


(b)

con Br-C(R²)(R³)COOR, en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (c).

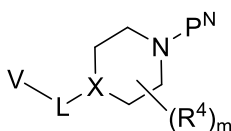
[00131] En algunas formas de realización, la base es TEA, DBU o DIEA. En algunas formas de realización, la base es TEA. En otras formas de realización, el solvente es THF, NMP o DMF. En algunas de tales formas de realización, el solvente es THF. En algunas formas de realización, la puesta en contacto es a temperatura elevada, por ejemplo, una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 80 °C. En algunas formas de realización, la puesta en contacto es en presencia de NaI o KI.

[00132] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (b)



(b)

en donde los métodos comprenden desproteger un compuesto de la Fórmula (a)

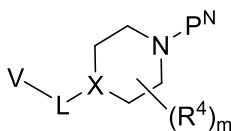


(a)

en donde P_N es un grupo protector de amina, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (b).

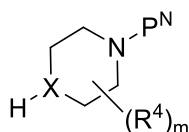
[00133] En algunas formas de realización, el P_N es Boc. En algunas de tales formas de realización, la desprotección se realiza mediante el tratamiento con un ácido en un solvente. En algunas formas de realización, el ácido es HCl y el solvente es dioxano o EtOAc. En otras formas de realización, el ácido es TFA y el solvente es DCM.

[00134] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (a)



(a)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto



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

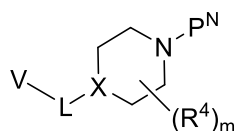
[00135] En algunas formas de realización, la base es CsCO₃ o K₂CO₃. En algunas formas de realización, la base es CsCO₃. En otras formas de realización, el solvente es DMF o NMP. En algunas de tales formas de realización, el solvente es DMF. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, una temperatura de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 70 °C. En una forma de realización, Hal es Cl o Br.

[00136] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación

de un compuesto V-L-Hal, en donde L es -O(C1-6 alquilo)-, en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto V-OH con LG2-L-Hal, en donde LG2 es un grupo saliente seleccionado de Br, Cl y OH, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto V-L-Hal.

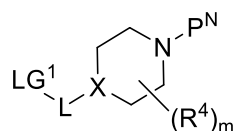
[00137] En algunas formas de realización, en donde LG2 es Br o Cl, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un solvente. En algunas formas de realización, la base es CsCO₃ o K₂CO₃. En algunas de tales formas de realización, la base es CsCO₃. En otras formas de realización, el solvente es DMF o NMP. En algunas de tales formas de realización, el solvente es DMF. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada, por ejemplo, una temperatura de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 70 °C. En otras formas de realización, LG2 es OH, y la puesta en contacto se realiza en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un solvente. En algunas de tales formas de realización, el solvente es THF. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura ambiente.

[00138] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (a)



(a)

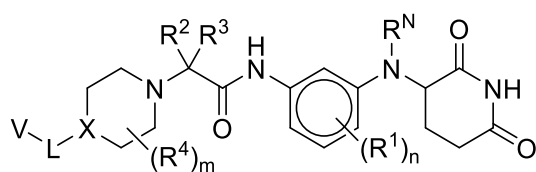
en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto



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

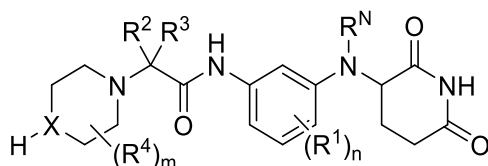
[00139] En algunas formas de realización, LG¹ es Br, Cl, OTs u OMs, y la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un solvente. En algunas de tales formas de realización, la base es CsCO₃ y el solvente es DMF. En otras formas de realización, la base es K₂CO₃ y el solvente es acetonitrilo. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas de tales formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 70 °C. En algunas formas de realización, en donde LG¹ es -OH, y la puesta en contacto se realiza en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un solvente. En algunas de tales formas de realización, el solvente es THF. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura ambiente.

[00140] También se proporcionan métodos para preparar compuestos de la Fórmula (I)



(I)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (k)



(k),

con V-L-Hal, en donde Hal es Br, Cl, OMs u OTs, en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I); en donde

R^N es H;

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

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

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

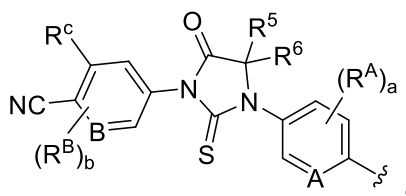
X es N;

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

n es 0-4;

m es 0-8;

V es



en donde

A es N, CH o CR^A ;

B es N, CH o CR^B ;

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

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

R^C es halógeno o CF_3 ;

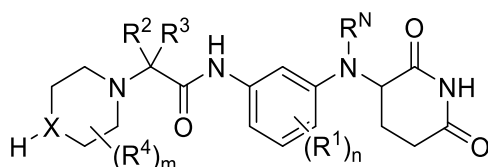
R^5 y R^6 son C_{1-3} alquilo, o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos,

a es 0-3; y

b es 0-2.

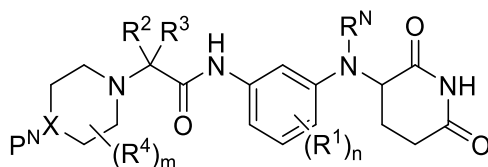
[00141] En una forma de realización, la base es DIEA, TEA o NMM. En una forma de realización, la base es DIEA. En otra forma de realización, el solvente es DMF o NMP. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En una forma de realización tal, la temperatura es de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 70 °C. En una forma de realización, Hal es Br o Cl.

[00142] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (k)



(k),

en donde los métodos comprenden desproteger un compuesto de la Fórmula (j)

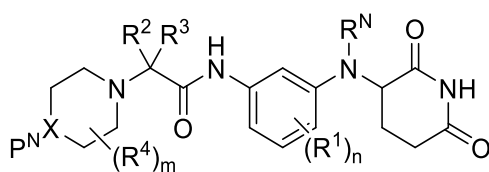


(j)

en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (k), en donde P^N es un grupo protector de amina.

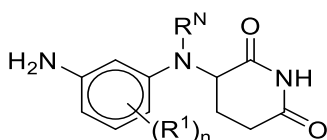
[00143] En algunas formas de realización, P^N es un grupo Boc. En algunas formas de realización, la desprotección se realiza mediante el tratamiento con un ácido, en un solvente. En algunas de tales formas de realización, el ácido es TFA y el solvente es DCM. En otras formas de realización, el ácido es HCl y el solvente es dioxano/DCM o EtOAc.

[00144] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (j)



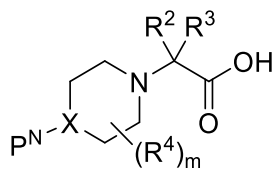
(j)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (h)



(h),

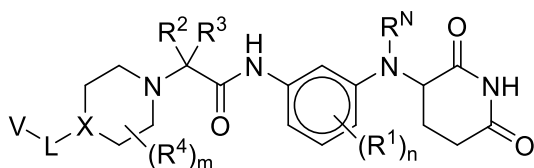
con un compuesto



en presencia de un agente de acoplamiento, y una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (j).

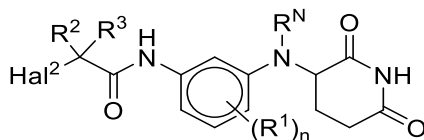
[00145] En una forma de realización, el agente de acoplamiento es HATU, HBTU, EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBT. En una forma de realización, el agente de acoplamiento es HATU. En otra forma de realización, la base es DIEA, NMM o TEA. En una forma de realización, la base es DIEA. En otra forma de realización, el solvente es DCM, DMF, NMP o mezclas de estos. En una forma de realización, el solvente es DMF.

[00146] También se proporcionan métodos para preparar compuestos de la Fórmula (l)



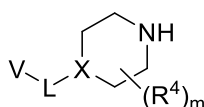
(l)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (i)



(i),

con un compuesto de la fórmula (b)



(b),

en donde Hal^2 es Br o Cl, en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I); en donde

R^N es H;

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

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

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

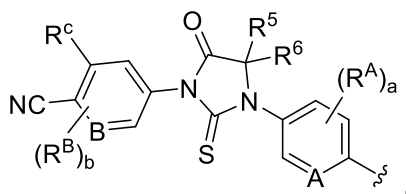
X es N;

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

n es 0-4;

m es 0-8;

V es



en donde

A es N, CH o CR^A ;

B es N, CH o CR^B ;

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

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

R^C es halógeno o CF_3 ;

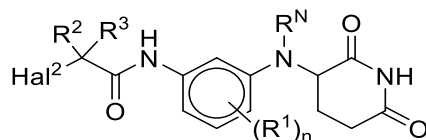
R^5 y R^6 son C_{1-3} alquilo, o R^5 y R^6 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

a es 0-3; y

b es 0-2.

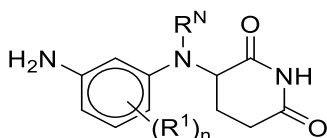
[00147] En una forma de realización, la base es DIEA, TEA o NMM. En una forma de realización, la base es DIEA. En otra forma de realización, el solvente es DMF o NMP. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En una forma de realización tal, la temperatura es de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 60 °C. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza en presencia de NaI o KI.

[00148] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (i)



(i),

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (h)

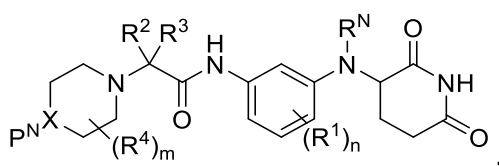


(h),

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

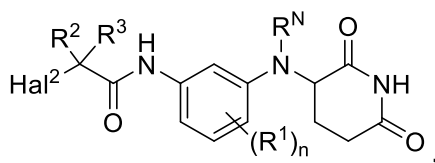
[00149] En algunas formas de realización, en donde Y es OH, en donde la puesta en contacto se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, y una base, en un solvente. En una forma de realización, el agente de acoplamiento es HATU, HBTU, EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt. En una forma de realización, el agente de acoplamiento es HATU. En algunas formas de realización, la base es DIEA, TEA o NMM. En una forma de realización, la base es DIEA. En una forma de realización, el solvente es DCM, DMF, NMP o mezclas de estos. En una forma de realización, el solvente es DMF. En otras formas de realización, en donde Y es Cl, en donde la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un solvente. En algunas de tales formas de realización, la base es TEA o DIEA. En otras formas de realización, el solvente es DMF o NMP. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 25 °C.

[00150] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (j)



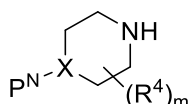
(j)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (i)



(i),

con el compuesto

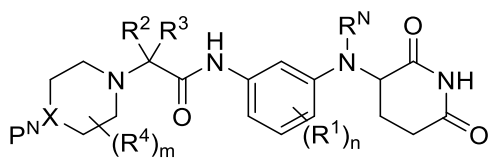


en donde P^N es un grupo protector de amina,

en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (j). En una forma de realización, P^N es el grupo Boc.

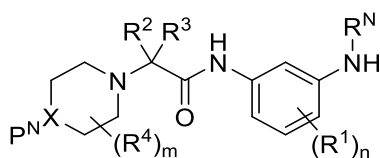
[00151] En una forma de realización, la base es DIEA, NMM o TEA. En una forma de realización, la base es DIEA. En otra forma de realización, el solvente es DMF, NMP o una mezcla de estos. En una forma de realización tal, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 80 °C. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza en presencia de NaI o KI.

[00152] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (j).



(j)

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



(ah)

en donde P^N es un grupo protector de amina,

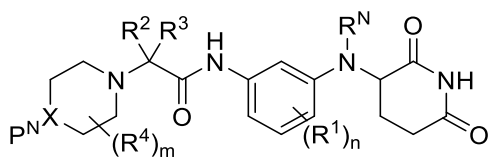
con 3-bromopiperidina-2,6-diona en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (j). En una forma de realización, P^N es el grupo Boc.

[00153] En una forma de realización, la base es NaHCO₃, CsCO₃ o K₂CO₃. En otra forma de

realización, el solvente es DMF, NMP o una mezcla de estos. En una forma de realización tal, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 80 °C. En una forma de realización, la base es NaHCO₃, CsCO₃ o K₂CO₃, el solvente es DMF o NMP, y la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 80 °C.

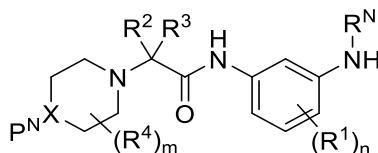
[00154] En una forma de realización, la base es DIEA. En otra forma de realización, el solvente es DMF, NMP o una mezcla de estos. En una forma de realización tal, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de alrededor de 150 °C. En una forma de realización, la base es DIEA, el solvente es DMF o NMP, y la puesta en contacto se realiza a una temperatura de alrededor de 150 °C.

[00155] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (j).



(j)

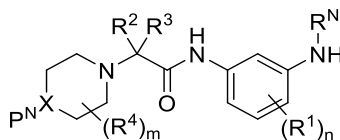
en donde el método comprende poner en contacto el compuesto (ah)



(ah)

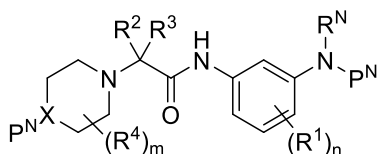
con 3-bromopiperidina-2,6-diona en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (j).

[00156] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (ah).



(ah)

en donde el método comprende desproteger el compuesto (ag)

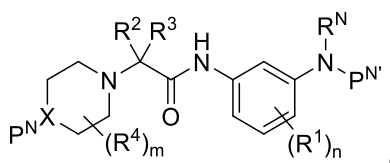


(ag)

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

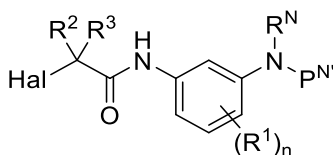
[00157] En una forma de realización, el agente reductor es H₂. En una forma de realización, PN' es Cbz, y la desprotección se realiza en presencia de un catalizador Pd/C, Pt/C o Pd(OH)₂, en un solvente. En una forma de realización, el solvente es MeOH o EtOAc.

[00158] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (ag).



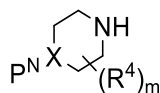
(ag)

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



(af)

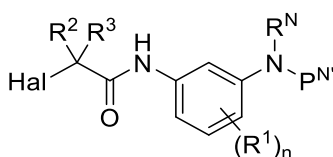
con una piperazina protegida por N,



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

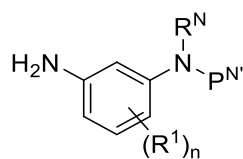
[00159] En una forma de realización, P^N es el grupo Boc. En una forma de realización, la base es DIEA o TEA. En otra forma de realización, el solvente es DMF o NMP. En una forma de realización tal, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 60 °C y alrededor de 90 °C. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza en presencia de NaI o KI.

[00160] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (af),



(af)

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



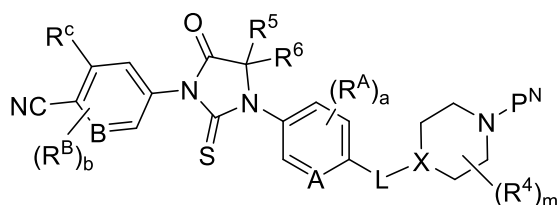
(ae)

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

[00161] En algunas formas de realización, en donde Y es OH, en donde la puesta en contacto se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, y una base, en un solvente. En una forma de realización, el agente de acoplamiento es HATU, HBTU, EDC o DCC, opcionalmente en combinación con HOBt. En algunas formas de realización, la base es DIEA, TEA o NMM. En una forma de realización, el solvente es DCM, DMF, NMP o una mezcla de estos.

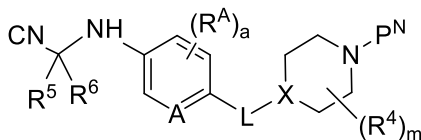
[00162] En otras formas de realización, en donde Y es Cl, en donde la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un solvente. En algunas de tales formas de realización, la base es TEA o DIEA. En otras formas de realización, el solvente es DMF o NMP. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 25 °C.

[00163] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (a)



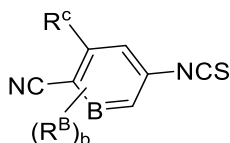
(a),

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (q)



(q),

con un compuesto

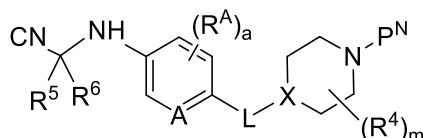


en un primer solvente, seguido del tratamiento con un ácido, en un segundo solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (a), en donde L es $-\text{O}(\text{C}_{1-6})$

alquilo)-.

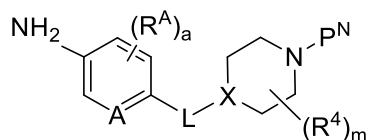
[00164] En algunas formas de realización, el primer solvente es DMF o DMA. En algunas formas de realización, el ácido es HCl. En algunas de tales formas de realización, el segundo solvente es MeOH o EtOH. En algunas formas de realización, la puesta en contacto con el ácido se realiza a temperatura elevada. En algunas de tales formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 70 °C y alrededor de 80 °C.

[00165] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (q)



(q),

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (o)

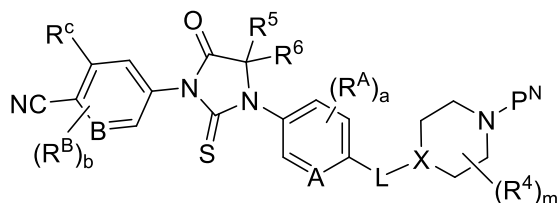


(o),

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

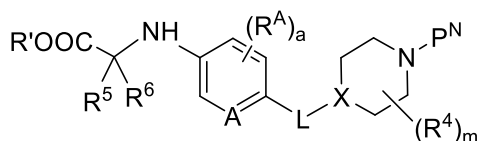
[00166] En algunas formas de realización, el agente de secado es MgSO₄. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas de tales formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 70 °C.

[00167] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (a)



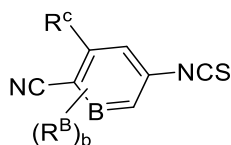
(a),

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (p)



(p),

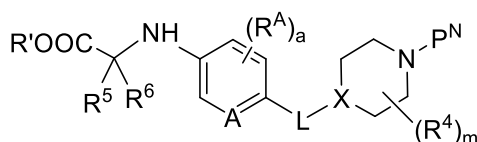
con un compuesto



en donde R' es C₁₋₃ alquilo, en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (a), en donde L es -O(C₁₋₆ alquilo)-.

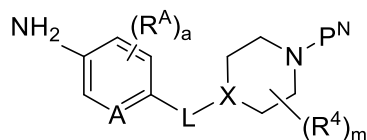
[00168] En algunas formas de realización, la base es TEA. En otras formas de realización, el solvente es EtOAc. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas de tales formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 70 °C y alrededor de 90 °C.

[00169] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (p)



(p),

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (o)

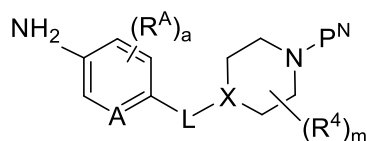


(o),

con R'OOC-C(R⁵)(R⁶)Hal, en donde Hal es Br o Cl, en presencia de una base, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (p).

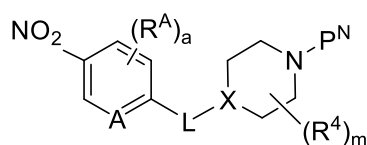
[00170] En algunas formas de realización, Hal es Br. En algunas formas de realización, la base es DIEA o TEA. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas de tales formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 110 °C y alrededor de 130 °C.

[00171] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (o)



(o),

en donde los métodos comprenden reducir un compuesto de la Fórmula (n)

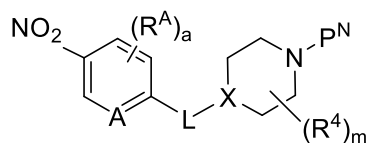


(n),

con un agente reductor, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (o).

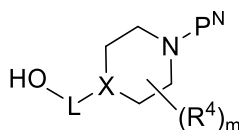
[00172] En algunas formas de realización, el agente reductor es H₂. En algunas de tales formas de realización, la puesta en contacto se realiza en presencia de un catalizador. En algunas formas de realización, el catalizador es Pd/C. En algunas de tales formas de realización, el solvente es EtOH. En otras formas de realización, el agente reductor es Fe y NH₄Cl. En algunas de tales formas de realización, el solvente es EtOH y H₂O. En algunas de tales formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas formas de realización, la temperatura es de alrededor de 80 °C.

[00173] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (n)



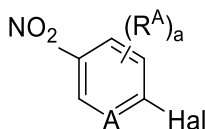
(n),

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (m)



(m),

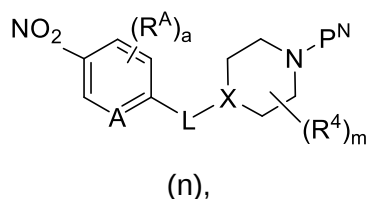
con un compuesto



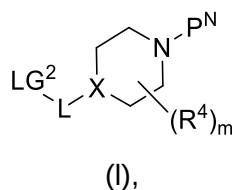
en donde A es N, en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (n), en donde A es N.

[00174] En algunas formas de realización, la base es CsCO₃ o K₂CO₃. En algunas formas de realización, la base es K₂CO₃. En algunas formas de realización, el solvente es acetonitrilo, DMF, THF o NMP. En algunas formas de realización, el solvente es acetonitrilo. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas de tales formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 70 °C.

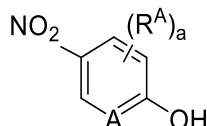
[00175] En algunas otras formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (n)



en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (I)



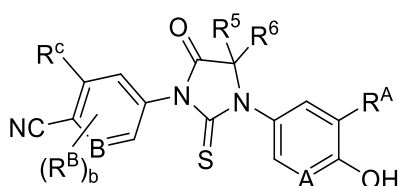
con un compuesto



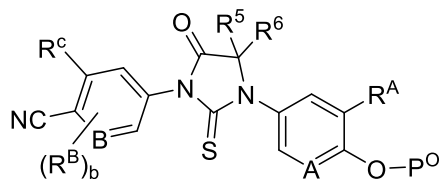
en donde LG² es Br, Cl u OH, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (n), en donde A es N.

[00176] En algunas formas de realización, LG² es Br o Cl, y la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un solvente. En algunas formas de realización, la base es CsCO₃ o K₂CO₃. En algunas formas de realización, la base es CsCO₃. En algunas formas de realización, el solvente es acetonitrilo, DMF o NMP. En algunas formas de realización, el solvente es acetonitrilo. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 80 °C. En algunas formas de realización, Hal es Br, la base es CsCO₃, el solvente es DMF y la temperatura es de alrededor de 70 °C. En otras formas de realización, Hal es Cl, la base es K₂CO₃, el solvente es acetonitrilo y la temperatura es de alrededor de 60 °C. En algunas formas de realización, LG² es OH y la puesta en contacto se realiza en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un solvente. En algunas formas de realización, el solvente es THF. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura ambiente.

[00177] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula V-OH



en donde los métodos comprenden desproteger un compuesto de la Fórmula (s)

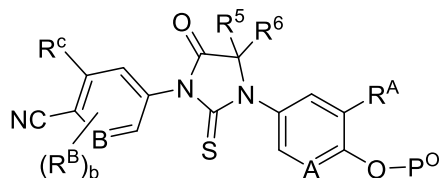


(s)

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

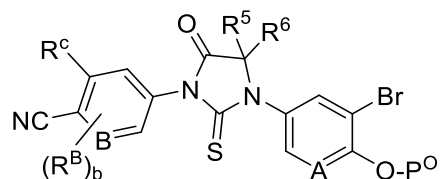
[00178] En algunas formas de realización, P^O es acetilo, y la desprotección se realiza mediante el tratamiento con una base, en un solvente. En algunas de tales formas de realización, la base es tal como K_2CO_3 . En algunas formas de realización, el solvente es MeOH o EtOH. En otras formas de realización, P^O es bencilo, y la desprotección se realiza mediante el tratamiento con un agente reductor en un solvente. En algunas formas de realización, el agente reductor es H_2 , y la puesta en contacto se realiza en presencia de un catalizador. En una forma de realización, el catalizador es Pd/C. En algunas formas de realización, el solvente es EtOH o MeOH.

[00179] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (s)



(s)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (r)



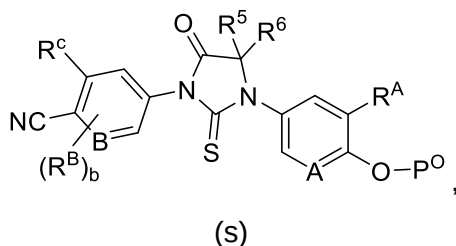
(r)

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

[00180] En algunas formas de realización, el catalizador y el ligando son CPhosPdG3 y CPhos. En algunas formas de realización, el solvente es tolueno. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a menor temperatura. En algunas de tales formas de realización, la

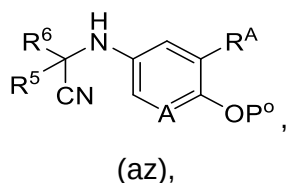
temperatura es de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 25 °C.

[00181] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (s)

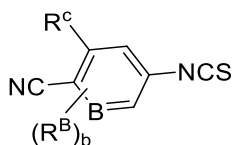


en donde A es CH o CR^A y P^O es un grupo protector de fenol.

10 en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (az)



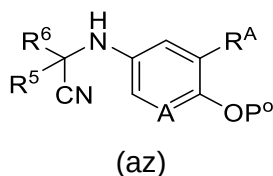
15 con el compuesto



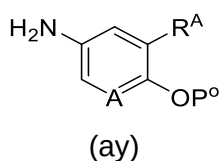
20 en donde B es CH, CR^B o N, en un solvente, seguido del tratamiento con un ácido en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (s).

[00182] En una forma de realización, P^O es un grupo bencilo. En una forma de realización, el solvente es DMF o DMA. En una forma de realización, el ácido es HCl. En una forma de realización, el ácido está en un solvente, tal como MeOH o EtOH. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 70 °C y alrededor de 80 °C.

25 [00183] En una forma de realización, se proporciona en la presente un método para preparar el compuesto (az).



30 en donde el método comprende poner en contacto el compuesto (ay)

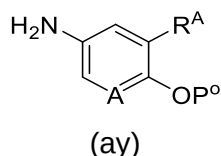


35 con CN-C(R⁵)(R⁶)OH en presencia de MgSO₄, en condiciones adecuadas para proporcionar

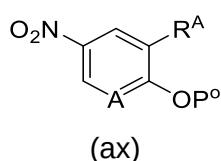
un compuesto de la Fórmula (az).

[00184] En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 70 °C.

[00185] En una forma de realización, se proporciona en la presente un método para preparar el compuesto (ay).



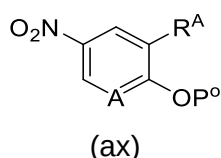
en donde el método comprende poner en contacto el compuesto (ax)



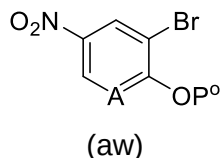
con un agente reductor en presencia de un ácido de Lewis en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (ay).

[00186] En una forma de realización, el agente reductor es hierro. En una forma de realización, el ácido de Lewis es cloruro de amonio. En una forma de realización, el solvente es una mezcla de EtOH y agua. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de alrededor de 60 °C.

[00187] En una forma de realización, se proporciona en la presente un método para preparar el compuesto (ax).



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

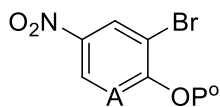


con $R^A-B(OH)_2$, en presencia de un catalizador y una base en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (ax).

[00188] En una forma de realización, el catalizador es $Pd(dppf)_2Cl_2$. En una forma de realización, la base es Cs_2CO_3 . En una forma de realización, el solvente es una mezcla de tolueno y agua. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de alrededor de 100 °C.

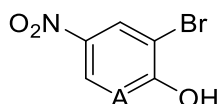
[00189] En una forma de realización, se proporciona en la presente un método para preparar

el compuesto (aw).



(aw)

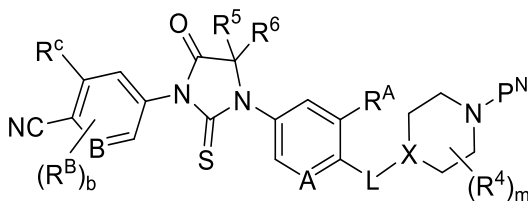
en donde el método comprende poner en contacto el compuesto



con un agente alquilante en un solvente con una base, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (aw).

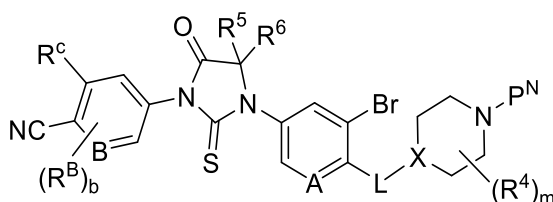
[00190] En una forma de realización, el agente alquilante es bromometilbenceno. En una forma de realización, el solvente es acetonitrilo. En una forma de realización, la base es K₂CO₃. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de alrededor de 80 °C.

[00191] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (u)



(u)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (t)



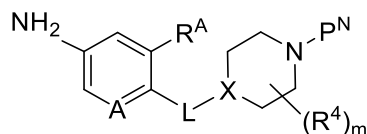
(t)

con R^A-Zn-Br, en donde R^A es C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido o C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido en presencia de un catalizador y un ligando, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (u).

[00192] En algunas formas de realización, el catalizador y el ligando son CPhosPdG3 y CPhos. En algunas formas de realización, el solvente es tolueno. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a menor temperatura. En algunas de tales formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 25 °C.

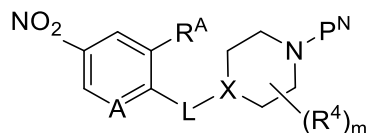
[00193] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación

de un compuesto de la Fórmula (x)



(x)

en donde los métodos comprenden reducir un compuesto de la Fórmula (y)

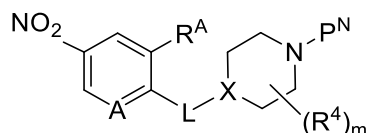


(y)

con un agente reductor, en donde L es $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alquilo})-$, y R^{A} es C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (x).

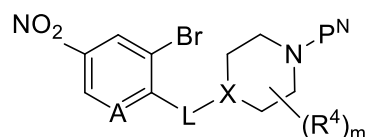
[00194] En algunas formas de realización, el agente reductor es H_2 , en presencia de un catalizador. En algunas formas de realización, el catalizador es Pd/C. En algunas formas de realización, el solvente es MeOH o EtOH. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 20°C y alrededor de 30°C .

[00195] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (y)



(y)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (v)



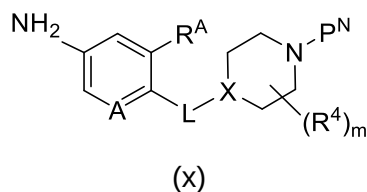
(v)

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

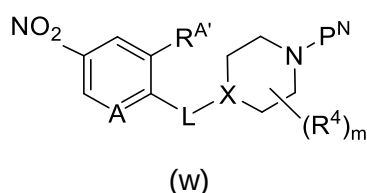
[00196] En algunas formas de realización, el catalizador y el ligando son cataCXium® A Palladacycle Gen. 3 y butildi-1-adamantilfosfina. En algunas formas de realización, la base es Cs_2CO_3 o K_2CO_3 . En algunas formas de realización, la base es Cs_2CO_3 . En algunas formas de realización, el solvente es una mezcla de tolueno/agua. En algunas formas de realización, la puesta

en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 90 °C y alrededor de 110 °C.

[00197] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (x)



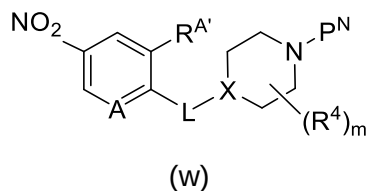
en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (w)



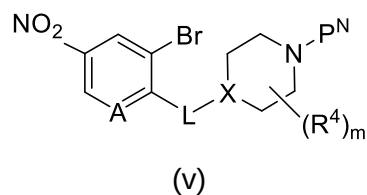
con un agente reductor, en donde L es $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ alquilo})-$, y R^A es C_{2-6} alquenilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o C_{5-6} cicloalquenilo sustituido o no sustituido, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (x), en donde R^A es C_{2-6} alquilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o C_{5-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (x).

[00198] En algunas formas de realización, el agente reductor es H_2 , en presencia de un catalizador. En algunas formas de realización, el catalizador es Pd/C. En algunas formas de realización, el solvente es MeOH o EtOH. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 30 °C.

[00199] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (w)



en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (v)

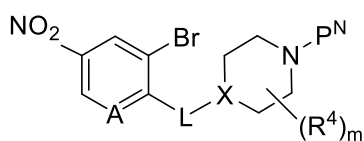


con $\text{R}^A[\text{B}(\text{OR}^+)_2]_2$, en donde R^A es C_{2-6} alquenilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo

sustituido o no sustituido o C₅₋₆ cicloalquenilo sustituido o no sustituido, y R⁺, junto con el átomo de boro y los átomos a los que están unidos, forma un boronato cíclico, por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), en presencia de un catalizador y una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (w).

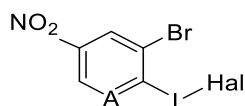
5 [00200] En algunas formas de realización, el catalizador es Pd(dppf)Cl₂. En algunas formas de realización, la base es K₃PO₄. En algunas formas de realización, el solvente es una mezcla de 1,4-dioxano/agua.

[00201] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (v)

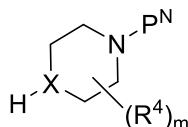


(v)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto



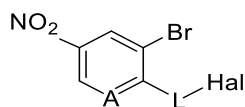
con un compuesto



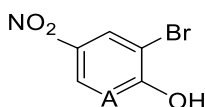
en donde Hal es Br, en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (v).

[00202] En algunas formas de realización, la base es DIEA o TEA. En algunas formas de realización, el solvente es DMF o NMP. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 70 °C.

[00203] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula

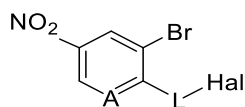


en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto



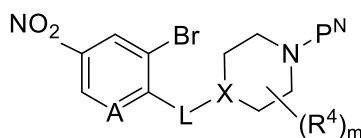
con Hal-L-Hal, en donde Hal es Br, en presencia de una base, en un solvente, en

condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula



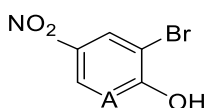
[00204] En algunas formas de realización, la base es K_2CO_3 o $CsCO_3$. En algunas formas de realización, el solvente es acetonitrilo o DMF. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 80 °C y alrededor de 100 °C.

[00205] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (v)

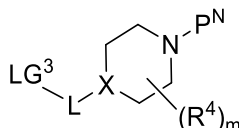


(v)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto



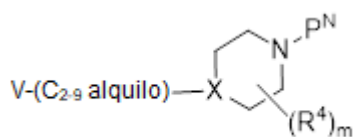
con un compuesto



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

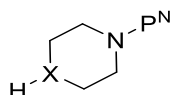
[00206] En algunas formas de realización, LG^3 es Br, Cl, OTs u OMs, y la puesta en contacto se realiza en presencia de una base, en un solvente. En algunas formas de realización, la base es $CsCO_3$ o K_2CO_3 . En algunas formas de realización, el solvente es DMF, NMP o acetonitrilo. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura elevada. En algunas formas de realización, la temperatura es de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 70 °C. En otras formas de realización, LG^3 es -OH, y la puesta en contacto se realiza en presencia de PPh_3 y DIAD o DEAD, en un solvente. En algunas formas de realización, el solvente es THF. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura ambiente.

[00207] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (ad)



(ad)

5 en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto



10 con V-(C₁₋₉ alquilo)-C(=O)H, en donde P^N es un grupo protector de amina, en presencia de un agente reductor, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (ad).

[00208] En algunas formas de realización, el agente reductor es triacetoxiborohidruro de sodio. En otras formas de realización, el solvente es MeOH.

15 [00209] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula V-(C₁₋₉ alquilo)-C(=O)H, en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (ac)



(ac)

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

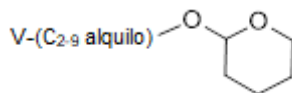
[00210] En algunas formas de realización, el agente oxidante es periodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodioxol-3(1H)-ona). En otras formas de realización, el solvente es DCM. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a menor temperatura. En una forma de realización, la temperatura es de alrededor de 0 °C.

25 [00211] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (ac)



(ac)

en donde los métodos comprenden desproteger un compuesto de la Fórmula (ab)



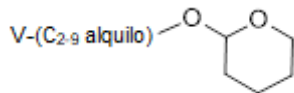
(ab),

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

35 [00212] En algunas formas de realización, la desprotección se realiza mediante el tratamiento con un ácido en un solvente. En una forma de realización, el ácido es TsOH. En otra

forma de realización, el solvente es una mezcla de DCM/EtOH.

[00213] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (ab)



(ab)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (aa)

V-OTf

(aa)

con THP-O(C₂₋₉ alquil)-zinc(II), en presencia de un catalizador y un ligando, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (ab).

[00214] En algunas formas de realización, el catalizador y un ligando son CPhosPdG3 y CPhos. En algunas formas de realización, el solvente es tolueno. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza a menor temperatura. En algunas formas de realización, la temperatura es de alrededor de 0 °C.

[00215] En algunas formas de realización, los métodos comprenden además la preparación de un compuesto de la Fórmula (aa)

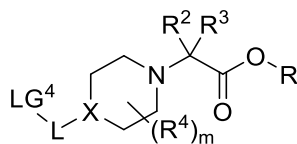
V-OTf

(aa)

en donde los métodos comprenden poner en contacto V-OH con Tf₂O, en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (aa).

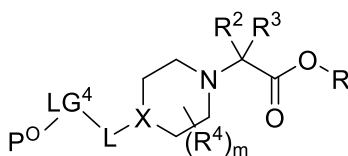
[00216] En algunas formas de realización, la base es DIEA o TEA. En otras formas de realización, el solvente es DCM.

[00217] En una forma de realización, se proporciona en la presente un método para preparar el compuesto (ao).



(ao)

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



(ak)

donde P^o es un grupo protector de O,

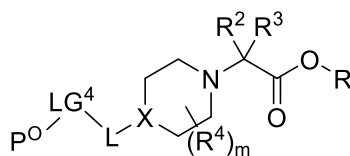
con un agente reductor en presencia de un catalizador, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (ao).

5 [00218] En una forma de realización, la puesta en contacto del compuesto (ak) con un agente reductor en presencia de un catalizador es en un solvente a una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 30 °C a mayor presión.

[00219] En una forma de realización, PO es un grupo bencilo. En una forma de realización, el agente reductor es H₂. En una forma de realización, el catalizador es Pd/C o Pd(OH)₂. En una forma de realización, el solvente es MeOH o EtOAc. En una forma de realización, la presión aumenta a alrededor de 15 psi.

[00220] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (ak),

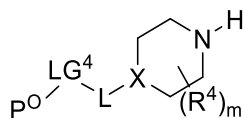
15



(ak)

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

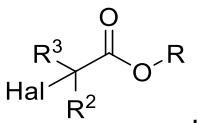
20



(aj)

con

25

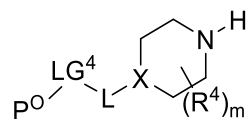


en donde R es alquilo y Hal es Cl o Br, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (ak).

[00221] En algunas formas de realización, R es C₁₋₄ alquilo. En una forma de realización, R es metilo, etilo o t-butilo. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base en un solvente. En algunas formas de realización, la base es TEA, DBU o DIEA. En una forma de realización, el solvente es THF, NMP o DMF. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 80 °C. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza en presencia de NaI o KI.

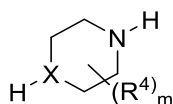
35 [00222] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente

comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (aj),



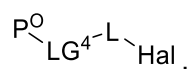
(aj)

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



(ai)

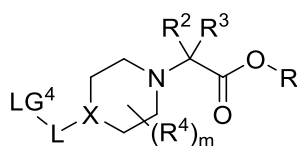
con un agente alquilante



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

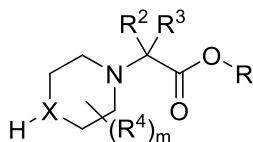
[00223] En una forma de realización, P^o es grupo bencilo, LG⁴ es O y Hal es Br o Cl. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base en un solvente. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza en presencia de CsCO₃ en DMF o K₂CO₃ en acetonitrilo. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura elevada. En una forma de realización, la temperatura es de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 70 °C.

[00224] En una forma de realización, se proporciona en la presente un método para preparar el compuesto (ao)



(ao)

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



(an)

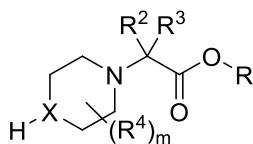
con LG⁴-L-Hal, en donde LG⁴ es Br, Cl u OH, y Hal es Br o Cl,

en presencia de una base en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (ao).

[00225] En una forma de realización, la base es DIEA, TEA o NMM. En una forma de

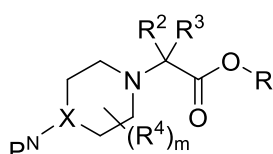
realización, el solvente es DMF o NMP. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 50 °C y alrededor de 70 °C.

[00226] En una forma de realización, se proporciona en la presente un método para preparar el compuesto (an).



(an)

en donde el método comprende poner en contacto el compuesto (am)



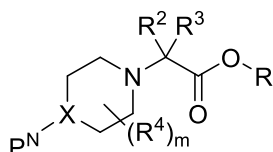
(am)

en donde P^N es grupo Boc,

con un ácido en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (an).

[00227] En una forma de realización, el ácido es TFA o HCl. En una forma de realización, el solvente es DCM, dioxano, MeOH o EtOH. En una forma de realización, el ácido y el solvente son TFA en DCM, o HCl en dioxano/DCM, MeOH o EtOAc.

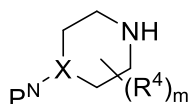
[00228] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (am),



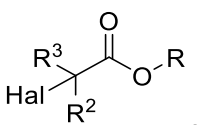
(am)

en donde el método comprende poner en contacto el compuesto de piperacilo protegido por

N



con

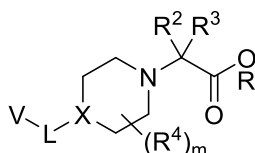


en donde P^N es un grupo protector de N, R es alquilo y Hal es Cl o Br, en condiciones

adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (am).

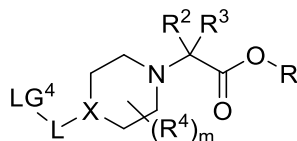
[00229] En una forma de realización, P^N es el grupo Boc. En algunas formas de realización, R es C₁₋₄ alquilo. En una forma de realización, R es metilo, etilo o t-butilo. En algunas formas de realización, la puesta en contacto se realiza en presencia de una base en un solvente. En algunas formas de realización, la base es TEA, DBU o DIEA. En una forma de realización, el solvente es THF, NMP o DMF. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 80 °C. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza en presencia de NaI o KI.

[00230] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (c).



(c)

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

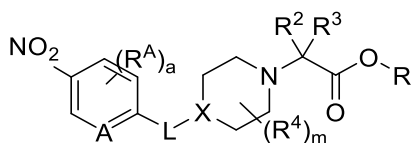


(ao)

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

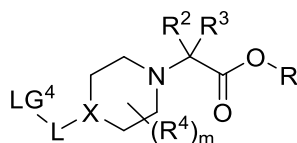
[00231] En una forma de realización, LG⁴ es -OH, y la puesta en contacto de (ao) con V-OH se realiza en condiciones de Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un solvente tal como THF, a temperatura ambiente. En una forma de realización, el grupo saliente LG⁴ en el compuesto (ao) es Br, Cl, OTs u OMs, y la reacción con V-OH se realiza en presencia de una base, en un solvente. En una forma de realización, la base es CsCO₃ y el solvente es DMF. En una forma de realización, la base es K₂CO₃ y el solvente es acetonitrilo. En una forma de realización, la reacción se realiza a una temperatura elevada. En una forma de realización, la reacción se realiza a una temperatura de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 70 °C.

[00232] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (as),



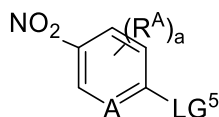
(as)

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



(ao)

con el compuesto (ar)



(ar)

en donde LG^4 es Br, Cl u OH, LG^5 es OH y A es CH o CR^A o N, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (as).

[00233] En una forma de realización, LG^4 en el compuesto (ao) es OH, y la reacción se realiza en presencia de una base en un solvente. En una forma de realización, la base es NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃. En una forma de realización, el solvente es acetonitrilo, DMF o NMP. En una forma de realización, la reacción se realiza a una temperatura de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 70 °C.

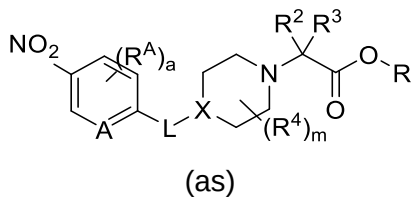
[00234] En una forma de realización, LG^4 en el compuesto (ao) es OH, y la puesta en contacto del compuesto (ao) y el compuesto (ar) se realiza en condiciones de Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD, en un solvente tal como THF, a temperatura ambiente, para obtener el compuesto (as).

[00235] En una forma de realización, en el compuesto (ao), LG^4 es OH; en el compuesto (ar), LG^5 es F o Cl, y A es N; y la puesta en contacto del compuesto (ao) y el compuesto (ar) se realiza en presencia de una base, en un solvente a una temperatura de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 70 °C para proporcionar el compuesto (as). En una forma de realización, la base es NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃. En una forma de realización, el solvente es acetonitrilo, DMF, THF o NMP.

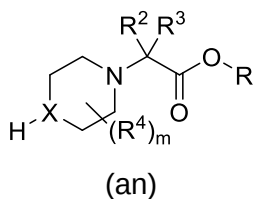
[00236] En una forma de realización, en el compuesto (ao), LG^4 es OH; en el compuesto (ar), LG^5 es F o Cl, y A es CH o CR^A ; y la puesta en contacto del compuesto (ao) y el compuesto (ar) se realiza en presencia de una base, en un solvente a una temperatura de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 70 °C para proporcionar el compuesto (as). En una forma de realización, la base es NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃. En una forma de realización, el solvente es acetonitrilo, DMF, THF o NMP.

[00237] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente

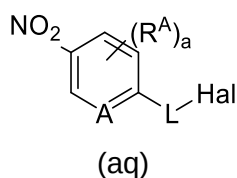
comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (as),



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



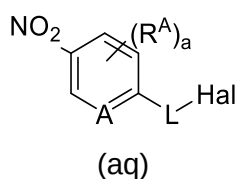
con el compuesto (aq)



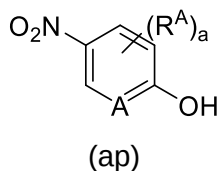
en presencia de una base, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (as).

[00238] En una forma de realización, la base es NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃. En una forma de realización, el solvente es acetonitrilo, DMF, THF o NMP. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 70 °C.

[00239] En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (aq),



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



en donde A es CH, CR^A o N;

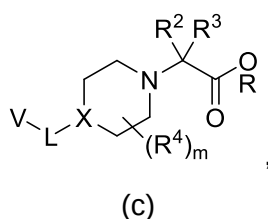
con LG⁶-L-Hal, en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (aq).

[00240] En una forma de realización, LG⁶ es Br o Cl, y Hal es Cl o Br, y la puesta en contacto se realiza en presencia de una base. En algunas de tales formas de realización, la base es

NaOtBu, CsCO₃ o K₂CO₃. En una forma de realización, el solvente es acetonitrilo, DMF, THF o NMP. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 0 °C y alrededor de 90 °C.

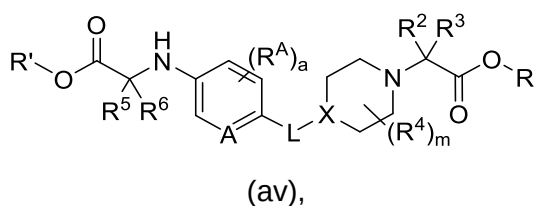
[00241] En una forma de realización, LG6 es OH, y la puesta en contacto se realiza en presencia de PPh₃ y DIAD o DEAD. En una forma de realización, el solvente es THF. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a temperatura ambiente.

[00242] En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (c).

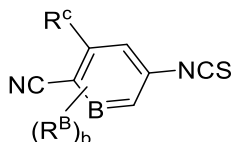


en donde L es -O(C₁₋₆ alquilo)-,

en donde el método comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula (av)



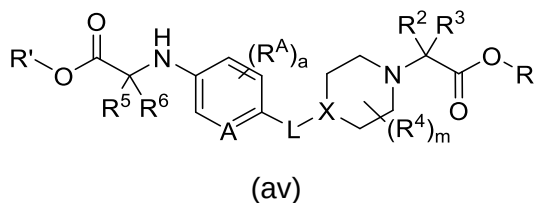
con el compuesto



en donde B es CH, CR^B o N, con una base en un solvente, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (c).

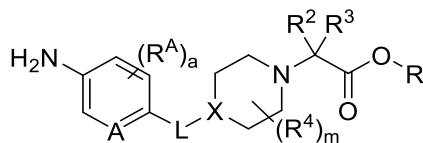
[00243] En una forma de realización, el solvente es EtOAc. En una forma de realización, la base es TEA. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 60 °C y alrededor de 90 °C.

[00244] En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (av).



en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula

(at)

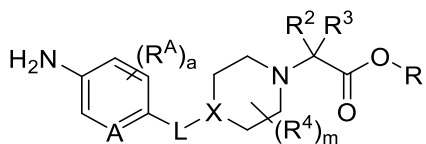


(at)

con $R'OOC-C(R^5)(R^6)Hal$, en donde Hal es Br o Cl y R' es C_{1-3} alquilo, en presencia de una base, en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de la Fórmula (av).

[00245] En una forma de realización, la base es $NaHCO_3$, DIEA o TEA. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de $90\text{ }^{\circ}C$ y alrededor de $130\text{ }^{\circ}C$.

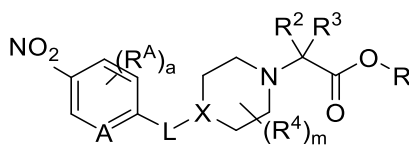
[00246] En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (at).



(at)

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula

(as)

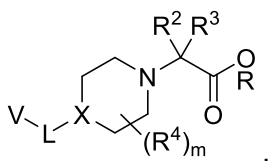


(as)

con un agente reductor, en un solvente en presencia de un catalizador a mayor presión, en condiciones adecuadas para obtener un compuesto de la Fórmula (at).

[00247] En una forma de realización, el agente reductor es H_2 en MeOH o EtOH. En una forma de realización, el catalizador es Pd/C. En una forma de realización, la presión es de alrededor de 50 psi. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de alrededor de $80\text{ }^{\circ}C$.

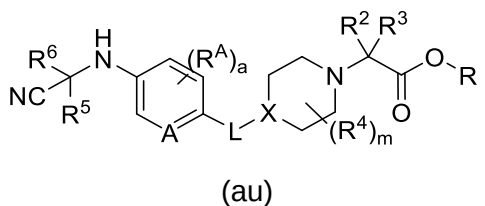
[00248] En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (c).



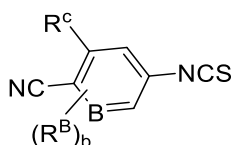
(c)

en donde L es -O(C₁₋₆ alquilo)-,

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (au)



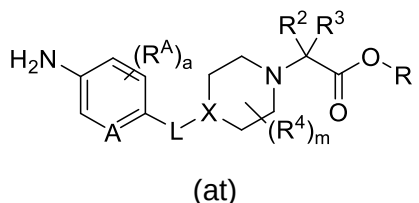
con el compuesto



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

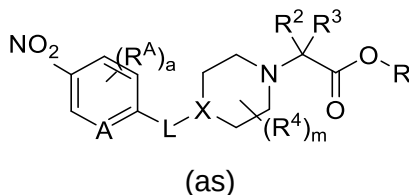
[00249] En una forma de realización, el solvente es DMF o DMA. En una forma de realización, el ácido es HCl. En una forma de realización, el ácido está en un solvente, tal como MeOH o EtOH. En una forma de realización, la puesta en contacto se realiza a una temperatura de entre alrededor de 70 °C y alrededor de 80 °C.

[00250] En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (at).



en donde R^A es C₂₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o C₅₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, y L es -O(C₁₋₆ alquilo)-,

en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (as)

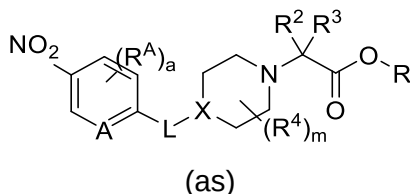


con un agente reductor, en un solvente en presencia de un catalizador, en condiciones adecuadas para obtener un compuesto de la Fórmula (at).

[00251] En una forma de realización, el agente reductor es H₂ en MeOH o EtOH. En una forma de realización, el catalizador es Pd/C. En una forma de realización, la puesta en contacto se

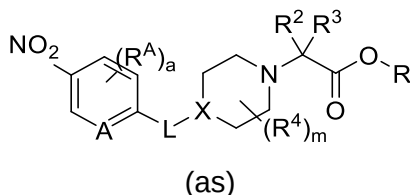
realiza a una temperatura de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 30 °C.

[00252] En algunas formas de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la preparación de un compuesto de la Fórmula (as).



en donde R^A es C_{2-6} alquenilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido o C_{5-6} cicloalquenilo sustituido o no sustituido;

10 en donde los métodos comprenden poner en contacto un compuesto de la Fórmula (as)



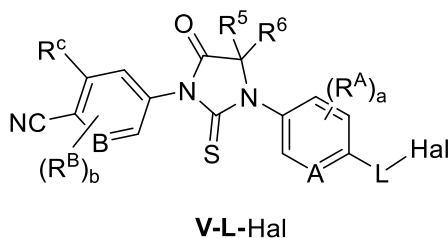
en donde R^A es Br,

con un boronato $R^A[B(OR^+)_2]_2$,

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

[00253] En una forma de realización, el boronato cíclico es 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano). En una forma de realización, el catalizador es $Pd(dppf)2Cl_2$. En una forma de realización, la base es K_3PO_4 . En una forma de realización, el solvente es una mezcla de 1,4-dioxano/agua.

[00254] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen la siguiente Fórmula (V-L-Hal):



35 o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde las variables son como se describen en otra parte de la presente.

[00255] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (a), en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

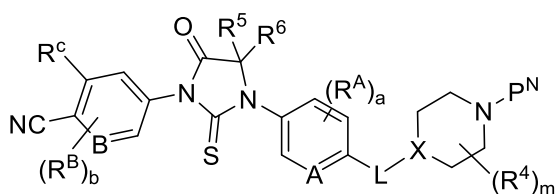
a es 0-3;

b es 0-2

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

15 Hal es Cl, Br, OMs u OTs;

[00256] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen la siguiente Fórmula (a):



(a)

o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde las variables son como se describen en otra parte de la presente.

25 [00257] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (a), en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

a es 0-3;

b es 0-2

X es N;

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

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

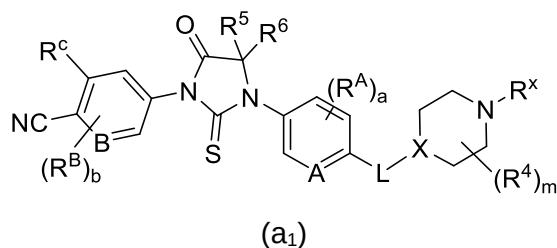
10 m es 0-8; y

P^N es un grupo protector de amina.

[00258] En una forma de realización, PN es ter-butiloxicarbonilo o carboxibencilo.

[00259] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen la siguiente Fórmula (a₁):

15



20

o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde R^x es C₁₋₄ alquilo, y las variables restantes son como se describen en otra parte de la presente.

[00260] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (a₁), en donde

25

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

30

R^C es halógeno o CF₃;

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

a es 0-3;

35

b es 0-2

X es N;

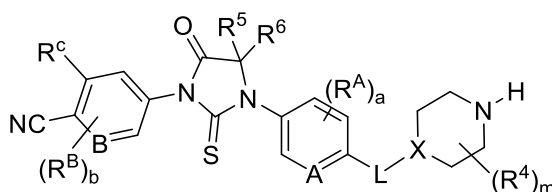
L es -O(C₁₋₆ alquilo)- o -(C₁₋₉ alquilo)-;

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

m es 0-8; y

R^x es C₁₋₄ alquilo.

[00261] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen la siguiente Fórmula (b):



(b)

o un tautómero, isotopólogo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde las variables son como se describen en otra parte de la presente.

[00262] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (b), en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

a es 0-3;

b es 0-2

X es N;

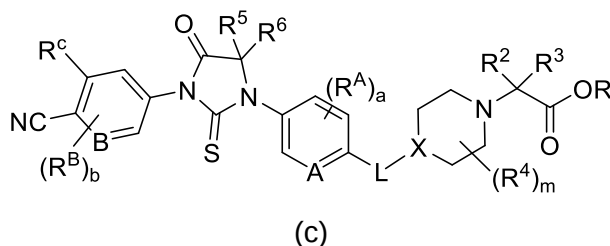
L es -O(C₁₋₆ alquilo)- o -(C₁₋₉ alquilo)-;

cada R⁴ es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido independientemente, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman

un C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴ junto con los átomos de carbono no adyacentes a los que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros sustituido o no sustituido; y

m es 0-8.

- 5 [00263] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen la siguiente Fórmula (c):



o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde las variables son como se describen en otra parte de la presente.

- 15 [00264] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (c), en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

- 25 a es 0-3;

b es 0-2

X es N;

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

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

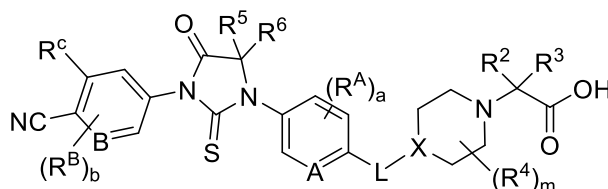
m es 0-8;

- 35 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente de H y C₁₋₃ alquilo, o R² y R³ y el

carbono al que están unidos forman un C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido; y

R es C₁₋₄ alquilo.

[00265] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen la siguiente Fórmula (d):



(d)

o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde las variables son como se describen en otra parte de la presente.

[00266] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (d), en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

a es 0-3;

b es 0-2

X es N;

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

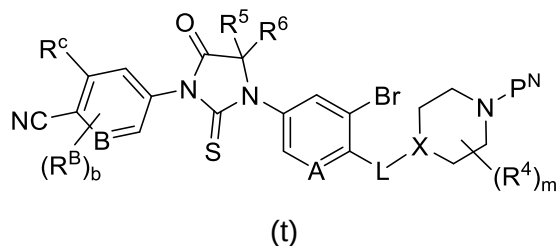
cada R⁴ es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido independientemente, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴ junto con los átomos de carbono no adyacentes a los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

m es 0-8; y

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

[00267] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen

la siguiente Fórmula (t):



o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde las variables son como se describen en otra parte de la presente.

[00268] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (t), en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

b es 0-2

X es N;

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

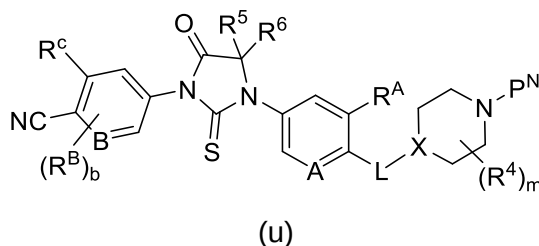
cada R⁴ es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido independientemente, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴ junto con los átomos de carbono no adyacentes a los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

m es 0-8; y

P^N es un grupo protector de amina.

[00269] En una forma de realización, PN es ter-butiloxicarbonilo o carboxibencilo.

[00270] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen la siguiente Fórmula (u):



o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde las variables son como se describen en otra parte de la presente.

[00271] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (u), en donde

5 A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

b es 0-2

15 X es N;

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

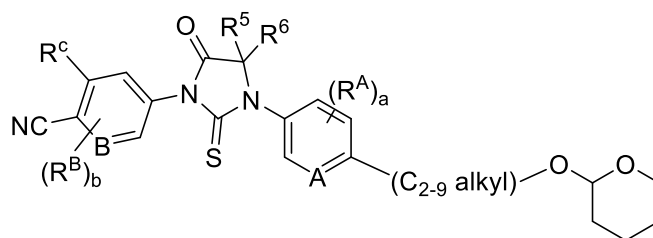
20 cada R⁴ es C₁₋₃ alquilo sustituido o no sustituido independientemente, o dos grupos R⁴, junto con el mismo átomo de carbono o átomos de carbono adyacentes a los que están unidos, forman un C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R⁴ junto con los átomos de carbono no adyacentes a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

m es 0-8; y

P^N es un grupo protector de amina.

[00272] En una forma de realización, PN es ter-butiloxycarbonilo o carboxibencilo.

25 [00273] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen la siguiente Fórmula (ab):



(ab)

o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde las variables son como se describen en otra parte de la presente.

35 [00274] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la

Fórmula (ab), en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

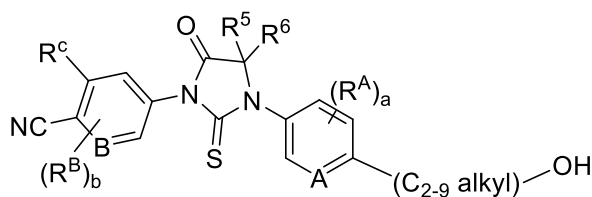
R^C es halógeno o CF₃;

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

a es 0-3; y

b es 0-2.

[00275] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen la siguiente Fórmula (ac):



(ac)

o un tautómero, isotopólogo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde las variables son como se describen en otra parte de la presente.

[00276] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (ac), en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

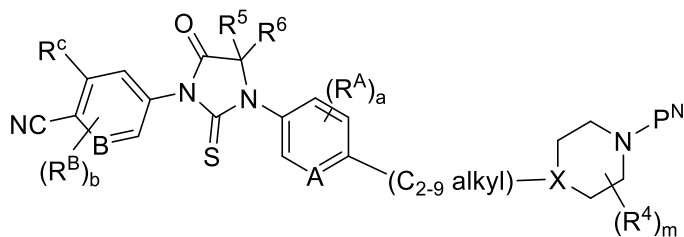
R⁵ y R⁶ son C₁₋₃ alquilo, o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo de 3-6 miembros;

a es 0-3; y

b es 0-2.

[00277] En una forma de realización, se proporcionan en la presente compuestos que tienen

la siguiente Fórmula (ad):



(ad)

o un tautómero, isotópologo, estereoisómero o sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde las variables son como se describen en otra parte de la presente.

[00278] En una forma de realización, se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula (ad), en donde

A es N, CH o CR^A;

B es N, CH o CR^B;

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

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

R^C es halógeno o CF₃;

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

a es 0-3;

b es 0-2

X es N;

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

m es 0-8; y

P^N es un grupo protector de amina.

[00279] En una forma de realización, P^N es ter-butiloxycarbonilo o carboxibencilo.

MÉTODOS DE USO

[00280] En una forma de realización, los compuestos descritos en la presente son útiles como productos farmacéuticos para tratar, prevenir o mejorar afecciones en animales o seres humanos. Los compuestos de piperidindiona descritos en la presente son útiles como productos

farmacéuticos para tratar, prevenir o mejorar afecciones en animales o seres humanos. Por consiguiente, se proporcionan en la presente muchos usos de los compuestos de piperidindiona, los cuales incluyen el tratamiento o prevención de las enfermedades indicadas más adelante. En una forma de realización, los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto a un sujeto que lo necesite.

[00281] Los métodos proporcionados en la presente comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de piperidindiona a un sujeto que lo necesite.

[00282] En la presente se proporcionan métodos para tratar o prevenir una enfermedad mediada por el receptor androgénico (AR) en un sujeto, en donde el método describe la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente.

[00283] En la presente se proporcionan métodos para tratar o prevenir una enfermedad mediada por AR en un sujeto, en donde el método describe la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de piperidindiona como se describe en la presente.

[00284] En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por AR en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de piperidindiona como se describe en la presente. En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente compuestos para el uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por AR en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de piperidindiona como se describe en la presente. En algunas formas de realización, se proporcionan en la presente compuestos para el uso en la prevención de una enfermedad mediada por AR en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de piperidindiona como se describe en la presente.

[00285] En algunas formas de realización, el compuesto utilizado en los métodos de la presente es un compuesto de piperidindiona como se describe en la presente. En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (II). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (III). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IV). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (V). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VI). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VII). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VIII). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IX). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (X). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (a). En algunas formas de realización, el compuesto es

un compuesto de la Fórmula (b). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (c). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (d). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (t). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (u). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (ab). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (ac). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (ad). En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de la Tabla 1.

[00286] En algunas formas de realización, la enfermedad mediada por AR es una enfermedad mediada por AR de tipo silvestre. En otras formas de realización, la enfermedad mediada por AR es el resultado de una amplificación de AR.

[00287] En ciertas formas de realización, la enfermedad mediada por AR es cáncer de próstata. En algunas de tales formas de realización, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC). En algunas de tales formas de realización, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (mCRPC). En aun otra forma de realización, el cáncer de próstata es CRPC no metastásico (nmCRPC). En algunas formas de realización, el cáncer de próstata es resistente a las hormonas. En algunas formas de realización, el cáncer de próstata es resistente al tratamiento con un antagonista de AR. Por ejemplo, el cáncer de próstata es resistente al tratamiento con enzalutamida, bicalutamida, abiraterona, ARN-509, ODM-201, EPI-001, EPI-506, AZD-3514, galeterona, ASC-J9, flutamida, hidroxiflutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, cetoconazol o espirolactona.

[00288] En la presente se proporcionan métodos para reducir los niveles de AR, en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de piperidindiona. En la presente se proporcionan compuestos de piperidindiona para el uso en métodos para reducir los niveles de AR en una célula *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*, que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de piperidindiona. En una forma de realización, la célula está en un paciente. En una forma de realización, la célula no está en un paciente. En una forma de realización, se proporcionan en la presente métodos para reducir los niveles de AR de tipo silvestre dentro de un tumor, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de piperidindiona para reducir el nivel de AR de tipo silvestre dentro del tumor. En una forma de realización, se proporcionan en la presente métodos para reducir los niveles de AR de longitud completa (AR-FL) dentro de un tumor, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de piperidindiona para reducir el nivel de AR de longitud completa (AR-FL) dentro del tumor. En algunas formas de realización, los niveles de AR disminuyen en comparación con los niveles de AR antes de la administración del compuesto de piperidindiona. En algunas formas de realización, los

niveles de AR disminuyen a razón de 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % en comparación con los niveles de AR antes de la administración del compuesto de piperidindiona.

[00289] En la presente también se proporcionan métodos para regular la actividad de proteínas de AR en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad de un compuesto de piperidindiona. En algunas de tales formas de realización, se proporcionan en la presente métodos para disminuir la actividad de proteínas de AR en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad de un compuesto de piperidindiona. En algunas formas de realización, la actividad de proteínas de AR disminuye en comparación con la actividad de proteínas de AR antes de la administración del compuesto de piperidindiona. En algunas formas de realización, la actividad de proteínas de AR disminuye a razón de 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % en comparación con la actividad de proteínas de AR antes de la administración del compuesto de piperidindiona.

[00290] En algunas formas de realización de los métodos descritos en la presente, los métodos comprenden además administrar uno o más segundos agentes seleccionados de un antagonista de AR (tal como acetato de ciproterona, espironolactona, bicalutamida y enzalutamida), un inhibidor de 5 α -reductasa (tal como finasterida y dutasterida), un inhibidor de CYP17A1 (tal como acetato de abiraterona), un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (tal como leuprorelina y cetrorelix), y una antigonadotropina (tal como acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona).

[00291] En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden usarse en cualquiera de los métodos mencionados anteriormente.

[00292] En algunas formas de realización, el compuesto de piperidindiona proporcionado en la presente puede usarse en cualquiera de los métodos mencionados anteriormente.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

[00293] Los compuestos proporcionados en la presente pueden administrarse a un sujeto por vía oral, tópica o parenteral en las formas convencionales de preparación, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, tabletas, pastillas, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, ungüentos, geles, aerosoles, soluciones y emulsiones.

[00294] Los compuestos de piperidindiona pueden administrarse a un sujeto por vía oral, tópica o parenteral en las formas convencionales de preparación, tales como cápsulas, microcápsulas, comprimidos, gránulos, polvo, tabletas, pastillas, supositorios, inyecciones, suspensiones, jarabes, parches, cremas, lociones, ungüentos, geles, aerosoles, soluciones y emulsiones. Se pueden preparar formulaciones adecuadas mediante métodos empleados habitualmente con el uso de aditivos orgánicos e inorgánicos convencionales, tales como un

excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrante (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropil almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un agente saborizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (por ejemplo, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizador (por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (por ejemplo, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (por ejemplo, agua) y cera base (por ejemplo, manteca de cacao, petrolato blanco o polietilenglicol). La cantidad eficaz de los compuestos de piperidindiona en la composición farmacéutica puede estar a un nivel que producirá el efecto deseado; por ejemplo, alrededor de 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosis unitaria para tanto la administración oral como la parenteral.

[00295] La dosis de un compuesto de piperidindiona a administrar a un sujeto es bastante variable y puede depender del criterio de un profesional de la salud. En líneas generales, los compuestos de piperidindiona pueden administrarse de una a cuatro veces por día en una dosis de alrededor de 0,001 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto, pero la dosis anterior puede modificarse de manera apropiada en función de la edad, el peso corporal y la afección médica del sujeto y el tipo de administración. En una forma de realización, la dosis es de alrededor de 0,001 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, de alrededor de 0,01 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 5 mg/kg del peso corporal de un sujeto, de alrededor de 0,05 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 1 mg/kg del peso corporal de un sujeto, de alrededor de 0,1 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 0,75 mg/kg del peso corporal de un sujeto o de alrededor de 0,25 mg/kg del peso corporal de un sujeto a alrededor de 0,5 mg/kg del peso corporal de un sujeto. En una forma de realización, se administra una dosis por día. En cualquier caso dado, la cantidad administrada del compuesto de piperidindiona dependerá de factores tales como la solubilidad del componente activo, la formulación utilizada y la vía de administración.

[00296] En otra forma de realización, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno que comprenden la administración de alrededor de 0,01 mg/día a alrededor de 750 mg/día, de alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 375 mg/día, de alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 150 mg/día, de alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 75 mg/día, de alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 50 mg/día, de alrededor de 0,1

mg/día a alrededor de 25 mg/día, o de alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 10 mg/día de un compuesto de piperidindiona a un sujeto que lo necesite.

[00297] En otra forma de realización, se proporcionan en la presente formulaciones de dosis unitaria que comprenden entre alrededor de 0,1 mg y 500 mg, alrededor de 1 mg y 250 mg, alrededor de 1 mg y alrededor de 100 mg, alrededor de 1 mg y alrededor de 50 mg, alrededor de 1 mg y alrededor de 25 mg, o entre alrededor de 1 mg y alrededor de 10 mg de un compuesto de piperidindiona.

[00298] En una forma de realización particular, se proporcionan en la presente formulaciones de dosis unitaria que comprenden alrededor de 0,1 mg o 100 mg de un compuesto de piperidindiona.

[00299] En otra forma de realización, se proporcionan en la presente formulaciones de dosis unitaria que comprenden 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 35 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 125 mg, 140 mg, 175 mg, 200 mg, 250 mg, 280 mg, 350 mg, 500 mg, 560 mg, 700 mg, 750 mg, 1000 mg o 1400 mg de un compuesto de piperidindiona.

[00300] Un compuesto de piperidindiona puede administrarse una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces o más veces por día. En una forma de realización particular, se administran dosis de 100 mg o menos como una dosis diaria y se administran dosis de más de 100 mg dos veces por día en una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria total.

[00301] Un compuesto de piperidindiona puede administrarse por vía oral por una cuestión de conveniencia. En una forma de realización, cuando se administra por vía oral, un compuesto de piperidindiona se administra con alimento y agua. En otra forma de realización, el compuesto de piperidindiona se dispersa en agua o jugo (por ejemplo, jugo de manzana o jugo de naranja) o cualquier líquido y se administra por vía oral como una solución o una suspensión.

[00302] El compuesto de piperidindiona también puede administrarse por vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, percutánea, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mucosa, mediante inhalación, o por vía tópica a los oídos, nariz, ojos o piel. El modo de administración queda al criterio del profesional de la salud, y puede depender parcialmente del sitio de la afección médica.

[00303] En una forma de realización, se proporcionan en la presente cápsulas que contienen un compuesto de piperidindiona sin un portador, excipiente o vehículo adicional.

[00304] En otra forma de realización, se proporcionan en la presente composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de piperidindiona y un portador o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde un portador o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede comprender un excipiente, diluyente o mezcla de estos. En una forma de realización, la composición es una composición farmacéutica.

[00305] Las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, comprimidos

masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, tabletas, supositorios, suspensiones y similares. Las composiciones pueden formularse de modo que contengan una dosis diaria, o una fracción conveniente de una dosis diaria, en una dosis unitaria, que puede ser un único comprimido o cápsula o volumen conveniente de un líquido. En una forma de realización, las soluciones se preparan a partir de sales solubles en agua, tales como la sal de clorhidrato. En líneas generales, todas las composiciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la química farmacéutica. Las cápsulas pueden prepararse al mezclar un compuesto de piperidindiona con un portador o diluyente adecuado y llenar las cápsulas con una cantidad apropiada de la mezcla. Los portadores y diluyentes habituales incluyen, entre otros, sustancias inertes en polvo tales como almidón de muchos tipos diferentes, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de granos y polvos comestibles similares.

[00306] Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión directa, granulación húmeda o granulación seca. Sus formulaciones suelen incorporar diluyentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, sulfato o fosfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar impalpable. También resultan útiles los derivados de celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También resultan convenientes las gomas naturales y sintéticas, que incluyen acacia, alginatos, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. El polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes.

[00307] Puede que un lubricante sea necesario en una formulación de comprimido para impedir que el comprimido y los punzones se peguen en la matriz. El lubricante puede elegirse de sólidos resbalosos tales como talco, estearato de calcio y magnesio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. Los desintegrantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se mojan para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más en particular, se pueden usar, por ejemplo, almidones de maíz y papa, metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa de la madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboximetilcelulosa, así como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar como saborizante y sellador, o con agentes protectores que forman películas para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Las composiciones también pueden formularse como comprimidos masticables, por ejemplo, mediante el uso de sustancias tales como manitol en la formulación.

[00308] Cuando se desea administrar un compuesto de piperidindiona como supositorio, se pueden usar bases típicas. La manteca de cacao es una base para supositorios tradicional, la cual puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar levemente su punto de fusión. Se usan

ampliamente bases para supositorios miscibles con agua que comprenden en particular polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

[00309] El efecto del compuesto de piperidindiona puede retardarse o prolongarse mediante una formulación apropiada. Por ejemplo, se puede preparar un pélet con solubilidad lenta del compuesto de piperidindiona y se lo puede incorporar en un comprimido o cápsula, o como un dispositivo implantable de liberación lenta. La técnica también incluye elaborar pélets de varias velocidades diferentes de disolución y llenar cápsulas con una mezcla de los pélets. Los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con una película que resiste la disolución durante un período de tiempo predecible. Incluso las preparaciones parenterales pueden hacerse de acción prolongada, al disolver o suspender el compuesto de piperidindiona en vehículos oleosos o emulsificados que le permiten dispersarse lentamente en el suero.

EJEMPLOS

[00310] Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración, no de limitación. Los compuestos se nombran usando la herramienta de generación automática de nombres provista en ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft), que genera nombres sistemáticos para estructuras químicas, con soporte para las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para estereoquímica. Una persona del oficio de nivel medio puede modificar los procedimientos establecidos en los ejemplos ilustrativos para llegar a los productos deseados.

[00311] Las sales de los compuestos descritos en la presente pueden prepararse a través de métodos estándar, tales como la inclusión de un ácido (por ejemplo, TFA, ácido fórmico o HCl) en las fases móviles durante la purificación mediante cromatografía, o la agitación de los productos después de la purificación mediante cromatografía, con una solución de un ácido (por ejemplo, HCl acuoso).

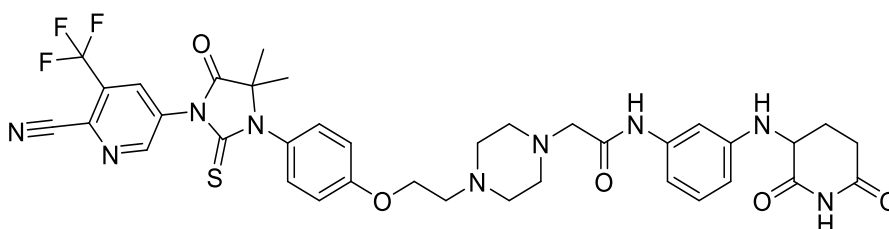
[00312] Abreviaturas usadas:

Boc	ter-butiloxycarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di-ter-butilo
nBuLi	n-butil-litio
CataCXium®A Palladacycle Gen. 3	Aducto de diclorometano de metanosulfonato(diadamantil-n-butilfosfino)-2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II)
Cbz	Carboxibencilo
CPhos	2-(2-diciclohexilfosfenilfenil)-N ¹ ,N ¹ ,N ³ ,N ³ -tetrametil-bencen-1,3-diamina
CPhosPdG3	Metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo

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

SÍNTESIS DE COMPUESTOS

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



[00313] **5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo.** A una solución de dicloruro de tiocarbonilo (75,9 g, 0,66 mol) en agua (1000 ml) se le agregó 5-amino-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (95,0 g, 0,508 mol) lentamente en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (1000 ml×2).

5 Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (86,0 g, 73,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

10 [00314] **2-(4-hidroxianilino)-2-metil-propanonitrilo.** A una solución de 4-aminofenol (80,0 g, 0,733 mmol) en DCM (1600 ml) y acetona (400 ml) se le agregó trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (8,15 g, 36,7 mmol) y trimetilsililformonitrilo (102 g, 1,03 mol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante recristalización a partir de MTBE (500 ml) y se secó para obtener 2-(4-hidroxianilino)-2-metil-propanonitrilo (85,0 g, 65,8 % de rendimiento) como un residuo sólido blanzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,90 (s, 1H), 6,78-6,77 (m, 2H), 6,66-6,63 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 1,51 (s, 6H).

[00315] **5-[3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo.** A una solución de 2-(4-hidroxianilino)-2-metil-propanonitrilo (53,0 g, 0,301 mol) en DMA (500 ml) se le agregó 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (72,4 g, 0,316 mol) a 28 °C. La mezcla de reacción se agitó a 28 °C durante 2 h. Una solución de reacción se mezcló con MeOH (500 ml) y HCl acuoso (2 M, 500 ml), y se calentó hasta 70 °C. Después de agitar durante 2 h, una solución de reacción se enfrió hasta 30 °C, se mezcló con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml×2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (500 ml × 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de EtOAc (100 ml) para obtener 5-[3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (41,5 g, 33,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,10 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,0, 6,4Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 2,0, 6,4 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 1,59 (s, 6H).

30 [00316] **Ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** 5-(3-(4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (2,00 g, 4,92 mmol), ter-butil 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato (1,44 g, 4,92 mmol) y carbonato de cesio (2,40 g, 7,38 mmol) se combinaron en DMF (12 ml) y la mezcla se calentó hasta 45 °C en un vial de centelleo con tapa de rosca. Después de 48 h, la solución se filtró, el sólido se lavó con MeOH adicional en DCM, y el

filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo que se solidificó parcialmente. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,971 g, 1,57 mmol, 31,9 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 619 $[M+1]^+$.

5 [00317] **Triclorhidrato de 5-(4,4-dimetil-5-oxo-3-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** Ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,971 g, 1,57 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), y se agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,572 ml, 18,8 mmol). Después de 90 minutos, una solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,07 g, 1,7 mmol, rendimiento cuant.). MS (ESI) m/z 519 $[M+1]^+$.

[00318] **Metil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato.** Triclorhidrato de 5-(4,4-dimetil-5-oxo-3-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,400 g, 0,637 mmol) y TEA (0,444 ml, 3,19 mmol) se combinaron en THF (3 ml). Después de agitar durante 2 minutos, se agregó 2-bromoacetato de metilo (0,065 ml, 0,637 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un matraz con tapa de rosca. Después de 30 minutos, la solución se cargó en una columna de gel de sílice para su purificación cromatográfica (0-100 % de EtOAc en hexanos seguido de 10 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (0,273 g, 0,462 mmol, 72,6 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 591 $[M+1]^+$.

[00319] **Ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético.** Metil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato (0,273 g, 0,462 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se trató con una solución de hidróxido de litio hidrato (0,213 g, 5,08 mmol) en agua (1,000 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se concentró a presión reducida. Al aceite amarillo resultante se le agregaron agua (3 ml) y una solución acuosa 3,0 M de HCl para reducir el pH a 4-5. El material se separó en 15 % de MeOH en DCM y agua (75 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,135 g, 0,234 mmol, 51,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 577 $[M+1]^+$.

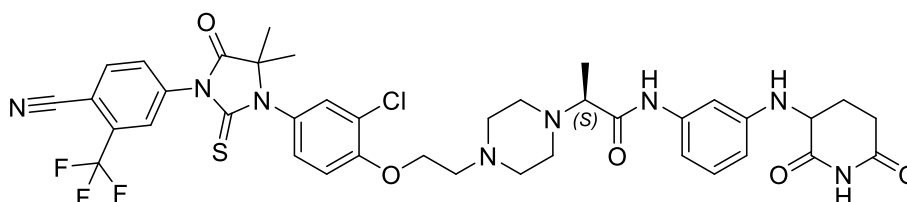
[00320] **Ter-butil N-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]carbamato.** A una solución de 3-bromopiperidina-2,6-diona (120 g, 0,470 mol) en DMF (1 l) se le agregó ter-butil N-(3-aminofenil)carbamato (81,4 g, 0,390 mol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h, luego se vertió en agua (2500 ml) lentamente y se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (200 ml) y se secó para obtener ter-butil N-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]carbamato (56,0 g, crudo) como un sólido

azul. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,78 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,23-4,21 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

[00321] **3-(3-aminoanilino)piperidina-2,6-diona.** A una solución de ter-butil N-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]carbamato (55,6 g, 0,17 mol) en DCM (550 ml) se le agregó TFA (385 g, 3,38 mol, 250 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 h, y luego se concentró hasta obtener un residuo. Al residuo se le agregó MTBE (600 ml), lo que dio como resultado la precipitación de un sólido azul. Se recolectó trifluoroacetato de 3-(3-aminoanilino)piperidina-2,6-diona (52,0 g, 89,6 % de rendimiento) mediante filtración. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,83 (s, 1H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,50-6,43 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 5,2 Hz, 11,6 Hz, 1H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H).

[00322] **Formiato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** En un vial de centelleo se agregó ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,135 g, 0,234 mmol), 3-(3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,074 g, 0,234 mmol) y DIEA (0,123 ml, 0,702 mmol) en DMF (1 ml). Se agregó HATU (0,089 g, 0,234 mmol) en último lugar y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, una solución se diluyó con DMSO (0,5 ml) y la mezcla se purificó a través de métodos estándar para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 0,064 mmol, 27,5 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 778 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,78 (s, 1 H), 9,36 - 9,44 (m, 1 H), 9,24 (d, J = 1,22 Hz, 1 H), 8,82 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,28 (m, J = 8,68 Hz, 2 H), 7,12 (m, J = 8,56 Hz, 2 H), 6,96 - 7,03 (m, 2 H), 6,81 (br d, J = 8,07 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,39 (d, J = 7,35 Hz, 1 H), 5,88 (br d, J = 8,68 Hz, 1 H), 4,25 (dt, J = 7,15, 5,35 Hz, 1 H), 4,08 - 4,20 (m, 2 H), 3,37 (br s, 1 H), 3,24 (br s, 1 H), 2,95 - 3,19 (m, 3 H), 2,58 - 2,87 (m, 1 H), 2,54 - 2,81 (m, 10 H), 2,37 - 2,44 (m, 1 H), 2,33 (br s, 1 H), 2,04 - 2,14 (m, 1 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 1,46 - 1,54 (m, 7 H), 1,25 (br d, J = 1,47 Hz, 1 H), 0,04 (br s, 1 H), -0,04 (br d, J = 3,18 Hz, 1 H).

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



[00323] **2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanonitrilo.** A una solución de 4-amino-2-cloro-fenol (45,0 g, 0,310 mol) en DCM (450 ml) y acetona (225 ml) se le agregó trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (3,48 g, 16,0 mmol) y trimetilsililformonitrilo (43,5 g, 0,440 mol) a 10 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, luego se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo y EtOAc, 15:1~7:1) para proporcionar 2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanonitrilo (41,5 g, 62,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,52 (s, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,76-6,73 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 1,54 (s, 6H).

[00324] **4-[3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-**

(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de 2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanonitrilo (14,6 g, 69,0 mmol) en DMA (150 ml) se le agregó 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (19,0 g, 83,0 mmol) a 20 °C. Después de agitar a 20 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (150 ml) y HCl acuoso (2 M, 150 ml) a 20 °C, y se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (200 ml) y se secó para proporcionar 4-[3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (20,0 g, 65,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,72 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

[00325] **Ter-butil 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** Se disolvió ter-butil 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato (0,424 g, 1,70 mmol, 1,50 eq) en DMF (8,42 ml, 0,135 molar). Se agregaron carbonato de cesio (0,556 g, 1,70 mmol, 1,50 eq) y 4-(3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,500 g, 1,14 mmol, 1 eq) y la reacción se calentó hasta 60 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM), y las fracciones correspondientes se combinaron y concentraron para proporcionar ter-butil 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,792 g, 1,07 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 652,2 [M]⁺.

[00326] **Clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Ter-butil 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,701 g, 1,07 mmol, 1 eq) se suspendió en DCM (4,75 ml, 0,226 molar), y se trató con una solución de HCl en dioxano (4,03 ml, 16,1 mmol, 15 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró para proporcionar clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-

(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,633 g, 1,08 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 552,2 [M]⁺.

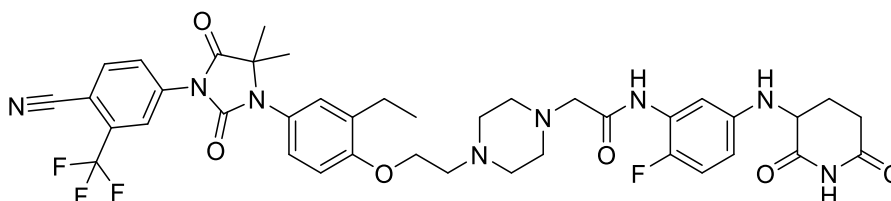
[00327] **(S)-metil 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato.** Se agregó (R)-metil 2-cloropropanoato (0,033 ml, 0,31 mmol, 1,2 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,150 g, 0,255 mmol, 1 eq), THF (2,179 ml, 0,117 molar) y TEA (0,142 ml, 1,02 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 60 °C y luego se calentó hasta 80 °C durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80 % de EtOAc en hexanos) para obtener (S)-metil 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato (0,078 g, 0,122 mmol, 48,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 638,2 [M]⁺.

[00328] **Ácido (S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico.** A (S)-metil 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato (0,078 g, 0,12 mmol, 1 eq), suspendido en una mezcla 3:1 de THF (0,811 ml) y agua (0,270 ml) (0,113 molar) se le agregó hidróxido de litio (0,031 g, 1,30 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se diluyó con EtOAc y agua. El pH se redujo a ~3 con la adición de una solución acuosa 6 M de HCl. La capa orgánica se extrajo con EtOAc, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico (0,117 g, 0,127 mmol, 104 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 624,2 [M]⁺.

[00329] **Clorhidrato de (2S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)propanamida.** Ácido (S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico (0,076 g, 0,12 mmol, 1 eq) se combinó con sal de trifluoroacetato de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,041 g, 0,12 mmol, 1 eq), HATU (0,051 g, 0,134 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,085 ml, 0,49 mmol, 4 eq) y DMF (0,609 ml, 0,2 M), y la reacción se agitó a 25 °C por 2 h. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y el residuo se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de (2S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)propanamida (0,022 g, 0,027 mmol, 22 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 825,2 [M]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79

(s, 1H), 10,12 (br s, 1H), 8,40 (d, J=8,31 Hz, 1H), 8,27 (d, J=1,83 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=1,59, 8,19 Hz, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,38 (s, 3H), 6,96-7,06 (m, 2H), 6,85 (br d, J=7,83 Hz, 1H), 6,45 (dd, J=1,47, 8,19 Hz, 1H), 4,55 (br s, 2H), 4,26 (br dd, J=4,34, 11,19 Hz, 1H), 3,23-3,46 (m, 9H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,08-2,14 (m, 1H), 1,90 (br dq, J=4,46, 12,08 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,39 (br s, 3H).

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



[00330] **Ter-butil (2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato, ter-butil N-ter-butoxicarbonil-N-(2-fluoro-5-nitro-fenil)carbamato** A una solución de 2-fluoro-5-nitroanilina (100,0 g, 640,6 mmol, 1,00 eq) y Boc_2O (279,6 g, 1,28 mol, 294 ml, 2,00 eq) en THF (600 ml) se le agregó 4-dimetilaminopiridina (7,83 g, 64,1 mmol, 0,10 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 50 °C en nitrógeno durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 15 °C y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua (1500 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo). Se obtuvo una mezcla de ter-butil (2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato y ter-butil N-ter-butoxicarbonil-N-(2-fluoro-5-nitro-fenil)carbamato (200 g) como un aceite incoloro.

[00331] **Ter-butil (5-amino-2-fluorofenil)carbamato, ter-butil N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-N-ter-butoxicarbonil-carbamato.** A una mezcla de ter-butil (2-fluoro-5-nitrofenil)carbamato y ter-butil N-ter-butoxicarbonil-N-(2-fluoro-5-nitro-fenil)carbamato (80,0 g, 224,5 mmol, 1,00 eq) en MeOH (800 ml) se le agregó paladio sobre alúmina (10,0 g, 224,5 mmol, 5 % de pureza) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 15 °C durante 2 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró para obtener un residuo. Se obtuvo una mezcla de ter-butil (5-amino-2-fluorofenil)carbamato y ter-butil N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-N-ter-butoxicarbonil-carbamato (70 g) como un blanco sólido. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 171,1 [M-55]⁺.

[00332] **Ter-butil (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato, ter-butil N-ter-butoxicarbonil-N-[5-((2,6-dioxo-3 -piperidil)amino)-2-fluoro-fenil]carbamato.** A una mezcla

de ter-butil (5-amino-2-fluorofenil)carbamato y ter-butil N-(5-amino-2-fluoro-fenil)-N-ter-butoxicarbonil-carbamato (30,00 g, 132,6 mmol, 1,00 eq) y bicarbonato de sodio (22,28 g, 265,2 mmol, 2,00 eq) en DMF (250 ml) se le agregó 3-bromopiperidina-2,6-diona (30,00 g, 156,2 mmol, 1,18 eq) en una porción. Se agitó la mezcla a 50 °C en nitrógeno durante 12 h, luego se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml × 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml × 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10~35 % de EtOAc en éter de petróleo). Una mezcla de ter-butil (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato y ter-butil N-ter-butoxicarbonil-N-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]carbamato (43,00 g) se obtuvo como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 282,1 [M-55]+.

[00333] **3-(3-amino-4-fluorofenilamino)piperidina-2,6-diona.** A una mezcla de ter-butil (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)carbamato y ter-butil N-ter-butoxicarbonil-N-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]carbamato (30,00 g, 68,58 mmol, 1,00 eq) en DCM (300 ml) se le agregó TFA (60,0 ml, 11,8 eq) en una porción a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y luego se agitó a 20 °C durante 2 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 40 °C para eliminar DCM. Luego, se agregaron solución de bicarbonato de sodio saturada (500 ml) y bicarbonato de sodio sólido a la mezcla para ajustar el pH a 7. Se filtró la suspensión y se recolectó la torta de filtro. La torta de filtro se lavó con EtOAc (200 × 5) y se secó a presión reducida para obtener un sólido gris. Se obtuvo el compuesto 3-(3-amino-4-fluorofenilamino)piperidina-2,6-diona (10,02 g, 41,53 mmol, 60,6 % de rendimiento) como un sólido gris. MS (ESI) m/z 238,2 [M+1]+; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,76 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 11,2 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 2,7, 7,9 Hz, 1H), 5,84 (td, J = 3,1, 8,7 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 2,76 – 2,65 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,83 (dq, J = 4,7, 12,0 Hz, 1H).

[00334] **4-(2-(4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** Una mezcla de ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (1,00 g, 2,00 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,616 g, 4,00 mmol, 2 eq), fosfato de potasio (2,12 g, 9,99 mmol, 5 eq), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,292 g, 0,399 mmol, 0,2 eq) en dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno, luego se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se vertió en agua y hielo (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml×3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml×2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-33 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener ter-butil 4-(2-(4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-

il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,500 g, 1,12 mmol, 55,9 % de rendimiento), que se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 448,1 [M+1]⁺.

[00335] **Ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A una solución de ter-butil 4-(2-(4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,500 g, 1,12 mmol, 1 eq) en MeOH (10 ml) se le agregó Pd-C (10 %, 0,200 g) en nitrógeno. La suspensión se degasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener ter-butil 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,320 g, 0,712 mmol, 63,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 450,3 [M+1]⁺.

[00336] **Ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de ter-butil 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,319 g, 0,710 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,486 g, 2,130 mmol, 3 eq) en EtOAc (2 ml) se le agregó TEA (0,359 g, 3,550 mmol, 5 eq). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 12 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (67 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,315 g, 0,488 mmol, 68,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 646,4 [M+1]⁺.

[00337] **Clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,315 g, 0,488 mmol, 1 eq) en EtOAc (2 ml) se le agregó HCl en dioxano (4 M, 10 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos, y luego se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,300 g, crudo) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 546,1 [M+1]⁺.

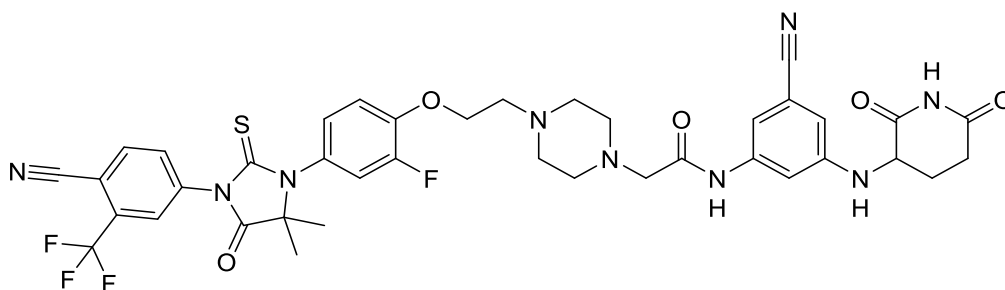
[00338] **Clorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acético.** A una solución de clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,00 g, 1,72 mmol) en THF (10 ml) se le agregó DIEA (1,20 ml, 6,87 mmol) seguido de ter-butil 2-bromoacetato (0,266 ml, 1,80 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se diluyó con EtOAc (125 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas de solvente se separaron y los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en DCM (25 ml) y se trató con TFA (2,65 ml, 34,4 mmol), y la solución se agitó

durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (5 ml) y la agitación a temperatura ambiente se reanudó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el aceite residual se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (5 ml). El precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se suspendió y trituro en dietiléter durante 3 h. El material se recolectó mediante filtración, se lavó con hexanos y se secó en un horno de vacío durante la noche a 45 °C, lo que proporcionó clorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,989 g, 1,54 mmol, 90,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 604,2 [M+1]⁺.

[00339] **Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-**

tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)acetamida. Clorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,100 g, 0,156 mmol), 3-((3-amino-4-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona 2,2,2-trifluoroacetato (0,055 g, 0,156 mmol), DIEA (0,164 ml, 0,937 mmol) y DMF (1 ml) se combinaron y se agitaron durante 5 minutos. Se agregó HATU (0,065 g, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 h, la mezcla de reacción se filtró y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)acetamida (0,011 g, 0,013 mmol, 8,2 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 823,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67-10,89 (m, 1H), 8,35-8,47 (m, 1H), 8,24-8,35 (m, 1H), 8,02-8,14 (m, 1H), 7,10-7,28 (m, 4H), 6,90-7,10 (m, 1H), 6,38-6,55 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 3H), 4,18-4,29 (m, 2H), 3,49-3,81 (m, 5H), 2,56-2,79 (m, 4H), 2,01-2,15 (m, 1H), 1,81-1,98 (m, 1H), 1,40-1,57 (m, 6H), 1,00-1,25 (m, 4H).

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



[00340] **Ter-butil N-(3-bromo-5-nitrofenil)-N-ter-butoxicarbonil-carbamato.** A una solución de 3-bromo-5-nitro-anilina (5,50 g, 25,3 mmol, 1,00 eq) en piridina (50 ml) se le agregó Boc₂O (27,66 g, 126,7 mmol, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h, luego se diluyó con agua (30 ml) y EtOAc (60 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

salmuera (20 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (3 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar ter-butil N-(3-bromo-5-nitro-fenil)-N-ter-butoxicarbonil-carbamato (8,00 g, 19,2 mmol, 76,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,37 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 1,40 (s, 18H).

[00341] **Ter-butil (3-ciano-5-nitrofenil)carbamato.** A una mezcla de ter-butil N-(3-bromo-5-nitro-fenil)-N-ter-butoxicarbonil-carbamato (4,30 g, 10,31 mmol, 1,00 eq) en DMF (5 ml) se le agregó cianuro de zinc (2,42 g, 20,61 mmol, 2,00 eq), tetrakis[trifenilfosfin]paladio(0) (2,38 g, 2,06 mmol, 0,20 eq), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (4 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar ter-butil (3-ciano-5-nitrofenil)carbamato (1,10 g, 4,09 mmol, 30,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,24 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 1,50 (s, 9H).

[00342] **Ter-butil (3-amino-5-cianofenil)carbamato.** A una mezcla de ter-butil N-(3-ciano-5-nitro-fenil)carbamato (1,10 g, 4,2 mmol, 1,00 eq) en EtOH (30 ml) y agua (10 ml) se le agregó nitrato férrico (1,40 g, 25,1 mmol, 6,00 eq) y cloruro de amonio (2,24 g, 41,8 mmol, 10,00 eq) a 25 °C. La mezcla se calentó hasta 80 °C, se agitó durante 10 h en nitrógeno y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ter-butil (3-amino-5-cianofenil)carbamato (0,95 g, 4,07 mmol, 97,0 % de rendimiento) como un aceite marrón negro. MS (ESI) m/z 178,1 [M-55]⁺.

[00343] **3,5-diaminobenzonitrilo.** A una solución de ter-butil (3-amino-5-cianofenil)carbamato (0,200 g, 0,857 mmol, 1,00 eq) en EtOAc (2 ml) se le agregó una solución 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (2,14 ml, 10,00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, luego se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml × 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3,5-diaminobenzonitrilo (0,100 g, 0,751 mmol, 88,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 134,2 [M+1]⁺.

[00344] **3-amino-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)benzonitrilo.** A una solución de 3,5-diaminobenzonitrilo (0,100 g, 0,75 mmol, 1,00 eq) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (0,288 g, 1,50 mmol, 2,00 eq) en DMF (1 ml) se le agregó hidrogenocarbonato de sodio (0,094 g, 1,13 mmol, 1,50 eq). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua y hielo (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante TLC preparativa (50 % de EtOAc en éter de petróleo) para

proporcionar 3-amino-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)benzonitrilo (0,050 g, 0,204 mmol, 27,0 % de rendimiento), que se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 245,2 [M+1]⁺.

[00345] **2-(difluorometil-fluoranil)-4-isotiocianato-benzonitrilo.** A una solución de dicloruro de tiocarbonilo (44,2 g, 385 mmol, 29,5 ml) en agua (500 ml) se le agregó 4-amino-2-(difluorometil-fluoranil)benzonitrilo (48,0 g, 256 mmol) a 15 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 28 °C durante 12 h. El material se extrajo luego con DCM (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(difluorometil-fluoranil)-4-isotiocianato-benzonitrilo (52,0 g, 88,4 % de rendimiento) como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,48(m, 1H).

[00346] **2-(3-fluoro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanonitrilo.** A una solución de 4-amino-2-fluoro-fenol (25,0 g, 197 mmol) en DCM (250 ml) y acetona (125 ml) se le agregó trimetilsililformonitrilo (27,3 g, 275 mmol, 34,57 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,19 g, 9,83 mmol, 1,78 ml) a 0-5 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 20 °C durante 16 h, luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 % de EtOAc en petróleo) para obtener 2-(3-fluoro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanonitrilo (20,0 g, 53,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,93 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2,8 Hz, 12,0 Hz, 1H), 6,78-6,71 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 1,62 (s, 6H).

[00347] **4-[3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Una solución de 2-(3-fluoro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanonitrilo (20,0 g, 103 mmol) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (31 g, 134 mmol) en DMA (300 ml) se agitó durante 3 horas a 18 °C, luego se diluyó con MeOH (200 ml) y HCl acuoso (2 M, 200 ml) y se calentó hasta 70 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente (18 °C), se mezcló con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (11-16 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-[3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (19 g, 43,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00-7,96 (m, 2H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 1,60 (s, 6H).

[00348] **Ter-butil 4-[2-[4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato.** A una solución de 4-[3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (11,4 g, 26,9 mmol) y carbonato de cesio (13,1 g, 40,3 mmol) en DMF (330 ml) se le agregó ter-butil 4-(2-

cloroetil)piperazina-1-carboxilato (10 g, 40,3 mmol) a 18 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 10 h, luego se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante (20 g) se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ter-butil 4-[2-[4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (12,4 g, 72,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,99-7,96 (m, 2H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 3H), 4,24 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,89 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 1,59 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).

[00349] **4-[3-[3-fluoro-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de ter-butil 4-[2-[4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-fluoro-fenoxi]etil]piperazina-1-carboxilato (16,4 g, 25,8 mmol) en DCM (100 ml) se le agregó TFA (26,5 g, 232 mmol, 17,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 10 h y luego se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y el pH se ajustó a pH 8~9 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la solución resultante se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 2), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite amarillo claro. El residuo se liofilizó para obtener 4-[3-[3-fluoro-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (12,1 g, 87,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,99-7,96 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 3H), 4,24 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94-2,86 (m, 6H), 2,59 (s, 4H), 1,59 (s, 6H).

[00350] **Metil 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato.** 4-(3-(3-fluoro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,250 g, 0,467 mmol) se combinó con metil 2-bromoacetato (0,047 ml, 0,47 mmol) en THF (4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente en un vial con tapa de rosca durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos, seguido de 5 % de MeOH en EtOAc (500 ml)) para proporcionar el compuesto del título (0,230 g, 0,379 mmol, 81,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 608 [M+1]⁺.

[00351] **Ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acético.** Una solución de metil 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato (0,230 g, 0,379 mmol) en THF (2 ml) se trató con una

solución de hidróxido de litio hidrato (0,159 g, 3,79 mmol) en agua (2,00 ml). Después de 30 minutos, el pH se ajustó a 5 con una solución acuosa 2,0 M de HCl y la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se

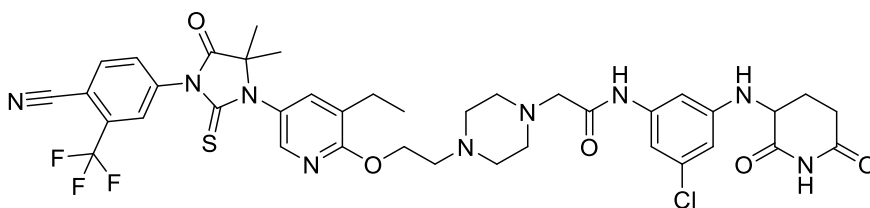
filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un

sólido blanco (0,183 g, 0,308 mmol, 81 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 594 $[M+1]^+$.
[00352] **Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.**

A una solución de 3-amino-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)benzonitrilo (0,040 g, 0,16 mmol, 1,0 eq) y ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,097 g, 0,16 mmol, 1,0 eq) en DMF (1 ml) se le agregó HATU (0,093 g, 0,24 mmol, 1,5 eq) y DIEA (0,064 g, 0,49 mmol, 3,0 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en nitrógeno y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-

(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,050 g, 0,060 mmol, 37,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 820,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,82 (s, 1H), 10,51 (br s, 1H), 8,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 4,57 (br s, 2H), 4,40 (br dd, J = 4,8, 11,8 Hz, 1H), 4,19-3,76 (m, 7H), 3,60 (br s, 5H), 3,40 (br s, 2H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,52 (s, 6H).

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



[00353] **6-cloro-5-vinilpiridin-3-amina.** Una mezcla de 5-bromo-6-cloropiridin-3-amina (0,750 g, 3,62 mmol, 1 eq), tributilestaniletileno (1,52 ml, 5,19 mmol, 1,43 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,209 g, 0,181 mmol, 5 % molar) y cloruro de litio (0,476 g, 11,2 mmol, 3,10 eq) en dioxano (19,0 ml, 0,190 molar) se calentó a reflujo durante 24 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0-15 % de MeOH en DCM) para proporcionar 6-cloro-5-vinilpiridin-3-amina (0,804 g, 3,20

mmol, 89,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 155,0 $[M+1]^+$.

[00354] **Clorhidrato de 6-cloro-5-etilpiridin-3-amina.** Una solución de 6-cloro-5-vinilpiridin-3-amina (0,194 g, 1,25 mmol, 1 eq) en EtOH (12,5 ml, 0,1 molar) se purgó con gas nitrógeno y se trató con 10 % de Pd/C (0,099 g, 0,094 mmol, 7,5 % molar). La suspensión se purgó con gas hidrógeno y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar un aceite amarillo pálido que se suspendió en DCM (5,17 ml, 0,226 molar), y se trató con una solución de HCl en dioxano (4,38 ml, 17,53 mmol, 15 eq), y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de 6-cloro-5-etilpiridin-3-amina (0,226 g, 1,171 mmol, 93,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 157,0 $[M+1]^+$.

[00355] **2-((6-cloro-5-etilpiridin-3-il)amino)-2-metilpropanonitrilo.** Se agregaron acetona cianohidrina (0,307 ml, 3,36 mmol, 2,87 eq) y sulfato de magnesio (0,324 g, 2,69 mmol, 2,3 eq) al clorhidrato de 6-cloro-5-etilpiridin-3-amina (0,226 g, 1,17 mmol, 1 eq), TEA (0,280 ml, 1,17 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80 % en EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-((6-cloro-5-etilpiridin-3-il)amino)-2-metilpropanonitrilo (0,232 g, 1,04 mmol, 30,9 % de rendimiento) como un residuo amarillo. MS (ESI) m/z 224,2 $[M+1]^+$.

[00356] **4-(3-(6-cloro-5-etilpiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de 2-((6-cloro-5-etilpiridin-3-il)amino)-2-metilpropanonitrilo (0,232 g, 1,04 mmol, 1 eq) en DMA (2,19 ml) se le agregó 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,284 g, 1,24 mmol, 1,19 eq) a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego a 70 °C durante 4 h. A una solución de reacción se le agregaron MeOH (2,188 ml, 0,474 molar) y una solución acuosa 3 M de HCl (1,46 ml, 4,38 mmol, 4,22 eq), y se reanudó el calentamiento hasta 70 °C. Luego de 18 h, la reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM). Las fracciones correspondientes se combinaron y se concentraron para obtener 4-(3-(6-cloro-5-etilpiridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,117 g, 0,258 mmol, 24,91 % de rendimiento) como un sólido naranja. MS (ESI) m/z 453,2 $[M+1]^+$.

[00357] **Ter-butil 4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** Ter-butil 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato (0,028 g, 0,12 mmol, 1 eq) y 4-(3-(6-cloro-5-etilpiridin-3-il)-4,4-

dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,056 g, 0,12 mmol, 1 eq) se disolvieron en THF (2,86 ml, 0,043 molar). Se agregó una solución 1,0 M de ter-butóxido de potasio en THF (0,618 ml, 0,62 mmol, 5 eq), y la reacción se calentó hasta 60 °C durante 36 h, lo que dio como resultado una desprotección parcial del producto. La reacción se enfrió hasta 25 °C, y se
 5 agregó Boc₂O (0,034 ml, 0,15 mmol, 1,2 eq). Después de 4 h, la reacción se inactivó con agua y se diluyó con DCM, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron, y el material en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-4 % de MeOH en DCM). Las fracciones correspondientes se combinaron y concentraron para proporcionar ter-butil 4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,033 g, 0,051 mmol, 41,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 647,2 [M+1]⁺.

[00358] **Clorhidrato de 4-(3-(5-etil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Una suspensión de ter-butil 4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,033 g, 0,051 mmol, 1 eq) en DCM (0,226 ml, 0,226 molar) se trató con una solución de HCl en dioxano (0,191 ml, 0,765 mmol, 15 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 4-(3-(5-etil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,030 g, 0,051 mmol, 101 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 547,2 [M+1]⁺.

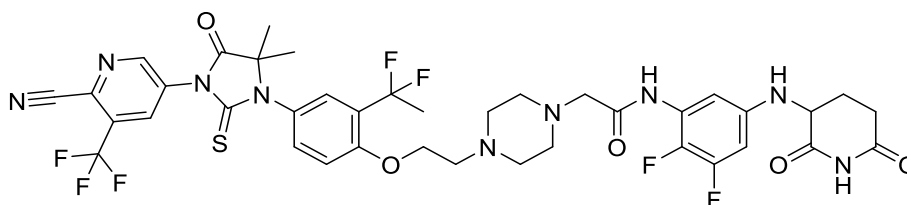
[00359] **Ter-butil 2-(4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetato.** Se agregó ter-butil 2-bromoacetato (9,97 ml, 0,062 mmol, 1,2 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(3-(5-etil-6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-3-il)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,030 g, 0,051 mmol, 1 eq), THF (0,440 ml, 0,117 molar) y TEA (0,029 ml, 0,206 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 60 °C. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-4 % de MeOH en DCM) para obtener ter-butil 2-(4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetato (0,014,2 g, 0,021 mmol, 41,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 661,4 [M+1]⁺.

[00360] **Clorhidrato de ácido 2-(4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acético.** Una suspensión de ter-butil 2-(4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetato (0,014 g, 0,021 mmol, 1 eq) en DCM (0,500 ml) se trató con una solución de ácido clorhídrico en dioxano (0,081 ml, 0,322 mmol, 15 eq), y se agitó a

temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de ácido 2-(4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,014 g, 0,022 mmol, 102 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 605,2 [M+1]⁺.

5 [00361] **Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetamida.** Clorhidrato de ácido 2-(4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acético (14 mg, 0,023 mmol, 1 eq) se combinó con sal de trifluoroacetato de 3-((3-amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (8,51 mg, 0,023 mmol, 1 eq), HATU (9,68 mg, 0,025 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,016 ml, 0,093 mmol, 4 eq) y DMF (0,116 ml), y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-((5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-il)oxi)etil)piperazin-1-il)acetamida (5 mg, 5,47 µmol, 23,6 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 840,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ ppm 9,12 (br s, 1H), 8,7-8,8 (m, 1H), 8,1-8,2 (m, 3H), 7,9-8,0 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,03 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,04 (br d, 1H, J=6,6 Hz), 4,54 (t, 2H, J=5,5 Hz), 4,24 (ddd, 1H, J=5,2, 6,7, 12,1 Hz), 3,06 (s, 2H), 2,86 (br t, 2H, J=5,7 Hz), 2,77 (ddd, 2H, J=5,4, 12,6, 17,3 Hz), 2,7-2,7 (m, 4H), 2,67 (q, 4H, J=7,3 Hz), 2,60 (br s, 4H), 1,57 (s, 6H), 1,25 (t, 3H, J=7,6 Hz).

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



25 [00362] **2-(1,1-difluoroetil)-4-nitrofenol.** Una solución de 1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)etanona (1,27 g, 7,00 mmol) en DCM (18 ml) se enfrió hasta 0 °C y trifluoruro de bis (2-metoxietil)aminosulfuro (Deoxo-Fluor®, 2,58 ml, 14,0 mmol) se agregó por goteo durante 2 min. La mezcla se agitó durante 2,5 h, tiempo durante el cual la temperatura aumentó gradualmente hasta 20 °C. La mezcla se vertió en agua y hielo (30 ml) y se mezcló durante 5 minutos. La capa orgánica se eliminó, la capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio y carbón activado. Una solución se filtró y se concentró, y el sólido residual se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-40 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige claro (1,23 g, 86,0 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,33 (d, J=2,57 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=8,99, 2,63 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=9,05 Hz, 1 H), 6,51 - 6,92 (br s, 1 H), 2,08 (t, J=18,9 Hz, 3 H).

5 [00363] **Ter-butil 4-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A una solución de 2-(1,1-difluoroetil)-4-nitrofenol (1,20 g, 5,91 mmol) y ter-butil 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato (2,08 g, 7,09 mmol) en DMF seco (12 ml) se le agregó carbonato de cesio (3,85 g, 11,81 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 65 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y hielo (60 ml) y se mezcló.
10 La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron en sulfato de magnesio con carbón activado. Una solución se filtró a través de un tapón de gel de sílice, se eluyó con elución de EtOAc y se concentró, y el residuo se secó al vacío para obtener ter-butil 4-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato como un sólido de color tostado claro (2,33 g, 95 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 416,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400
15 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,44 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J=9,11, 2,75 Hz, 1 H), 7,03 (d, J=9,17 Hz, 1 H), 4,26 (t, J=5,56 Hz, 2 H), 3,40 - 3,47 (m, 4 H), 2,88 (t, J=5,56 Hz, 2 H), 2,49 - 2,58 (m, 4 H), 2,00 (t, J=18,8 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H).

[00364] **Ter-butil 4-(2-(4-amino-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A una solución de ter-butil 4-(2-(2-(1,1-difluoroetil)-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (2,30 g, 5,54 mmol) en MeOH (20 ml) se le agregó 10 % de Pd/C con 50 % en peso de agua (1,18 g, 0,554 mmol) y la mezcla se purgó con gas H₂. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se purgó con gas nitrógeno, se filtró a través de Celite empaquetado y se concentró. El jarabe residual se disolvió en dietiléter, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía
25 en columna de gel de sílice (25-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar ter-butil 4-(2-(4-amino-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato como un jarabe de color dorado claro (1,85 g, 87,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 386,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,87 (d, J=2,81 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=8,68 Hz, 1 H), 6,68 (d, J=8,61 Hz, 1 H), 4,05 (t, J=5,69 Hz, 2 H), 3,51 (br s, 2 H), 3,38 - 3,46 (m, 4 H), 2,78 (t, J=5,69 Hz, 2 H), 2,44 - 2,58 (m, 4 H), 1,99 (t, J=18,8
30 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H).

[00365] **Ter-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** Una solución de ter-butil 4-(2-(4-amino-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (1,59 g, 4,13 mmol) en acetona (15 ml) se enfrió hasta 0 °C y se agregó cianuro de trimetilsililo (0,774 ml, 6,19 mmol) seguido de trifluormetilsulfonato de trimetilsililo (0,037 ml, 0,21 mmol). La mezcla se agitó durante 7 h, tiempo
35 durante el cual la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente después de

aproximadamente 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se separó en bicarbonato de sodio acuoso saturado y EtOAc y se mezcló. La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio con carbón activado y se filtraron a través de un tapón de gel de sílice con elución con EtOAc. Una solución se concentró y el residuo se secó al vacío para proporcionar ter-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato como un sólido rosa tenue (1,77 g, 95,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 453,4 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,02 - 7,19 (m, 2 H), 6,89 (d, J=8,68 Hz, 1 H), 4,11 (t, J=5,56 Hz, 2 H), 3,35 - 3,52 (m, 4 H), 2,82 (t, J=5,62 Hz, 2 H), 2,44 - 2,60 (m, 4 H), 2,01 (t, J=18,8 Hz, 3 H), 1,64 (s, 6 H), 1,46 (s, 9 H).

[00366] **4-(3-(3-(1,1-difluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de ter-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,200 g, 0,442 mmol) en DMF (1,0 ml) se le agregó 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,121 g, 0,530 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Se agregó 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo adicional (0,020 g) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (3 ml). Se agregó una solución acuosa 2,0 M de HCl (1,11 ml, 2,21 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 23 h. La mezcla se concentró, el jarabe residual se disolvió en HCl acuoso 5,0 M en alcohol isopropílico (3 ml) y se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, el residuo se separó en EtOAc y agua y se enfrió hasta 0 °C. La mezcla se trató con una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio hasta pH = 9-10, la capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-100 % de EtOAc en hexanos y luego 5-50 % de MeOH en DCM) para proporcionar 4-(3-(3-(1,1-difluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (0,112 g, 44,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 582,2 [M+1]⁺.

[00367] **Ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato.** A una solución de 5-(3-(3-(1,1-difluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,140 g, 0,240 mmol) y DIEA (0,092 ml, 0,529 mmol) en THF seco (2 ml) se le agregó ter-butil 2-bromoacetato (0,039 ml, 0,264 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (4 ml), se agregó a agua (10 ml) y se mezcló. La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se

concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de una solución al 10 % de hidróxido de amonio en MeOH en DCM) para proporcionar ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato como una espuma incolora (0,085 g, 51,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 697,2 [M+1]⁺.

[00368] **Trifluoroacetato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético.** A una solución de ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato (0,083 g, 0,12 mmol) en DCM (1 ml) se le agregó TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el vidrio residual se sometió a ultrasonido en dietiléter para obtener un sólido granular. El sólido se recolectó, se lavó con dietiléter y se secó al vacío para proporcionar trifluoroacetato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético como un sólido blanco (0,083 g, 92,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 641,2 [M+1]⁺.

[00369] **Bis-ter-butil (N-3-nitro-5,6-difluorofenil)iminodicarbonato.** Se colocó 2,3-difluoro-5-nitroanilina (1,0 g, 5,74 mmol) en un vial con Boc₂O (3,33 ml, 14,36 mmol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,351 g, 2,87 mmol), TEA (1,60 ml, 11,49 mmol) y THF (50,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. Se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para obtener un aceite naranja oscuro. El aceite se disolvió en EtOAc y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para obtener bis-ter-butil (N-3-nitro-5,6-difluorofenil)iminodicarbonato (1,29 g, 3,45 mmol, 60,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,53 (ddd, J=2,81, 6,72, 9,78 Hz, 1H), 8,42 (td, J=2,34, 5,84 Hz, 1H), 1,34-1,46 (m, 18H); MS (ESI) m/z 397,0 [M+Na]⁺.

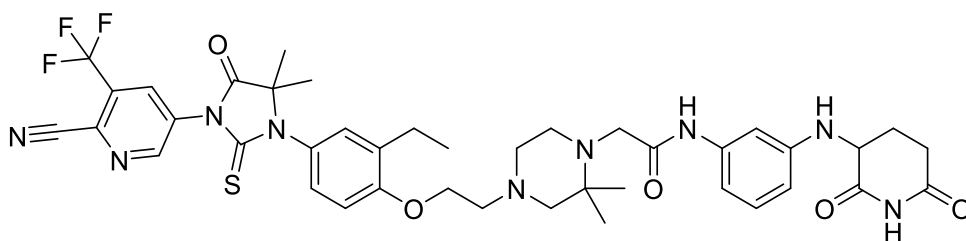
[00370] **Bis-ter-butil (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)iminodicarbonato.** Bis-ter-butil (N-3-nitro-5,6-difluorofenil)iminodicarbonato (0,200 g, 0,534 mmol), 3-bromopiperidina-2,6-diona (0,513 g, 2,67 mmol), zinc (0,175 g, 2,67 mmol) y tetrahidrato de cloruro de hierro(II) (0,032 g, 0,16 mmol) se combinaron en NMP (1,5 ml). Después de degasificar durante algunos minutos con argón y tratar con cloruro de trimetilsililo (0,171 ml, 1,34 mmol), la mezcla de reacción se agitó sellada durante la noche a 90 °C y luego se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (15 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de Celite. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y luego con salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite verde oscuro. El aceite se disolvió en EtOAc y se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener bis-ter-butil (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)iminodicarbonato (0,075 g, 0,16 mmol, 30,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 300,0 [M – (Boc+t-butilo)]+.

5 [00371] **Diclorhidrato de 3-((3-amino-4,5-difluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona.** Bis-ter-butil (5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)iminodicarbonato (0,075 g, 0,165 mmol) en solución en DCM (1,0 ml) se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (1,0 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. Se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles a presión reducida para obtener diclorhidrato de 3-((3-amino-4,5-
10 difluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,074 g, 0,23 mmol, 137 % de rendimiento) como un sólido naranja claro. MS (ESI) m/z 256,0 [M+1]+.

[00372] **2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)acetamida.** A una solución de trifluoroacetato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-
15 difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,113 g, 0,150 mmol) y diclorhidrato de 3-((3-amino-4,5-difluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,054 g, 0,165 mmol) en DMF seco (1,0 ml) se le agregaron secuencialmente HATU (0,068 g, 0,180 mmol) y DIEA (0,131 ml, 0,749 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se usaron diclorhidrato de 3-((3-amino-4,5-
20 difluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,025 g), HATU (0,035 g) y DIEA (0,070 ml) adicionales y la mezcla se agitó durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua y hielo (10 ml) con agitación y la suspensión resultante se filtró. El sólido recolectado se lavó con agua y dietiléter y se disolvió en una solución al 25 % de ácido fórmico en DMSO (2 ml). La solución se filtró (membrana de nylon de 45 µm) y se purificó a través de métodos estándar para
25 proporcionar 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,3-difluorofenil)acetamida (0,010 g, 8,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 878,0 [M+1]+; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,82 (br s, 1 H), 9,81 (br s, 1 H), 9,26 (br s, 1 H), 8,83 (br s, 1 H), 7,17 - 7,65 (m, 4 H), 6,98 (br s, 1 H), 6,22 (br s, 1 H), 4,48 (br s, 2 H), 4,28 (br s, 1 H), 3,08 - 3,16 (m, 4
30 H), 2,67 - 2,77 (m, 4 H), 2,02 - 2,16 (m, 5 H), 1,90 (br s, 3 H), 1,55 (br s, 9 H).

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



5

[00373] **1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenceno.** A la mezcla de 2-bromo-4-nitrofenol (30,00 g, 137,61 mmol, 1 eq) y carbonato de potasio (57,06 g, 412,8 mmol, 3 eq) en acetonitrilo (300 ml) se le agregó (bromometil)benceno (25,89 g, 151,4 mmol, 1,1 eq) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el producto, y se obtuvo 1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenceno (35,80 g, 116,2 mmol, 84,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 332,0 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,44 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 2,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 3H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 5,37 (s, 2H).

10

15

[00374] **1-(benciloxi)-4-nitro-2-vinilbenceno.** A una mezcla de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenceno (20,00 g, 64,91 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (19,99 g, 129,82 mmol, 2,0 eq) y fosfato de potasio (41,33 g, 194,72 mmol, 3 eq) en dioxano (300 ml) y agua (150 ml) se le agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (4,75 g, 6,49 mmol, 0,1 eq) a temperatura ambiente (25 °C). La mezcla de reacción se desgasificó y luego se calentó hasta 100 °C durante 12 h en nitrógeno, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-1 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el producto, y se obtuvo 1-(benciloxi)-4-nitro-2-vinilbenceno (12,50 g, 48,97 mmol, 75,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 278,1 $[M+Na]^+$.

20

25

[00375] **4-amino-2-etilfenol.** A una solución de 1-(benciloxi)-4-nitro-2-vinilbenceno (12,50 g, 48,97 mmol, 1 eq) en MeOH (50 ml) y THF (50 ml) se le agregó Pd/C (2,00 g, 10 % de pureza) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante 12 h y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-2 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el producto, y se obtuvo 4-amino-2-etilfenol (6,40 g, 46,65 mmol, 95,3 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 170,2 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,13 (s, 1H), 6,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,23 (dd, $J = 2,8, 8,3$ Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 2,41 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

30

35

[00376] **5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** A una solución de 5-amino-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (20,00 g, 106,88 mmol, 1 eq) en tolueno (200 ml) se le agregó dicloruro de tiocarbonilo (24,58 g, 213,76 mmol, 16,39 ml, 2 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 110 °C

durante 12 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el producto, 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (18,90 g, 82,47 mmol, 77,2 % de rendimiento), que se obtuvo como un líquido amarillo. MS (ESI) m/z 230,1 $[M+1]^+$.

5 [00377] **2-((3-etil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo.** A una solución de 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (18,64 g, 219,00 mmol, 20 ml, 4,69 eq) en 4-amino-2-etilfenol (6,400 g, 46,65 mmol, 1 eq) se le agregó sulfato de magnesio (14,04 g, 116,62 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 h, luego se vertió en EtOAc-agua (v/v = 1/1, 100 ml) y se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml $\times$ 2). Los
10 extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml $\times$ 5), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo 2-((3-etil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo (12,00 g, crudo) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 205,1 $[M+1]^+$.

[00378] **5-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** Una solución de 2-((3-etil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo
15 (9,50 g, 46,51 mmol, 1 eq) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (8,53 g, 37,21 mmol, 0,8 eq) en DMF (100 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h. Luego, se agregó una solución 4,0 M de HCl/MeOH (100 ml, 2,15 eq). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 12 h y luego se concentró al vacío para eliminar MeOH. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml $\times$ 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50
20 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el producto, 5-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (13,30 g, 30,61 mmol, 65,8 % de rendimiento), que se obtuvo como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 457,2 $[M+Na]^+$.

25 [00379] **Ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** 5-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,800 g, 1,84 mmol), ter-butil 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,887 g, 2,76 mmol), yoduro de sodio (0,276 g, 1,84 mmol) y carbonato de cesio (0,900 g, 2,76 mmol) se combinaron en DMF
30 (7,366 ml) y se calentaron hasta 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (150 ml) y agua (50 ml). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones se combinaron y se concentraron a
35 presión reducida para proporcionar ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,45 g,

2,15 mmol, 117 % de rendimiento) como un aceite. MS (ESI) m/z 675,4 [M+1]⁺.

[00380] **Ter-butil 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** Se combinaron ter-butil 2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato (3,60 g, 16,8 mmol) y ácido fosfórico, sal de potasio (10,70 g, 50,4 mmol) en THF (168 ml). A esta mezcla se le agregó 1,2-dibromoetano (21,7 ml, 252 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 48 h, se filtró y se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite que se disolvió en un mínimo de DCM y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-70 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar ter-butil 4-(2-bromoetil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato (2,93 g, 9,12 mmol, 54,3 % de rendimiento) como un aceite que se secó durante la noche al vacío. MS (ESI) m/z 321,2, 323,2 [M+1, M+3]⁺.

[00381] **Clorhidrato de 5-(3-(4-(2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** Ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,456 g, 2,158 mmol) se disolvió en DCM (40 ml) y se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (10,8 ml, 43,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró hasta obtener un aceite a presión reducida, que luego se trituró en dietiléter a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante, clorhidrato de 5-(3-(4-(2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,24 g, 2,02 mmol, 94,0 % de rendimiento), se recolectó mediante filtración y se secó en un horno de vacío durante 1,5 h. MS (ESI) m/z 575,2 [M+1]⁺.

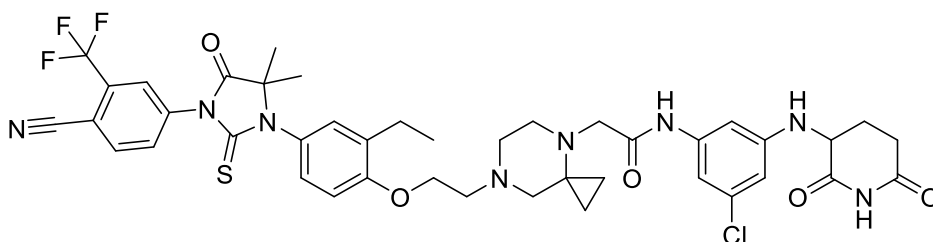
[00382] **Ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** Clorhidrato de 5-(3-(4-(2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,24 g, 2,02 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y se trató con DIEA (1,77 ml, 10,11 mmol) seguido de ter-butil 2-bromoacetato (0,314 ml, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. A esta mezcla se le agregó yoduro de sodio (0,303 g, 2,02 mmol, 1 eq), DMF (1 ml) y 0,75 equivalentes de DIEA y ter-butil 2-bromoacetato, y el calentamiento hasta 50 °C se reanudó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para obtener ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,32 g, 1,92 mmol, 95,0 % de rendimiento) como un aceite que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 689,3 [M+1]⁺.

[00383] **Triclorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acético.** Una solución de ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-

tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,32 g, 1,92 mmol) en DCM (10 ml) se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (15,6 ml, 62,3 mmol). Después de 6 h, la temperatura se aumentó hasta 45-50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, lo cual proporcionó Triclorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acético como un sólido de color tostado (1,37 g, 1,84 mmol, 96,0 % de rendimiento). MS(ESI) m/z 633 [M+1]⁺.

[00384] **Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Triclorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,125 g, 0,168 mmol, 1 eq) se combinó con sal de trifluoroacetato de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,056 g, 0,17 mmol, 1 eq), HATU (0,070 g, 0,18 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,177 ml, 1,01 mmol, 6 eq) y DMF (0,842 ml, 0,2 M), y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo mediante EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,063 g, 0,076 mmol, 45,1 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 834,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,14 (br s, 1H), 9,25 (d, 1H, J=1,7 Hz), 8,82 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,1-7,2 (m, 3H), 7,04 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,01 (br s, 1H), 6,83 (br d, 1H, J=8,3 Hz), 6,45 (dd, 1H, J=1,8, 8,0 Hz), 4,42 (br s, 2H), 4,27 (br dd, 1H, J=4,8, 11,4 Hz), 3,3-3,5 (m, 6H), 3,2-3,3 (m, 4H), 2,6-2,8 (m, 5H), 2,10 (td, 1H, J=4,1, 8,5 Hz), 1,91 (dq, 1H, J=4,8, 12,1 Hz), 1,52 (s, 6H), 1,41 (br s, 3H), 1,35 (br s, 3H), 1,18 (t, 3H, J=7,5 Hz).

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



[00385] **2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenzoceno.** A una solución de 2-bromo-4-nitrofenol (10 g, 45,9 mmol) en DMF (115 ml) se le agregó carbonato de cesio (29,9 g, 92 mmol) seguido de

1,2-dibromoetano (39,5 ml, 460 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (400 ml), agua (75 ml) y salmuera (75 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta secarse. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (9,20 g, 28,3 mmol, 61,7 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 325,9 [M+1]⁺.

[00386] **Ter-butil 7-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato.** A una solución de 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenceno (6,20 g, 19,08 mmol) en DMF (47,7 ml) se le agregaron DIEA (6,66 ml, 38,2 mmol) y ter-butil 4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato (4,86 g, 22,90 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (400 ml), agua (75 ml) y salmuera (75 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (8,29 g, 18,18 mmol, 95,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 456,2 [M+1]⁺.

[00387] **Ter-butil 7-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato.** Ter-butil 7-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato (8,71 g, 19,1 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (7,67 g, 57,3 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]dicloropaladio(II) (3,12 g, 3,82 mmol) y carbonato de cesio (18,66 g, 57,3 mmol) se combinaron en una mezcla 4:1 de THF (100 ml) y agua (25 ml), se calentaron durante 6 h a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Las capas de solvente se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice [0-70 % de EtOAc (que contiene 10 % de una solución 7 N de amoníaco en MeOH) en hexanos] para proporcionar el compuesto del título, suponiendo un rendimiento teórico. MS (ESI) m/z 404,2 [M+1]⁺.

[00388] **Ter-butil 7-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato.** Se purgó una solución de ter-butil 7-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato (7,92 g, 19,63 mmol en MeOH (196 ml) con nitrógeno, y se la trató con 10 % de Pd/C humedecido (2,09 g, 1,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se necesitó 10 % de paladio humedecido adicional (2 g) y 12 h de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno para lograr una conversión completa. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ter-butil 7-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato (6,52 g, 17,36 mmol, 88 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 376,2 [M+1]⁺.

[00389] **Clorhidrato de 4-(3-(4-(2-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Ter-butil 7-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-carboxilato (3,50 g, 7,91 mmol) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,80 g, 7,91 mmol) se combinaron en DMA (26,4 ml) y se mezclaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con MeOH (10 ml) y una solución acuosa 3 N de HCl (10 ml), y se agitó a 70 °C durante 6 h, luego se diluyó con EtOAc (400 ml) y agua (50 ml), y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Las capas de solvente se separaron y se comprobó el pH de la capa acuosa para asegurar su basicidad. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 75 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite a presión reducida. Este aceite se disolvió en DCM (30 ml) y se agregó una solución 4 N de HCl en dioxano (29,6 ml, 119 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró hasta secarse a presión reducida. El material se trituró con dietiléter durante la noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,193 g, 5,25 mmol, 66,5 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 572,2 [M+1]⁺.

[00390] **5-clorobencen-1,3-diamina.** 1,3-dibromo-5-clorobenceno (30,00 g, 111 mmol, 1 eq), difenilmetanimina (44,7 ml, 266 mmol, 2,4 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2,03 g, 2,22 mmol, 2 % molar), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (4,15 g, 6,66 mmol, 6 % molar) y t-butoxido de sodio (27,7 g, 289 mmol, 2,6 eq) en tolueno (556 ml, 0,067 M) se calentaron hasta 80 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se disolvió en THF (444 ml, 0,049 molar), se trató con una solución acuosa 1,0 N de HCl (388 ml, 388 mmol, 3,5 eq) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla 3:1 de EtOAc y hexano y la capa acuosa se lavó con una mezcla 3:1 de EtOAc y hexano. El pH de la capa acuosa se ajustó a 11 con una solución acuosa 1,0 N de NaOH y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener 5-clorobencen-1,3-diamina (13,48 g, 95 mmol, 85,0 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 143,0 [M+1]⁺.

[00391] **3-((3-amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona.** 5-clorobencen-1,3-diamina (13,48 g, 95 mmol, 1 eq), 3-bromopiperidina-2,6-diona (18,15 g, 95 mmol, 1 eq) y bicarbonato de sodio (9,53 g, 113 mmol, 1,2 eq) se combinaron en DMF (95 ml, 1 molar) y se calentaron a 50 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se separó en EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos, seguido de 20 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar

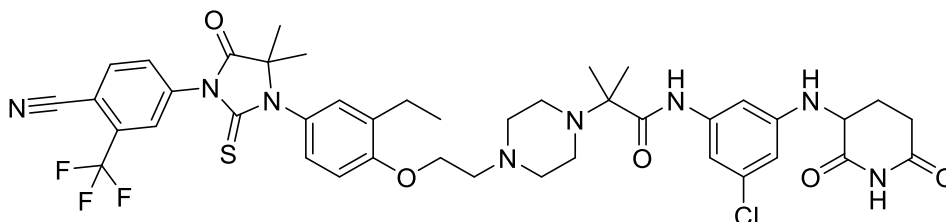
3-((3-amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (2,38 g, 9,37 mmol, 9,9 % de rendimiento) como un sólido verde azulado. MS (ESI) m/z 254,0 $[M+1]^+$.

[00392] **2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** 3-((3-amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (3,74 g, 14,74 mmol, 1 eq), ácido 2-cloroacético (1,06 ml, 17,69 mmol, 1,2 eq), HATU (8,41 g, 22,11 mmol, 1,5 eq) y DIEA (7,72 ml, 44,2 mmol, 3 eq) se combinaron en DMF (42,1 ml, 0,350 molar) y se agitaron a temperatura ambiente. Luego de 10 min, la mezcla de reacción se separó en EtOAc y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar un aceite verde, que se trituró en DCM y hexanos. Tras la eliminación de los solventes a presión reducida y secado adicional a alto vacío, 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (3,25 g, 9,84 mmol, 66,7 % de rendimiento) se aisló como un sólido verde claro. MS (ESI) m/z 330,0 $[M]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 6,92 (t, 1H, $J=1,7$ Hz), 6,82 (t, 1H, $J=1,8$ Hz), 6,47 (t, 1H, $J=1,9$ Hz), 6,32 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,7-2,8 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,90 (dq, 1H, $J=4,7, 12,4$ Hz).

[00393] **Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(7-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)acetamida.** Se agregó 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,285 g, 0,863 mmol, 1,5 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(3-(4-(2-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,350 g, 0,576 mmol, 1 eq), yoduro de sodio (0,129 g, 0,863 mmol, 1,5 eq), DMF (4,80 ml, 0,12 molar) y DIEA (0,402 ml, 2,302 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 60 °C. La solución se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida, y el material crudo se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(7-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-il)acetamida (0,122 g, 0,141 mmol, 24,5 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 865,3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,79 (s, 1H), 10,58 (br s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 8,29 (d, 1H, $J=1,7$ Hz), 8,08 (dd, 1H, $J=1,6, 8,2$ Hz), 7,1-7,2 (m, 3H), 6,9-7,0 (m, 2H), 6,45 (t, 1H, $J=1,8$ Hz), 4,4-4,6 (m, 2H), 4,32 (dd, 1H, $J=4,8, 11,7$ Hz), 3,3-3,5 (m, 6H), 3,11 (br d, 1H, $J=12,8$ Hz), 2,92 (br d, 1H, $J=12,1$ Hz), 2,5-2,8 (m, 4H), 2,5-2,5 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,90 (dq, 1H, $J=4,9, 12,3$ Hz), 1,50 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, $J=7,5$ Hz), 1,02 (br s, 1H), 0,87 (br s, 2H), 0,6-0,7 (m, 1H).

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

etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida



[00394] **4-(2-(4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** Una mezcla de ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (1,00 g, 2,00 mmol, 1 eq) (preparado como se describe en la presente), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,62 g, 4,00 mmol, 2 eq), fosfato de potasio (2,12 g, 9,99 mmol, 5 eq), (1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocen)-dicloropaladio(II) (0,29 g, 0,40 mmol, 0,2 eq) en dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno, luego se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se vertió en agua y hielo (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml×2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20 %-33 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar ter-butil 4-(2-(4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,50 g, 1,12 mmol, 55,9 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 448,1 [M+1]⁺.

[00395] **Ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A una solución de ter-butil 4-(2-(4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,500 g, 1,120 mmol, 1 eq) en MeOH (10 ml) se le agregó Pd-C (10 %, 0,2 g) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 40 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para proporcionar ter-butil 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,320 g, 0,712 mmol, 63,7 % de rendimiento), que se obtuvo como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 450,3 [M+1]⁺.

[00396] **Ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de ter-butil 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,319 g, 0,71 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,486 g, 2,13 mmol, 3 eq) en EtOAc (2 ml) se le agregó TEA (0,359 g, 3,55 mmol, 5 eq). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 12 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (66,7 % de EtOAc en éter de petróleo). Ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-

tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,315 g, 0,488 mmol, 68,8 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 646,4 [M+1]⁺.

[00397] **Clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,315 g, 0,488 mmol, 1 eq) en EtOAc (2 ml) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 10 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El material crudo se usó sin purificación adicional, lo cual proporcionó clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,300 g, 10
crudo) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 546,1 [M+1]⁺.

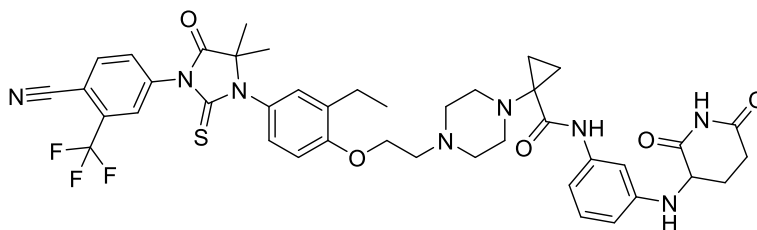
[00398] **Ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoato.** Se agregó ter-butil 2-bromo-2-metilpropanoato (0,077 ml, 0,41 mmol, 1,2 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,34 mmol, 1 eq), THF (2,94 ml, 0,12 molar) y TEA (0,192 ml, 1,37 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agregó durante 4 días a 85 °C. Se agregaron 4,8 eq adicionales de ter-butil 2-bromo-2-metilpropanoato a la reacción, y la reacción se agitó a 85 °C durante 4 días adicionales. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-100 % de EtOAc en hexanos seguido de 0-5 % de MeOH en DCM) para obtener ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoato (0,026 g, 0,038 mmol, 11,0 % de rendimiento) como un sólido beige contaminado con algún producto de hidantoína. MS (ESI) m/z 688,2 [M+1]⁺.

[00399] **Triclorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico.** Una suspensión de ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoato (0,026 g, 0,038 mmol, 1 eq) en DCM (0,170 ml, 0,226 M), se trató con una solución de HCl en dioxano (142 µl, 0,567 mmol, 15 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se concentró para proporcionar triclorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico (0,028 g, 0,038 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 632,2 [M+1]⁺.

[00400] **Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il) amino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida.** Una mezcla de triclorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-

etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoico (0,028 g, 0,038 mmol, 1 eq) combinado con 3-((3-amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,011 g, 0,038 mmol, 1 eq), HATU (0,016 g, 0,042 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,040 ml, 0,23 mmol, 6 eq) y DMF (0,189 ml, 0,2 molar) se agitó a 25 °C durante 4 días. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El material se purificó mediante métodos estándar para proporcionar clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida (0,002 g, 0,002 mmol, 5,2 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 867,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,40 (br s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 8,39 (d, 1H, J=8,2 Hz), 8,29 (d, 1H, J=1,6 Hz), 8,07 (dd, 1H, J=1,8, 8,3 Hz), 7,1-7,2 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,48 (br s, 2H), 4,35 (br dd, 1H, J=4,7, 11,7 Hz), 3,6-3,6 (m, 4H), 3,2-3,3 (m, 4H), 2,9-3,0 (m, 2H), 2,7-2,8 (m, 1H), 2,67 (q, 2H, J=7,5 Hz), 2,62 (td, 1H, J=4,0, 13,6 Hz), 2,07 (tt, 1H, J=3,9, 8,1 Hz), 1,90 (dq, 1H, J=4,0, 11,9 Hz), 1,50 (s, 6H), 1,2-1,2 (m, 6H), 1,17 (br t, 3H, J=7,5 Hz).

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



[00401] **Etil 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato.** Se agregó clorhidrato de etilo 1-aminociclopropanocarboxilato (0,500 g, 3,02 mmol, 1 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina (0,886 g, 3,30 mmol, 1,09 eq), EtOH (6,66 ml, 0,453 molar) y DIEA (5,30 ml, 30,3 mmol, 10,05 eq). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a 78 °C y luego se concentró a presión reducida. El material crudo se separó en DCM y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-10 % de EtOAc en hexanos) para obtener etil 1-(4-bencilpiperazin-1-il)-ciclopropanocarboxilato (0,409 g, 1,42 mmol, 47,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 289,2 [M+1]⁺.

[00402] **Clorhidrato de etil 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato.** A una solución de etil 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato (0,200 g, 0,694 mmol, 1 eq) en DCM anhidro (1,692 ml, 0,410 molar) enfriado hasta 0 °C se le agregó lentamente carboncloridato de 1-cloroetilo (0,110 ml, 1,02 mmol, 1,465 eq) para mantener la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla se

agitó a 18 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta secarse y el residuo se disolvió en EtOH (1,69 ml, 0,410 M). La solución resultante se agitó a 78 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se agitó luego en una mezcla 5:1 de EtOH y MTBE, y el precipitado se recolectó mediante filtración para obtener clorhidrato de etil 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato (0,107 g, 0,456 mmol, 65,7 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 199,2 [M+1]⁺.

[00403] **2-((3-bromo-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo.** A una solución de 4-amino-2-bromofenol (5,00 g, 26,6 mmol) en DCM (177 ml) y acetona (89 ml) se le agregaron cianuro de trimetilsililo (4,66 ml, 37,2 mmol) y trifluorometilsulfonato de trimetilsililo (0,241 ml, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró para eliminar el solvente. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-((3-bromo-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo (4,56 g, 17,87 mmol, 67,2 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 256,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,55 - 9,66 (m, 1 H), 7,05 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 6,83 - 6,87 (m, 1 H), 6,77 - 6,81 (m, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 1,55 (s, 6 H).

[00404] **4-(3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** 2-((3-bromo-4-hidroxifenil) amino)-2-metilpropanonitrilo (1,00 g, 3,92 mmol) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,894 g, 3,92 mmol) se combinaron en DMA (13,07 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron MeOH (5 ml) y una solución acuosa 3,0 N de HCl (5 ml) y la reacción se calentó a 70 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se separó en EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc antes de que las capas orgánicas combinadas se secasen en sulfato de magnesio, se filtrasen y se concentrasen a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,23 g, 2,423 mmol, 62,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 484,0 [M+1]⁺.

[00405] **Acetato de 2-bromo-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenilo.** Una solución de 4-(3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,75 g, 1,55 mmol) en DCM (7,74 ml) tratado con DIEA (0,541 ml, 3,10 mmol) y cloruro de acetilo (0,132 ml, 1,86 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Luego de 12 h, la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un aceite incoloro que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-50 % de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto del título (0,766 g, 1,455 mmol, 94 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 526,0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 2,1, 8,2

Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

[00406] **Acetato de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenilo.** A una mezcla de acetato de 2-bromo-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenilo (2 g, 3,80 mmol),
 5 metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis (N, N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,311 g, 0,380 mmol) y 2-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-N1,N1,N3,N3-tetrametilbencen-1,3-diamina (0,166 g, 0,38 mmol) combinada en un matraz Schlenk y purgada con argón se le agregó tolueno (15,20 ml). La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo durante 5 min y luego se trató con una solución 0,5 M de bromuro de etilzinc(II) en THF (6,08 ml, 3,04 mmol, 0,8
 10 equiv). Luego de 30 min, se usó un equivalente adicional de 0,5 de solución de bromuro de etilzinc(II) (3,80 ml, 1,90 mmol) a 0 °C durante 30 min, la reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa 2,0 M de HCl (2,470 ml, 4,94 mmol) y la mezcla se diluyó con EtOAc (350 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido
 15 marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-45 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar acetato de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenilo (0,986 g, 2,07 mmol, 55,0 % de rendimiento). MS(ESI) m/z 476 [M+1]⁺.

[00407] **4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Una suspensión de acetato de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenilo (0,876 g, 1,84 mmol) y carbonato de potasio (0,255 g, 1,84 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente. Luego de 40 min, la solución se diluyó con EtOAc (200 ml) y se separó con agua (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se
 20 secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,766 g, 1,76 mmol, 96,0 % de rendimiento). MS(ESI) m/z 434 [M+1]⁺.

[00408] **4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** 1,2-dibromoetano (2,99 ml, 34,6 mmol, 20,0 eq), carbonato de cesio (1,97 g, 6,06 mmol, 3,5 eq) y 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,750 g, 1,73 mmol, 1 eq) se disolvieron en DMF (20,36 ml, 0,085 M) en
 30 un matraz precalentado, y la reacción se agitó a 60 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexano). Las fracciones se concentraron hasta
 35 obtener un residuo que fue triturado con DCM y hexano para proporcionar 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,296 g, 0,548 mmol,

31,7 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 540,0 [M]⁺.

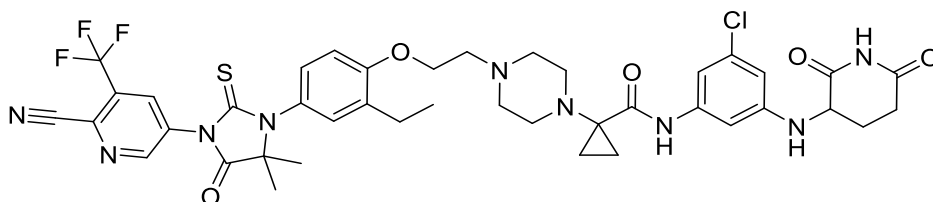
[00409] **Etil 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato.** A una solución de clorhidrato de etil 1-(piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato (0,107 g, 0,456 mmol, 1 eq) en DMF (4,56 ml, 0,1 molar) se le agregó 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,296 g, 0,547 mmol, 1,2 eq) y DIEA (0,279 ml, 1,596 mmol, 3,5 eq). El recipiente se selló y la mezcla se calentó hasta 60 °C con agitación durante 18 h. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para obtener etil 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato (0,090 g, 0,137 mmol, 30,0 % de rendimiento) como un aceite naranja. MS (ESI) m/z 658,2 [M+1]⁺.

[00410] **Tetraclorhidrato de ácido (S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperidin-1-il)propanoico.** A etil 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato (0,090 g, 0,137 mmol) se le agregó una solución acuosa 6 M de HCl (1,140 ml, 6,84 mmol) lentamente a 0 °C. La reacción se calentó gradualmente hasta 100 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar ácido 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico, tetraclorhidrato (0,108 g, 0,139 mmol, 102 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 630,2 [M+1]⁺.

[00411] **Clorhidrato de 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxamida.** Tetraclorhidrato de ácido 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (0,108 g, 0,139 mmol, 1 eq) se combinó con sal de trifluoroacetato de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,046 g, 0,139 mmol, 1 eq), HATU (0,058 g, 0,153 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,170 ml, 0,975 mmol, 7 eq) en DMF (0,696 ml, 0,2 molar), y la reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El material crudo se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)ciclopropanocarboxamida (0,027 g, 0,032 mmol, 22,7 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 831,6 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,78 (s, 1H), 10,49 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,29 (d, 1H, J=1,7 Hz), 8,07 (dd, 1H, J=1,7, 8,3 Hz), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,02 (t, 1H, J=8,0 Hz), 6,79 (dd, 1H, J=1,0, 8,1 Hz), 6,43 (dd, 1H, J=1,7, 8,1 Hz), 4,49 (t, 2H, J=4,4 Hz), 4,30 (dd, 1H, J=4,8, 11,3 Hz), 3,58 (br s, 2H), 3,44 (t, 4H, J=10,6

Hz), 2,97 (br d, 2H, $J=12,2$ Hz), 2,7-2,9 (m, 3H), 2,66 (q, 2H, $J=7,4$ Hz), 2,59 (td, 1H, $J=4,3$, 17,2 Hz), 2,1-2,1 (m, 1H), 1,89 (dq, 1H, $J=4,5$, 12,2 Hz), 1,50 (s, 6H), 1,17 (t, 3H, $J=7,5$ Hz), 1,1-1,2 (m, 2H), 1,0-1,1 (m, 2H).

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



[00412] **5-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** 1,2-dibromoetano (2,39 ml, 27,6 mmol, 20 eq), carbonato de cesio (1,57 g, 4,83 mmol, 3,5 eq) y 5-[3-(3-etil-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,600 g, 1,38 mmol, 1 eq) se disolvieron en DMF (16,2 ml, 0,085 molar) en un matraz precalentado, y la reacción se agitó a 60 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones se concentraron, y el residuo se trituró en DCM y hexanos para proporcionar 5-[3-[4-(2-bromoetoxi)-3-etil-fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,324 g, 0,60 mmol, 43,3 % de rendimiento) como un sólido rosa pálido. MS (ESI) m/z 539,8 $[M]^+$.

[00413] **Etil 1-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropano-1-carboxilato.** A una solución de clorhidrato de etil 1-piperazin-1-ilciclopropanocarboxilato (0,181 g, 0,69 mmol, 1,15 eq) en DMF (6,00 ml, 0,100 molar) se le agregó 5-[3-[4-(2-bromoetoxi)-3-etil-fenil]-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,324 g, 0,60 mmol, 1 eq) y DIEA (0,36 ml, 2,09 mmol, 3,5 eq). La reacción se selló y se calentó hasta 60 °C con agitación durante 18 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para obtener etil 1-[4-[2-[4-[3-(6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-etil-fenoxi)etil]piperazin-1-il]ciclopropanocarboxilato (0,036 g, 0,05 mmol, 9,1 % de rendimiento) como un semisólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 496,0 $[M+1]^+$.

[00414] **Triclorhidrato de ácido 1-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-**

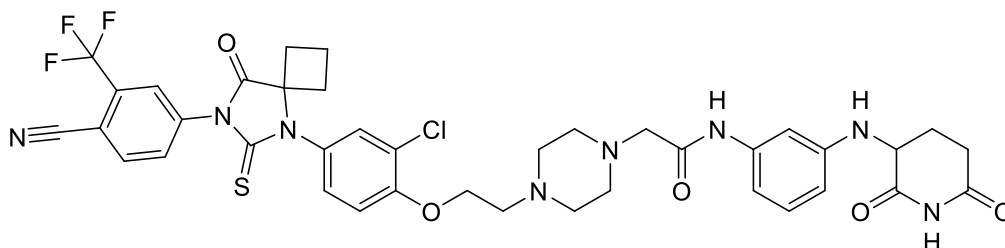
dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropano-1-

carboxílico. A etil 1-[4-[2-[4-[3-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-etil-fenoxi]etil]piperazin-1-il]ciclopropanocarboxilato (0,036 g, 0,05 mmol, 1 eq) se le agregó lentamente una solución acuosa 6,0 N de HCl (0,46 ml, 2,73 mmol, 50 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 100 °C y se agitó durante 18 h, luego se concentró para proporcionar triclorhidrato de ácido 1-[4-[2-[4-[3-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-etil-fenoxi]etil]piperazin-1-il]ciclopropanocarboxílico (0,040 g, 0,05 mmol, 99,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 629,8 [M+1]⁺.

[00415] Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-1-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-

etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)ciclopropano-1-carboxamida. Triclorhidrato de ácido 1-[4-[2-[4-[3-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-etil-fenoxi]etil]piperazin-1-il]ciclopropanocarboxílico (0,040 g, 0,050 mmol, 1 eq) se combinó con 3-(3-amino-5-cloro-anilino)piperidina-2,6-diona (13,8 mg, 0,050 mmol, 1 eq), HATU (22,8 mg, 0,060 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,05 ml, 0,270 mmol, 5 eq), y DMF (0,273 ml, 0,200 M), y la reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de N-[3-cloro-5-((2,6-dioxo-3-piperidil)amino)fenil]-1-[4-[2-[4-[3-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-etil-fenoxi]etil]piperazin-1-il]ciclopropanocarboxamida (0,005 g, 5,8x10⁻² mmol, 10,6 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 866,7 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 10,45 (br s, 1H), 9,22 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,76 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,57 (t, 1H, J=1,8 Hz), 6,36 (br s, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,34 (br dd, 1H, J=4,8, 11,9 Hz), 3,69 (br d, 2H, J=10,8 Hz), 3,58 (br dd, 2H, J=4,4, 7,7 Hz), 3,22 (q, 2H, J=9,8 Hz), 2,5-2,8 (m, 7H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 6H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,18 (t, 3H, J=7,5 Hz).

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



[00416] (3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)carbamato A una solución de ter-butyl (3-

((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)carbamato (10,00 g, 48,02 mmol, 1 eq) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (9,22 g, 48,02 mmol, 1 eq) en DMF (100 ml) se le agregó bicarbonato de sodio (4,03 g, 48,02 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 10 h y luego se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (25 % - 55 % de acetonitrilo en agua + 0,225 % de ácido fórmico, 30 min) para obtener el ter-butil 3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)carbamato (6,04 g, 18,91 mmol, 39,4 % de rendimiento) como un sólido verde. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,76 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H).

[00417] **3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona.** A una solución de ter-butil 3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)carbamato (6,04 g, 18,91 mmol, 1 eq) en DCM (50 ml) se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (28,37 ml, 6 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. Se aisló clorhidrato de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (4,50 g, 17,60 mmol, 93,1 % de rendimiento) como un sólido verde claro y se lo usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 10,12 (s, 3H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 - 6,68 (m, 1H), 6,64 - 6,63 (m, 1H), 6,55 - 6,53 (m, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 1H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H).

[00418] **Ter-butil 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato.** A una solución de ácido 2-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)acético (1,05 g, 4,30 mmol, 1,1 eq), HATU (1,78 g, 4,69 mmol, 1,2 eq) y DIEA (1,26 g, 9,78 mmol, 2,5 eq) en DMF (10 ml) se le agregó clorhidrato de 3-(3-aminoanilino)piperidina-2,6-diona (1,00 g, 3,91 mmol, 1 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 10 h. A la mezcla se le agregó agua (60 ml) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (40 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml × 5), se secaron, se filtraron y se concentraron para obtener ter-butil 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato (1,37 g, 3,08 mmol, 78,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,78 (s, 1H), 9,84 (br, 1H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 3,63 - 3,33 (m, 10H), 2,72 - 2,70 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

[00419] **N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(piperazin-1-il)acetamida.** A una solución de ter-butil 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato (1,35 g, 3,03 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (3,79 ml, 5 eq). La reacción se agitó a 15 °C durante 12 h. A la suspensión se le agregó EtOAc (20 ml) y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (20 ml) y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-

(piperazin-1-il)acetamida (1,26 g, crudo) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,82 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 10,01 (br, 1H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 3H), 3,73 - 3,57 (m, 4H), 3,44 - 3,35 (m, 4H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,11 - 2,09 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H).

5 [00420] **1-((3-cloro-4-hidroxifenil)amino)ciclobutanocarbonitrilo.** Trimetilsililformonitrilo (0,249 g, 2,51 mmol, 1,20 eq) se agregó por goteo a una mezcla de 4-amino-2-clorofenol (0,300 g, 2,09 mmol, 1 eq) y ciclobutanona (0,293 g, 4,18 mmol, 2 eq) en DCM (3 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 10 h. Al final de la adición por goteo de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (0,5 ml), la mezcla se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante
10 cromatografía en columna (0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para producir 1-((3-cloro-4-hidroxifenil)amino)ciclobutanocarbonitrilo (0,320 g, 1,44 mmol, 68,8 % de rendimiento) como un sólido rojo. MS (ESI) m/z 223,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,34 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,47 - 6,40 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 2H), 2,29 (br d, J=10,5 Hz, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H).

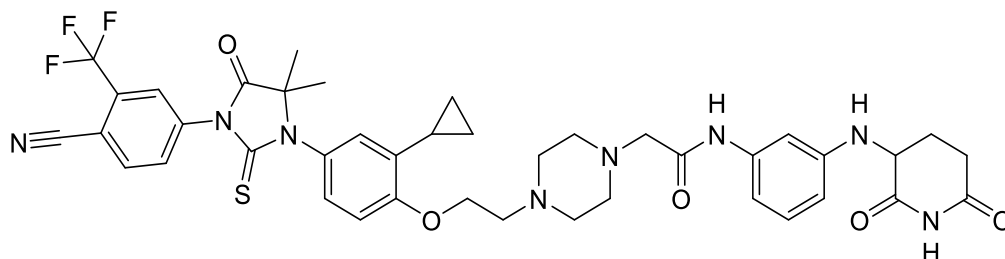
15 [00421] **4-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Se agregó por goteo dicloruro de tiocarbonilo (0,108 g, 0,943 mmol, 1 eq) a una mezcla de 1-((3-cloro-4-hidroxifenil)amino)ciclobutanocarbonitrilo (0,210 g, 0,943 mmol, 1 eq) y 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,176 g, 0,943 mmol, 1 eq) en DMA (3 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h, luego se diluyó con MeOH (0,6 ml) y una solución acuosa de HCl (2M,
20 0,4 ml) y se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo. El material se purificó mediante TLC preparativa y luego cromatografía flash en gel de sílice (0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-
25 tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,208 g, 0,460 mmol, 48,8 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 451,9 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,76 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 1H), 7,42 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 1,95 - 1,89 (m, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H).

30 [00422] **4-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-clorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una mezcla de 4-(5-(3-cloro-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,44 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (7 ml) se le agregó carbonato de potasio (0,245 g, 1,77 mmol, 4 eq) y 1,2-dibromoetano (0,416 g, 2,21 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h, luego se concentró y se vertió en agua (10
35 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al

vacío para obtener el producto crudo. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener 4-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-clorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,170 g, 0,285 mmol, 64,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 558,1 559,1 [M+1, M+2]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,84 (dd, J=1,9, 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=2,5, 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,44 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,75 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 1H), 1,74 - 1,67 (m, 1H).

[00423] **Clorhidrato de 2-(4-(2-(2-cloro-4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una solución de 4-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-clorofenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,161 g, 0,288 mmol, 1,1 eq) y clorhidrato de N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(piperazin-1-il)acetamida (0,100 g, 0,262 mmol, 1,00 eq) en DMF (1 ml) se le agregó DIEA (0,169 g, 1,310 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h, luego se trató con yoduro de potasio (0,087 g, 0,524 mmol, 2 eq) y se agitó a 80 °C durante 8 h. El material se purificó a través de métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-(4-(2-(2-cloro-4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,046 g, 0,052 mmol, 20,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 823,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,46 - 10,03 (m, 1H), 8,39 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,10 - 7,97 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 6,50 - 6,38 (m, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,93 (br s, 13H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,62 (br s, 2H), 2,43 (br d, J=10,3 Hz, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,61 - 1,50 (m, 1H).

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



[00424] **Ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de ter-butil 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato (5,71 g, 22,94 mmol, 1 eq) y 2-bromo-4-nitrofenol (5,00 g, 22,94 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (50 ml) se le agregó carbonato de potasio (15,85 g, 114,68 mmol, 5 eq). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se separó en EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con

EtOAc (15 ml × 1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml × 3) y salmuera (10 ml × 1), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (8,22 g, 19,10 mmol, 83,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo y se lo usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 432,0 [M+3]⁺.

[00425] **Ter-butil 4-(2-(4-amino-2-bromofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (6,00 g, 13,94 mmol, 1 eq) en MeOH (60 ml) se le agregó zinc (4,56 g, 69,72 mmol, 5 eq) y cloruro de amonio (14,92 g, 278,88 mmol, 20 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 48 h y luego se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (5 %-35 % de acetonitrilo +0,225 % de ácido fórmico en agua). Las fracciones recolectadas se concentraron para eliminar la mayor parte del acetonitrilo, y se trataron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 7. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml × 1), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo ter-butil 4-(2-(4-amino-2-bromofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (3,02 g, 7,55 mmol, 54,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 400,1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,90 (br s, 2H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,29 (br s, 4H), 2,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

[00426] **Ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A ter-butil 4-(2-(4-amino-2-bromofenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (1,90 g, 4,13 mmol, 1 eq) en DIEA (15 ml) se le agregó metil 2-bromo-2-metilpropanoato (2,24 g, 12,39 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 1), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30-60 % de EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (1,90 g, 3,80 mmol, 92,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 5,83 - 5,78 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,99 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,29 (br s, 4H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,46 - 2,39 (m, 4H), 1,41 - 1,37 (m, 15H).

[00427] **Ter-butil 4-(2-(2-ciclopropil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,300 g, 0,599 mmol, 1 eq) y 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,201 g, 1,200 mmol, 2 eq) en dioxano (5

ml) y agua (0,5 ml) se le agregó fosfato de potasio (0,636 g, 3,000 mmol, 5 eq) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,088 g, 0,120 mmol, 0,2 eq) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (50 % de EtOAc en éter de petróleo) y luego HPLC semipreparativa de fase inversa (10 %-40 % de acetonitrilo +0,225 % de ácido fórmico en agua, 10 min). Luego las fracciones recolectadas se concentraron para eliminar la mayor parte del acetonitrilo, y se liofilizaron. Se obtuvo ter-butil 4-(2-(2-ciclopropil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,108 g, 0,234 mmol, 39,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 462,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 2,8, 8,6 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,37 (br s, 1H), 3,96 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,38 (br s, 4H), 2,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,45 - 1,31 (m, 15H), 0,90 - 0,75 (m, 1H), 0,79 (s, 1H), 0,50 - 0,36 (m, 1H), 0,50 (s, 1H).

[00428] **Ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de ter-butil 4-(2-(2-ciclopropil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,108 g, 0,234 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,160 g, 0,702 mmol, 3 eq) in EtOAc (1 ml) se le agregó TEA (0,118 g, 1,170 mmol, 5 eq). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (66,7 % de EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,090 g, 0,137 mmol, 58,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 658,1 [M+1]⁺.

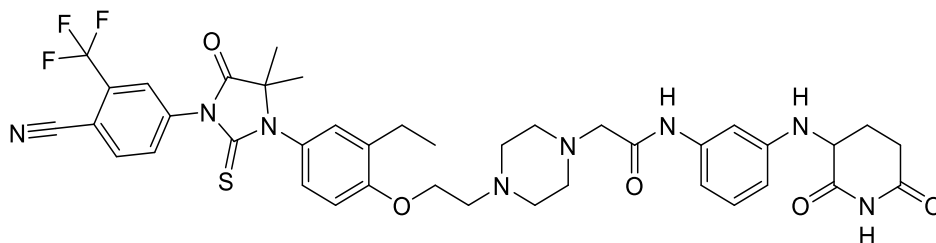
[00429] **Clorhidrato de 4-(3-(3-ciclopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,09 g, 0,1374 mmol, 1 eq) en EtOAc (2 ml) se le agregó una solución de HCl en dioxano (4 M, 5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. Se obtuvo clorhidrato de 4-(3-(3-ciclopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,10 g, crudo) como un aceite amarillo y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 558,1 [M+1]⁺.

[00430] **2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de ácido 2-cloroacético (1,39 g, 14,66 mmol, 1,1 eq), HATU (5,57 g, 14,66 mmol, 1,1 eq), y DMF (40 ml), agitada a 15 °C durante 2 h, se le agregó hidrobromuro de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (4,00 g, 13,33 mmol, 1 eq) y DIEA (5,17 g, 39,98 mmol, 6,96 ml, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 h, se diluyó con salmuera (150 ml) y EtOAc (150 ml), y las

capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (10-40 % de acetonitrilo en agua + 0,05 % de HCl, 26 min) para obtener 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (2,60 g, 8,79 mmol, 66,0 % de rendimiento) como un sólido gris. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,59 (dt, J = 17,6, 4,0 Hz, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,91 (qd, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H).

[00431] **Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de clorhidrato de 4-(3-(3-ciclopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,100 g, 0,168 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,060 g, 0,202 mmol, 1,2 eq) en DMF (2 ml) se le agregó DIEA (0,109 g, 0,842 mmol, 5 eq). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,079 g, 0,095 mmol, 56,5 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 817,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,38 (br s, 1H), 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,86 (br s, 2H), 6,46 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,53 (br s, 2H), 4,25 (br dd, J = 4,8, 11,2 Hz, 1H), 4,09 (br s, 4H), 3,83 (br s, 8H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,10 (td, J = 4,4, 8,5 Hz, 1H), 1,91 (dq, J = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,00 - 0,88 (m, 2H), 0,66 - 0,54 (m, 2H).

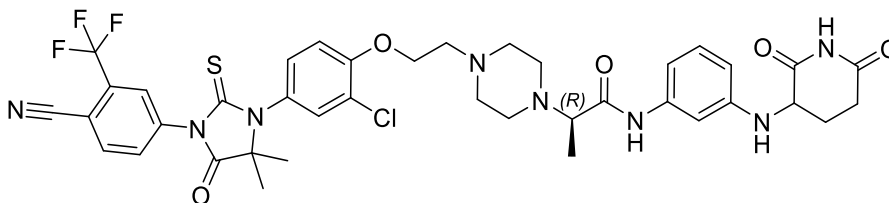
Ejemplo 14: Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00432] **Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(2-(piperazin-1-

il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,150 g, 0,258 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,091 g, 0,309 mmol, 1,2 eq) en DMF (2 ml), (preparada como se describe en la presente), se le agregó DIEA (0,167 g, 1,29 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 10 h y luego se filtró. El filtrado se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,106 g, 0,131 mmol, 50,8 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 805,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,48 (br s, 1H), 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 3H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,52 (br s, 2H), 4,26 (br dd, J = 4,8, 11,4 Hz, 1H), 4,16 (br s, 4H), 3,70 (br s, 8H), 2,80 - 2,66 (m, 3H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 2,10 (td, J = 4,0, 8,8 Hz, 1H), 1,91 (dq, J = 4,0, 12,0 Hz, 1H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,50 (s, 5H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

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



[00433] **2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanonitrilo.** A una solución de 4-amino-2-cloro-fenol (45 g, 0,31 mol) en DCM (450 ml) y acetona (225 ml) se le agregó trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (3,48 g, 16 mmol) y trimetilsililformonitrilo (43,5 g, 440 mmol) a 10 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, luego se concentró hasta obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo y EtOAc, 15:1~7:1) para proporcionar 2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanonitrilo (41,5 g, 62,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,52 (s, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,76-6,73 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 1,54 (s, 6H).

[00434] **4-[3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de 2-(3-cloro-4-hidroxi-anilino)-2-metil-propanonitrilo (14,6 g, 69 mmol) en DMA (150 ml) se le agregó 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (19,0 g, 83 mmol) a 20 °C. Después de agitar a 20 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (150 ml) y HCl acuoso (2 M, 150 ml) a 20 °C, y se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (200 ml) y se secó para proporcionar 4-[3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxo-imidazolidin-1-il]-2-

(trifluorometil)benzonitrilo (20,0 g, 65,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,72 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

[00435] **Ter-butil 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** Se disolvió ter-butil 4-(2-cloroetil)piperazina-1-carboxilato (0,424 g, 1,705 mmol, 1,5 eq) en DMF (8,42 ml, 0,135 molar). Carbonato de cesio (0,556 g, 1,705 mmol, 1,5 eq) y Se agregó 4-(3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,500 g, 1,137 mmol, 1 eq) y la reacción se calentó hasta 60 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) y las fracciones puras se combinaron y se concentró para proporcionar ter-butil 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,792 g, 1,075 mmol, 95,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 652,2 [M]⁺.

[00436] **Clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Ter-butil 4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,701 g, 1,075 mmol, 1 eq) se suspendió en DCM (4,75 ml, 0,226 M) y se trató con una solución de HCl en dioxano (4,03 ml, 16,13 mmol, 15 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró para proporcionar clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,633 g, 1,076 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 552,2 [M]⁺.

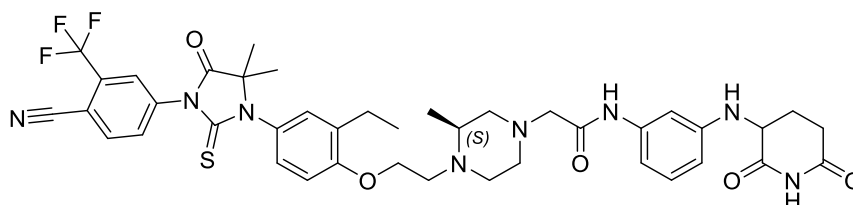
[00437] **(R)-metil 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato.** Se agregó (S)-metil 2-cloropropanoato (0,044 ml, 0,408 mmol, 1,2 eq) a una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(3-(3-cloro-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,340 mmol, 1 eq), THF (2,90 ml, 0,117 molar) y TEA (0,189 ml, 1,359 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 60 h a 80 °C. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-40 % de EtOAc/hexanos) para obtener (R)-metil 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoato (0,105 g, 0,165 mmol, 48,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 638,2 [M]⁺.

[00438] **Ácido (R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico.** (R)-metil 2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-

il)propanoato (0,105 g, 0,165 mmol, 1 eq) se suspendió en una mezcla 3:1 de THF (1,592 ml) y agua (0,531 ml) (0,078 molar), se trató con hidróxido de litio (0,041 g, 1,715 mmol, 10,42 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, y el pH se ajustó a ~3 con una solución acuosa 6 M de HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico (0,120 g, 0,133 mmol, 81,0 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 624,2 [M]⁺.

[00439] **Clorhidrato de (2R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)propanamida.** Ácido (R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)propanoico (0,103 g, 0,165 mmol, 1 eq) se combinó con sal de trifluoroacetato de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,055 g, 0,165 mmol, 1 eq), HATU (0,069 g, 0,182 mmol, 1,1 eq), DIEA (0,115 ml, 0,660 mmol, 4 eq), y DMF (0,825 ml, 0,2 molar). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de (2R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)propanamida (0,041 g, 0,049 mmol, 29,9 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 825,2 [M]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,40 (d, J=8,31 Hz, 1H), 8,27 (d, J=1,71 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=1,59, 8,31 Hz, 1H), 7,55 (t, J=1,16 Hz, 1H), 7,37 (d, J=0,98 Hz, 2H), 6,99-7,05 (m, 2H), 6,84 (br d, J=7,95 Hz, 1H), 6,43 (dd, J=1,28, 8,13 Hz, 1H), 4,51 (br s, 2H), 4,26 (br dd, J=4,71, 11,55 Hz, 1H), 3,40 (br s, 4H), 3,14-3,34 (m, 8H), 2,74 (br ddd, J=5,62, 11,98, 17,85 Hz, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,08-2,13 (m, 1H), 1,90 (br dq, J=4,65, 12,19 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,35 (br s, 3H).

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



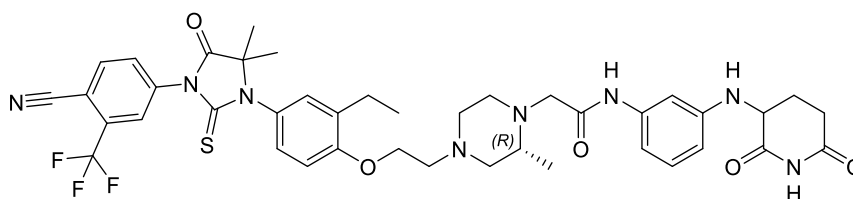
[00440] **Ter-butil (S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato.** 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,09 g, 0,167

mmol) (preparado como se describe en la presente), (S)-ter-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato (0,040 g, 0,200 mmol) y DIEA (0,073 ml, 0,416 mmol) se combinaron en DMF (1,25 ml) y la mezcla se calentó hasta 70 °C en un recipiente sellado. Luego de 16 h, la solución se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo naranja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-90 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar ter-butil (S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (0,084 g, 0,127 mmol, 69,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 660 [M+1]⁺.

[00441] **Diclorhidrato de (S)-4-(3-(3-etil-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** (S)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (0,084 g, 0,13 mmol) se disolvió en DCM (0,5 ml). A la solución se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,637 ml, 2,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en un vial sellado. Luego de 45 min, la solución se concentró a presión reducida para proporcionar diclorhidrato de (S)-4-(3-(3-etil-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (0,085 g, 0,13 mmol, 106 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 560 [M+1]⁺.

[00442] **2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de diclorhidrato de (S)-4-(3-(3-etil-4-(2-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,086 g, 0,136 mmol) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,040 g, 0,136 mmol) en DMF (0,340 ml) se le agregó DIEA (0,071 ml, 0,408 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 45 °C. Luego de 3 h, la solución se diluyó con DMSO y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar el compuesto del título (0,073 g, 0,076 mmol, 56,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 819,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,77 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,25, 1,65 Hz, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 3 H), 6,96 - 7,03 (m, 2 H), 6,80 (br d, J = 7,95 Hz, 1 H), 6,36 - 6,42 (m, 1 H), 5,88 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 4,26 (br s, 1 H), 4,12 (br t, J = 5,14 Hz, 2 H), 3,33 (br dd, J = 2,45, 1,59 Hz, 4 H), 3,00- 3,22 (m, 4 H), 2,92 (br d, J = 11,62 Hz, 1 H), 2,53 - 2,78 (m, 10 H), 2,25 - 2,46 (m, 1 H), 1,99 - 2,14 (m, 2 H), 1,89 (td, J = 12,07, 7,64 Hz, 1 H), 1,49 (s, 6 H), 1,24 (br s, 2 H), 1,16 (t, J = 7,46 Hz, 3 H), 1,06 (d, J = 6,11 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,60 Hz, 1 H), 0,80 - 0,90 (m, 2 H).

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



[00443] **(R)-ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** A una solución de 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenceno (9,00 g, 27,70 mmol, 1 eq) (preparado como se describe en la presente) y (R)-ter-butil 2-metilpiperazina-1-carboxilato (5,55 g, 27,70 mmol, 1 eq) en DMF (70 ml) se le agregó DIEA (7,16 g, 55,39 mmol, 2 eq). La reacción se agitó a 60 °C durante 12 h y luego se diluyó con agua (300 ml) y EtOAc (200 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml × 4), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener (R)-ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (10,97 g, 24,69 mmol, 89,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 3H), 3,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,08 (td, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 2,91 - 2,85 (m, 3H), 2,75 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,39 (dd, J = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,20 (td, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[00444] **(R)-ter-butil 2-metil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** Una mezcla de (R)-ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (10,96 g, 24,67 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (7,60 g, 49,33 mmol, 2 eq), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio(II) (0,90 g, 1,23 mmol, 0,05 eq), fosfato de potasio (15,71 g, 74,00 mmol, 3 eq), dioxano (100 ml) y agua (50 ml) se agitó a 90 °C en nitrógeno durante 12 h. A la mezcla se le agregó salmuera (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para obtener (R)-ter-butil 2-metil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (9,62 g, 24,57 mmol, 99,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 5,91 (dd, J = 17,6, 0,8 Hz, 1H), 5,43 (dd, J = 11,2, 0,8 Hz, 1H), 4,23 - 4,20 (m, 3H), 3,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,09 (td, J = 12,8, 3,6 Hz, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 3H), 2,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,35 (dd, J = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 2,16 (td, J = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00445] **(R)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** Una mezcla de (R)-ter-butil 2-metil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (11,60 g, 29,63 mmol, 1 eq), paladio sobre carbón activado (1,00 g, 10 % de pureza,) y MeOH (120 ml) se agitó a

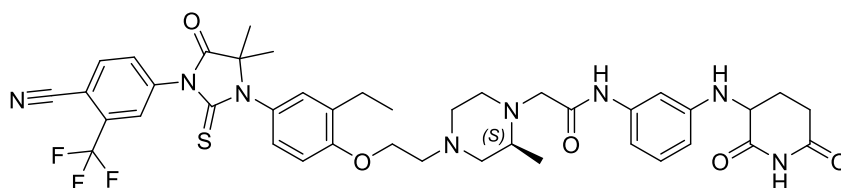
30 °C en hidrógeno (50 psi) durante 12 h. Se filtró la suspensión y se concentró el filtrado. El producto crudo (R)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (10,75 g, 29,57 mmol, 99,8 % de rendimiento) se aisló como un aceite marrón y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,21 - 4,20 (m, 1H), 4,01 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,10 (td, J = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 3H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 2,12 (td, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H).

[00446] **(R)-ter-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** Una mezcla de (R)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (5,00 g, 13,76 mmol, 1 eq), sulfato de magnesio (4,140 g, 34,39 mmol, 2,5 eq) y 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (13,98 g, 164,27 mmol, 15,00 ml, 11,94 eq) se agitó a 60 °C durante 12 h. A la mezcla se le agregaron agua (60 ml) y EtOAc (40 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml × 4), se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto crudo (R)-ter-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (5,92 g, crudo), aislado como un aceite amarillo, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 431,3 [M+1]⁺.

[00447] **(R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Una mezcla de (R)-ter-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (5,92 g, 13,75 mmol, 1 eq), 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,14 g, 13,75 mmol, 1 eq) y DMF (50 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h. A la mezcla se le agregó una solución de HCl en MeOH (4 M, 17,19 ml, 5 eq) y la reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Los solventes se eliminaron a presión reducida. La solución restante se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (10-45 % de acetonitrilo en agua + 0,05 % de HCl, 29 min). Las fracciones recolectadas se concentraron para eliminar la mayor parte de los volátiles orgánicos. A la solución acuosa se le agregó bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron para obtener (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,71 g, 6,560 mmol, 47,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 560,1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,99 - 7,96 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,07 - 3,03 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 3H), 2,87 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,68 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,32 - 2,28 (m, 1H), 1,96 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[00448] **Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Una mezcla de (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,50 g, 6,25 mmol, 1 eq), 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (2,07 g, 7,00 mmol, 1,12 eq), DIEA (2,02 g, 15,63 mmol, 2,72 ml, 2,5 eq) y DMF (15 ml) se agitó a 60 °C durante 8 h. La solución se filtró y el filtrado se purificó a través de métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (2,61 g, 3,03 mmol, 48,5 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 819,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,78 (s, 1H), 10,37 (br, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 3H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (br, 2H), 4,27 (dd, J = 11,2, 5,6 Hz, 1H), 4,14 - 3,84 (m, 5H), 3,49 - 3,20 (m, 6H), 2,75 - 2,57 (m, 4H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,90 (qd, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,32 (br, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

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



[00449] **Ter-butil (S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,100 g, 0,185 mmol), (S)-ter-butil 2-metilpiperazina-1-carboxilato (0,044 g, 0,222 mmol) y DIEA (0,081 ml, 0,463 mmol) se combinaron en DMF (1,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 70 °C en un vial de centelleo con tapa de rosca. Luego de 16 h, la solución se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo naranja. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,087 g, 0,132 mmol, 71 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 660 [M+1]⁺.

[00450] **Diclorhidrato de (S)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-etilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** (S)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (0,087 g, 0,132 mmol) se disolvió en DCM (0,5 ml). A la solución se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,659 ml, 2,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente en un vial de centelleo con tapa de rosca. Después de 45 min, la solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,085 g, 0,134 mmol, 102 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 560 $[M+1]^+$.

[00451] **2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-**

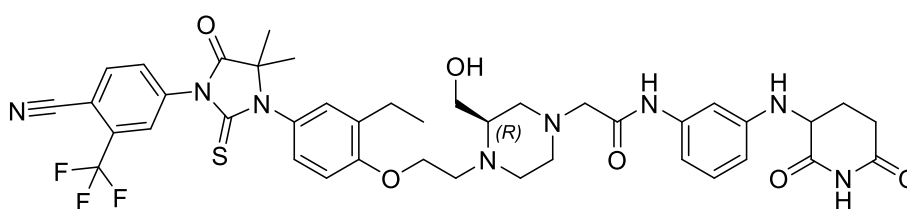
5 tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A un vial de 1 dracma que contiene diclorhidrato de (S)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo (0,085 g, 0,134 mmol) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,040 g, 0,134 mmol) se le agregó DMF (0,336 ml) seguido de DIEA

10 (0,070 ml, 0,403 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 45 °C, luego hasta 60 °C después de 45 min. Luego de 16 h, la solución se diluyó con DMSO y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar el compuesto del título (0,084 g, 0,088 mmol, 65,0 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z 819,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,77 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 8,27 - 8,31 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 7,74 Hz, 1 H), 7,06 - 7,20 (m, 3 H), 6,97 - 7,03 (m, 2 H), 6,80 (br d, J = 8,31 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 8,52 Hz, 1 H), 5,88 (d, J = 7,70 Hz, 1 H), 4,27 (br s, 1 H), 4,16 (br t, J = 5,26 Hz, 2 H), 3,16 - 3,30 (m, 2 H), 3,00 (br d, J = 16,02 Hz, 2 H), 2,67 - 2,88 (m, 6 H), 2,53 - 2,66 (m, 5 H), 2,27 - 2,46 (m, 1 H), 1,99 - 2,19 (m, 2 H), 1,90 (br s, 1 H), 1,49 (s, 6 H), 1,24 (br s, 1 H), 1,16 (t, J = 7,46 Hz, 3 H), 0,93 - 1,06 (m, 3 H), 0,85 (br d, J = 10,76 Hz, 1 H); MS(ESI) m/z 819 $[M+1]^+$.

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



[00452] **Ter-butil (R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato.** 4-(3-(4-(2-

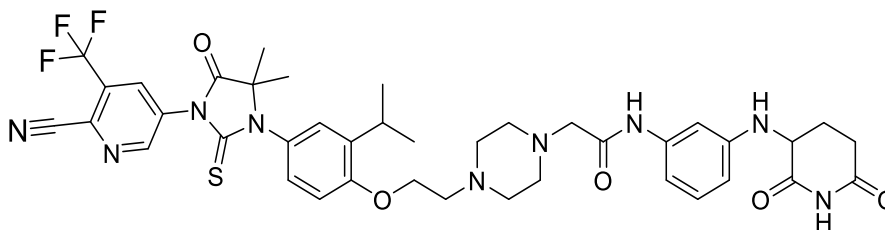
30 bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,095 g, 0,176 mmol), (R)-ter-butil -(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato (0,046 g, 0,211 mmol) y DIEA (0,077 ml, 0,439 mmol) se combinaron en DMF (1,25 ml) y la mezcla se calentó hasta 70 °C en un

vial de centelleo con tapa de rosca. Luego de 16 h, la solución se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,063 g, 0,093 mmol, 53,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 676 $[M+1]^+$.

[00453] **Diclorhidrato de (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato (0,063 g, 0,093 mmol) se disolvió en DCM (0,5 ml) y a la solución se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,466 ml, 1,865 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente. Luego de 90 min, la solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como la sal de clorhidrato (0,065 g, 0,095 mmol, rendimiento cuant.). MS (ESI) m/z 576 [M+1]⁺.

[00454] **Formiato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Diclorhidrato de (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,068 g, 0,105 mmol) y DIEA (0,092 ml, 0,524 mmol) se combinaron en DMF (0,262 ml). A la solución luego se le agregó 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,031 g, 0,105 mmol) y la mezcla se calentó hasta 45 °C en un vial de centelleo con tapa de rosca. Después de 3 h, la solución se diluyó con DMSO (1 ml) y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar el compuesto del título (0,033 g, 0,034 mmol, 32,3 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 835,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,78 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 1,71 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,25, 1,65 Hz, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 3 H), 6,96 - 7,03 (m, 2 H), 6,81 (d, J = 7,95 Hz, 1 H), 6,39 (dd, J = 8,13, 1,53 Hz, 1 H), 5,87 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 4,43 - 4,63 (m, 1 H), 4,20 - 4,30 (m, 1 H), 4,12 (br t, J = 5,38 Hz, 2 H), 3,68 (br dd, J = 10,64, 3,91 Hz, 1 H), 3,39 - 3,54 (m, 2 H), 3,11 - 3,26 (m, 2 H), 3,06 (s, 2 H), 2,94 (br dd, J = 11,19, 4,10 Hz, 1 H), 2,56 - 2,84 (m, 9 H), 2,30 - 2,47 (m, 2 H), 2,21 (br t, J = 9,41 Hz, 1 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 1,88 (br dd, J = 12,29, 4,34 Hz, 1 H), 1,49 (s, 6 H), 1,24 (br s, 1 H), 1,16 (t, J = 7,52 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,60 Hz, 1 H), 0,81 - 0,89 (m, 1 H).

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



[00455] **2-((3-bromo-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo.** A una solución de 4-amino-2-bromofenol (5,00 g, 26,6 mmol) en DCM (177 ml) y acetona (89 ml) se le agregaron

cianuro de trimetilsililo (4,66 ml, 37,2 mmol) y trifluorometilsulfonato de trimetilsililo (0,241 ml, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró para eliminar el solvente. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-((3-bromo-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo (4,56 g, 17,9 mmol, 67,2 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 256,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,55 - 9,66 (m, 1 H), 7,05 (d, J=2,69 Hz, 1 H), 6,83 - 6,87 (m, 1 H), 6,77 - 6,81 (m, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 1,55 (s, 6 H).

[00456] **5-(3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.**

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

[00457] **Ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.**

5-(3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,20 g, 2,47 mmol), ter-butil 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato (0,725 g, 2,47 mmol), yoduro de sodio (0,371 g, 2,47 mmol) y carbonato de cesio (1,611 g, 4,95 mmol) se combinaron en DMF (12,36 ml) y se calentaron hasta 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se separó en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (3x) y los extractos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-15 % de MeOH en DCM) para proporcionar ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (1,31 g, 1,60 mmol, 64,6 % de rendimiento) como un polvo amarillo. MS (ESI) m/z 697,8 [M+1]⁺.

[00458] **Ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.**

Una mezcla de ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,250 g, 0,358 mmol), metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,088 g, 0,108 mmol) y 2-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-N1,N1,N3,N3-tetrametil-bencen-1,3-diamina (0,047 g,

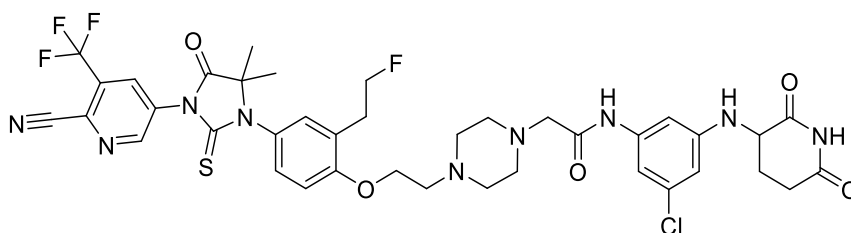
0,108 mmol) se purgó con nitrógeno, se suspendió en tolueno (1,434 ml) y se purgó con argón. La reacción se enfrió en un baño de hielo durante 10 min, antes de agregarse una solución de bromuro de isopropilzinc(II) en THF (1,075 ml, 0,538 mmol) por goteo. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Luego de un total de 2 h, se agregó un equivalente adicional de 1,5 de bromuro de isopropilzinc, y la reacción se agitó a temperatura ambiente, lo que condujo a una conversión completa luego de un total de 5 h. Se agregó una solución acuosa 1,0 M de HCl (1 ml), seguido de EtOAc (60 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio de acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un aceite ámbar oscuro, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0,7-1,5 % de MeOH en DCM con 0,2 % de trietil amina) para obtener ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,190 g, 0,224 mmol, 62,6 % de rendimiento), contaminado con algo del ligando de 2-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-N1,N1,N3,N3-tetrametil-bencen-1,3-diamina oxidado. MS (ESI) m/z 661,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,14 - 9,04 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 6,88 - 6,79 (m, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 4H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 2,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,57 (br s, 4H), 1,59 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

[00459] **5-(3-(3-isopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** A una solución de ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,12 g, 0,18 mmol) en DCM (0,908 ml) se le agregó TFA (0,420 ml, 5,45 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 5-(3-(3-isopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,094 g, 0,17 mmol, 92,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El material se llevó adelante sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 561,2 [M+1]⁺.

[00460] **Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Una mezcla de 5-(3-(3-isopropil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,098 g, 0,175 mmol) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,052 g, 0,175 mmol) en DMF (0,438 ml) se trató con DIEA (0,122 ml, 0,700 mmol) y se calentó hasta 45 °C. Luego de 18 h, la solución de reacción se diluyó con DMSO hasta un volumen total de 2 ml, se filtró y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-

dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,057 g, 0,069 mmol, 40,0 %). MS (ESI) m/z 820,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,37 - 10,18 (m, 1H), 9,26 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 6,46 (dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 3H), 4,31 - 4,22 (m, 3H), 4,06 - 3,55 (m, 10H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 2,79 - 2,60 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

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



2-(2-(benciloxi)-5-nitrofenil)etan-1-ol. 1-(benciloxi)-4-nitro-2-vinilbenceno (3,12 g, 12,22 mmol) se disolvió en THF (61,1 ml), se colocó en nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C antes de agregarse 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (26,9 ml, 13,44 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C antes de agregar NaOH (2,69 ml, 13,44 mmol) y peróxido de hidrógeno (1,37 ml, 13,44 mmol). Se retiró el baño de hielo. Luego de 1 h, la reacción se separó en EtOAc y una solución acuosa 1,0 N de HCl. La capa orgánica se lavó con salmuera, y los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se condensaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(2-(benciloxi)-5-nitrofenil)etan-1-ol (1,33 g, 4,87 mmol, 39,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 274,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,10 - 8,16 (m, 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 2 H) 7,40 - 7,45 (m, 2 H) 7,33 - 7,39 (m, 1 H) 7,27 (d, $J=8,93$ Hz, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 4,69 (t, $J=5,26$ Hz, 1 H) 3,61 - 3,70 (m, 2 H) 2,84 (t, $J=6,60$ Hz, 2 H).

1-(benciloxi)-2-(2-fluoroetil)-4-nitrobenceno. 2-(2-(benciloxi)-5-nitrofenil)EtOH (1,16 g, 4,24 mmol) se disolvió en DCM (21,22 ml), se colocó en nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C, antes de agregarse por goteo una solución 1,0 M en DCM de trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST, 8,49 ml, 8,49 mmol). Luego de 30 min, la reacción se vertió en agua y hielo y se agitó durante 2 min, y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-(benciloxi)-2-(2-fluoroetil)-4-nitrobenceno (0,560 g, 2,03 mmol, 47,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,11 -

8,19 (m, 2 H) 7,36 - 7,46 (m, 5 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 4,58 - 4,75 (m, 2 H) 3,06 - 3,21 (m, 2 H).

[00463] **4-amino-2-(2-fluoroetil)fenol.** 1-(benciloxi)-2-(2-fluoroetil)-4-nitrobenceno (0,560 g, 2,04 mmol) se disolvió en MeOH (20,3 ml), tratado con una cantidad catalítica de 10 % Pd/C. El recipiente de reacción se selló y se purgó con hidrógeno. Una atmósfera de hidrógeno se mantuvo en la reacción con un globo. Luego de 2 h, la reacción se desgasificó con nitrógeno y el catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-amino-2-(2-fluoroetil)fenol (0,316 g, 2,04 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido púrpura claro. MS (ESI) m/z 156,2 [M+1]⁺.

[00464] **2-((3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo.** 4-amino-2-(2-fluoroetil)fenol (0,316 g, 2,04 mmol) se disolvió en DCM (10,20 ml) y acetona (10,20 ml) y se trató con cianuro de trimetilsililo (0,357 ml, 2,85 mmol) y trifluorometilsulfonato de trimetilsililo (0,018 ml, 0,10 mmol). La agitación se mantuvo durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un aceite a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-((3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo (0,209 g, 0,94 mmol, 46,2 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 241,2 [M+1]⁺.

[00465] **5-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** 2-((3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo (0,209 g, 0,940 mmol) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,216 g, 0,94 mmol) se combinaron en DMA (3,13 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Luego de 1 h, se agregaron una solución acuosa 3,0 N de HCl (0,628 ml, 1,88 mmol) y MeOH (0,6 ml) y la solución se calentó hasta 70 °C. Luego de 2 h, la mezcla de reacción se separó en EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 5-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,193 g, 0,427 mmol, 45,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z 453,2 [M+1]⁺.

[00466] **Ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** 5-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,180 g, 0,398 mmol), ter-butil 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato (0,117 g, 0,398 mmol) y carbonato de cesio (0,156 g, 0,477 mmol) se combinaron en DMF (2,65 ml) y se calentaron hasta 70 °C. Luego de 90 min, se usó un equivalente adicional de 0,1 de ter-butil 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato. Luego de 30 min, la reacción se separó en EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, y los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron

y se condensaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,100 g, 0,150 mmol, 37,8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z 665,3 [M+1]⁺.

[00467] **5-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo clorhidrato.** Ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (0,100 g, 0,150 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se trató con una solución acuosa 4,0 M de HCl (0,752 ml) en dioxano. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 90 min, los solventes se evaporaron para proporcionar diclorhidrato de 5-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,096 g, 0,151 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 565,2 [M+1]⁺.

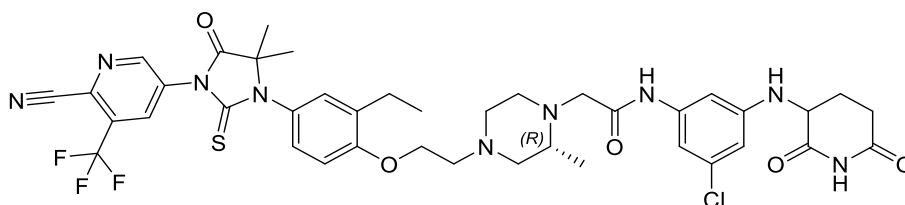
[00468] **Ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato.** Una solución de diclorhidrato de 5-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,096 g, 0,151 mmol) en THF (1,5 ml) se trató con ter-butil 2-bromoacetato (0,025 ml, 0,166 mmol) y DIEA (0,105 ml, 0,602 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se separó en EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato crudo (0,101 g, 0,149 mmol, 99,0 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z 679,3 [M+1]⁺.

[00469] **Ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético.** A una solución de ter-butil 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato (0,101 g, 0,149 mmol) en THF (0,992 ml) se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,744 ml, 2,98 mmol). Luego de agitar a 50 °C durante la noche, los solventes se eliminaron a presión reducida para obtener un aceite incoloro. Se agregó dietiléter para inducir la formación de un precipitado blanco. Luego de la tritución, los solventes se eliminaron y se aisló diclorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,104 g, 0,150 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) m/z 623,2 [M+1]⁺.

[00470] **Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-**

ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida. Diclorhidrato de ácido 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acético (0,050 g, 0,072 mmol), clorhidrato de 3-((3-amino-5-clorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,023 g, 0,079 mmol), HATU (0,041 g, 0,108 mmol) y DIEA (0,046 g, 0,359 mmol) se combinaron en DMF (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Luego de 90 min, la mezcla de reacción se diluyó con DMSO (1 ml), se filtró y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida (0,020 g, 0,021 mmol, 29,9 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 858,6 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1 H) 9,20 - 9,31 (m, 1 H) 8,83 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,15 - 7,33 (m, 3 H) 6,97 (s, 1 H) 6,89 (br s, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 4,54 - 4,78 (m, 4 H) 4,26 - 4,39 (m, 2 H) 3,65 - 3,83 (m, 6 H) 3,42 - 3,53 (m, 4 H) 3,00 - 3,15 (m, 3 H) 2,62 - 2,82 (m, 2 H) 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 1 H) 1,52 (s, 6 H).

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



[00471] **(R)-ter-butil 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** A una solución de (R)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (5,00 g, 13,76 mmol, 1,00 eq) (preparado como se describe en la presente) y metil 2-bromo-2-metilpropanoato (5,04 g, 27,84 mmol, 3,6 ml, 2,02 eq) se le agregó DIEA (17,81 g, 137,79 mmol, 24 ml, 10,02 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 127 °C en nitrógeno durante 12 h, luego se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml × 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-25 % de EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo el compuesto (R)-ter-butil 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (6,40 g, 13,80 mmol, 50,2 % de rendimiento) como un aceite marrón oscuro. MS (ESI) m/z 464,3 [M+1]⁺.

[00472] **5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** A una solución de 5-amino-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (10,00 g, 53,44 mmol, 1,00 eq) en tolueno (100 ml) se le agregó

tiofosgeno (9,22 g, 80,16 mmol, 6 ml, 1,50 eq) en una porción en nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h y se concentró a presión reducida a 60 °C para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5 % de EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo el compuesto 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (14,00 g, 61,09 mmol, 57,2 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

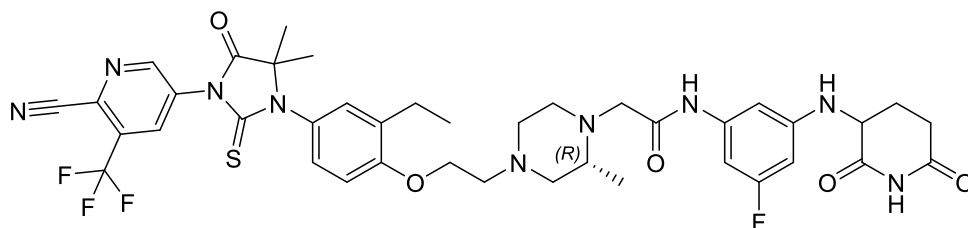
[00473] **(R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** A una solución de (R)-ter-butil 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (8,00 g, 17,26 mmol, 1,00 eq) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (7,91 g, 34,51 mmol, 2,00 eq) en EtOAc (20 ml) se le agregó TEA (10,91 g, 107,77 mmol, 15 ml, 6,25 eq) en una porción en nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h, se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml × 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml × 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (15-20 % de EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo el compuesto (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (9,500 g, 12,39 mmol, 71,8 % de rendimiento, 86,2 % pureza) como un aceite marrón oscuro. MS (ESI) m/z 661,3 [M+1]⁺.

[00474] **(R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** A una solución de (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (9,50 g, 14,38 mmol, 1,00 eq) en DCM (10 ml) se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (95 ml, 26,43 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, luego se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (250 ml) y bicarbonato de sodio como un sólido, agregado para ajustar el pH a 7. Luego, la mezcla se extrajo con DCM (50 ml × 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM). Se obtuvo el compuesto (R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (7,100 g, 11,70 mmol, 81,4 % de rendimiento, 92,4 % pureza) como un sólido rojo oscuro. MS (ESI) m/z 561,1 [M+1]⁺.

[00475] **N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida.** A una solución de (R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (3,00 g, 5,35 mmol, 1,00 eq) y 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (1,86 g, 5,62

mmol, 1,05 eq) en DMF (30 ml) se le agregó DIEA (2,07 g, 16,05 mmol, 2,80 ml, 3,00 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 50 °C en nitrógeno durante 12 h y luego se enfrió hasta 20 °C. Se vertió agua (200 ml) en la mezcla. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se secó a presión reducida y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida (2,73 g, 3,05 mmol, 57,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 854,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,42 (br s, 1H), 9,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,50 (br s, 2H), 4,33 (dd, J = 4,8, 11,5 Hz, 1H), 4,03 (br s, 10H), 2,80 - 2,66 (m, 3H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,91 (dq, J = 4,7, 12,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,27 (br s, 3H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

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



[00476] **5-fluorobenceno-1,3-diamina.** A una solución de 3-fluoro-5-nitro-anilina (10,00 g, 64,06 mmol, 1 eq) en MeOH (200 ml) se le agregó Pd/C (10 %, 1,00 g) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 25 °C durante 12 h, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-fluorobenceno-1,3-diamina (6,50 g, 51,53 mmol, 80,4 % de rendimiento) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ □ 5,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,53 - 5,50 (m, 2H), 4,96 (m, 4H).

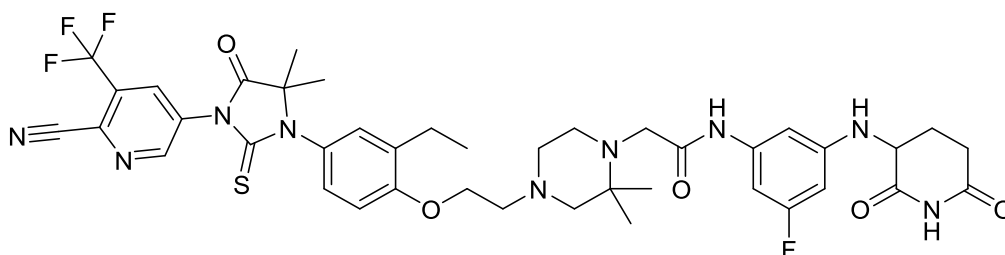
[00477] **3-(3-amino-5-fluoro-anilino)piperidina-2,6-diona.** A una solución de 5-fluorobenceno-1,3-diamina (0,10 g, 0,793 mmol, 1 eq) en DMF (2 ml) se le agregó 3-bromopiperidina-2,6-diona (0,137 g, 0,713 mmol, 0,9 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h y luego se vertió en agua y hielo (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml×3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 3-(3-amino-5-fluoro-anilino)piperidina-2,6-diona (0,067 g, 0,282 mmol, 35,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 238,1 [M+1]⁺.

[00478] **2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida.** A una solución de 3-((3-amino-5-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (18,00 g, 75,88 mmol, 1 eq) y ácido

2-cloroacético (7,17 g, 75,88 mmol, 1 eq) en DMF (200 ml) se agregaron HATU (57,70 g, 151,75 mmol, 2 eq) y DIEA (49,03 g, 379,4 mmol, 5 eq). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y hielo (500 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml×3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml×3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (33-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (12,00 g, 38,25 mmol, 50,4 % de rendimiento), que se obtuvo como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 6,77 - 6,66 (m, 2H), 6,33 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 6,29 - 6,21 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,78 (d, J = 5,36 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H).

[00479] **Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida.** A una solución de (R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (3,00 g, 5,35 mmol, 1 eq) (preparado como se describe en la presente) en DMF (30 ml) se le agregó DIEA (2,07 g, 16,05 mmol, 2,80 ml, 3 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (2,52 g, 5,62 mmol, 1,05 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h y luego se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (1,53 g, 1,82 mmol, 34,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 838,2 [M+1]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 3H), 6,79 - 6,74 (m, 2H), 6,29 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 11,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,56 - 3,52 (m, 11H), 2,74 - 2,60 (m, 6H), 2,07 - 2,06 (m, 1H), 1,93 - 1,91 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

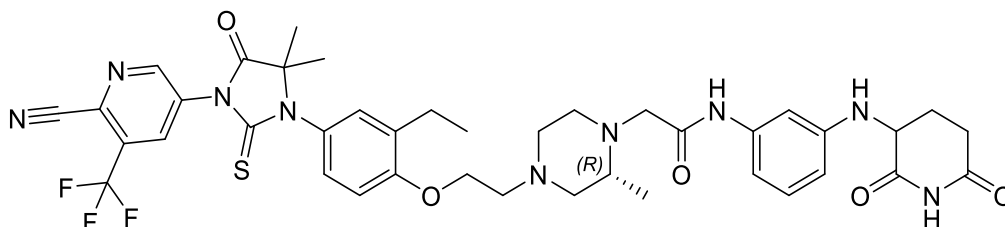
Ejemplo 24: Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida



[00480] **Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-**

dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida. A una solución de clorhidrato de 5-(3-(4-(2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (3,60 g, 5,89 mmol, 1,0 eq) (preparado como se describe en la presente) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (4,62 g, 14,73 mmol, 2,5 eq), (preparado como se describe en la presente), en DMF (30 ml) se le agregó DIEA (3,81 g, 29,45 mmol, 5,13 ml, 5,0 eq) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se purificó a través de métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (2,63 g, 2,92 mmol, 49,5 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 852,3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,79 (s, 1H), 10,67 - 9,66 (m, 1H), 9,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,04 (m, 3H), 6,89 - 6,63 (m, 2H), 6,27 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,48 (br s, 2H), 4,34 - 4,30 (br dd, J = 4,8, 11,6 Hz, 1H), 4,01 (br s, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 7H), 2,82 - 2,54 (m, 5H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,39 (br s, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

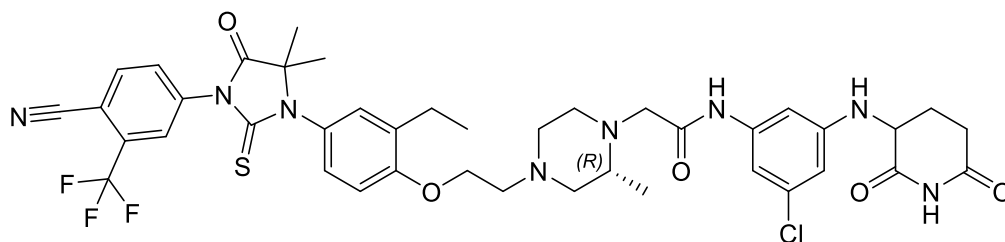
Ejemplo 25: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00481] **2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Una mezcla de (R)-5-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (3,00 g, 5,35 mmol, 1 eq), clorhidrato de 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (1,78 g, 5,35 mmol, 1 eq), (preparado como se describe en la presente), DIEA (1,73 g, 13,38 mmol, 2,33 ml, 2,5 eq) y DMF (15 ml) se agitó a 60 °C durante 8 h. Se filtró la solución. El filtrado se purificó mediante métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (2,97 g, 3,44 mmol, 64,3 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 820,3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,66 (br, 1H), 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 3H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,4

Hz, 1H), 4,53 (br, 2H), 4,38 - 4,25 (m, 5H), 3,69 - 3,51 (m, 7H), 2,78 - 2,65 (m, 3H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,91 (qd, $J = 12,4, 4,8$ Hz, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,39 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

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



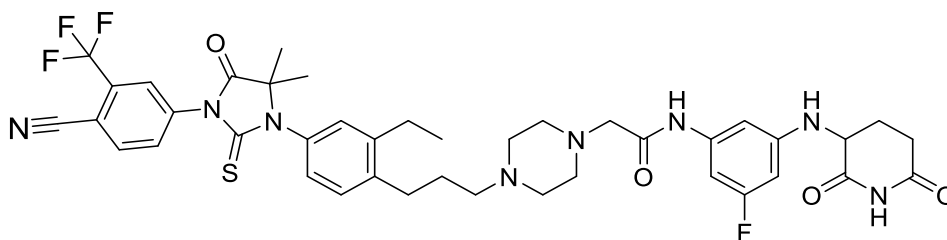
[00482] **(R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-**
tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato. Una solución de 4-(3-
 (4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo
 (3,50 g, 6,48 mmol, 1 eq), (preparado como se describe en la presente), (R)-ter-butil 2-
 metilpiperazina-1-carboxilato (1,43 g, 7,12 mmol, 1,1 eq) y DIEA (2,51 g, 19,43 mmol, 3,38 ml, 3 eq)
 en DMF (10 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó en agua (50 ml) y se extrajo con
 EtOAc (50 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml $\times$ 3) y salmuera
 (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante
 cromatografía en columna de gel de sílice (10-16 % de EtOAc en éter de petróleo) para
 proporcionar **(R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-**
tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (3,20 g, 4,85 mmol, 74,9 % de
 rendimiento), que se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI) m/z $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz,
 CDCl_3) δ ppm 8,03 - 7,94 (m, 2H), 7,85 (dd, $J = 1,7, 8,2$ Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,95 (d, $J =$
 8,6 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 3,84 (br d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,12 (br s, 1H), 3,01 - 2,71 (m, 4H), 2,68
 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,49 - 2,09 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,52 - 1,42 (m, 9H), 1,27 - 1,18 (m, 6H).

[00483] **(R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-**
tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-
 ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-
 metilpiperazina-1-carboxilato (3,20 g, 4,85 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se le agregó una solución
 4,0 M de HCl en dioxano (10 ml, 8,25 eq) y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. La
 mezcla se concentró para proporcionar clorhidrato de **(R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-
 il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo** (3,50 g, crudo)
 como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) m/z 560,2 $[M+1]^+$.

[00484] **Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-**

(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida. A una solución de clorhidrato de (R)-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,50 g, 5,87 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (1,94 g, 5,87 mmol, 1 eq) en DMF (20 ml) se le agregó DIEA (3,79 g, 29,36 mmol, 5,11 ml, 5 eq), y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 2), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml × 3) y salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida (2,16 g, 2,39 mmol, 40,7 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 853,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ ppm 10,77 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,06 (m, 3H), 6,97 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,49 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,46 (br s, 2H), 4,31 (dd, J = 5,0, 11,7 Hz, 1H), 4,05 (br d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,83 (br d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 4H), 3,59 - 3,42 (m, 4H), 3,32 (br t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,79 - 2,55 (m, 4H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,90 (dq, J = 4,6, 12,3 Hz, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,26 (br d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

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



[00485] **Trifluorometanosulfonato de 4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenilo.** Una solución de 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,45 g, 1,04 mmol) (preparado como se describe en la presente), en DCM (10,4 ml) fue tratado con DIEA (0,91 ml, 5,19 mmol), luego se enfrió hasta 0 °C antes de agregarse anhídrido trifluorometanosulfónico (0,193 ml, 1,14 mmol). Luego de 2 h, la reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un aceite vidrioso ámbar que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15-30 % de EtOAc en hexanos) para obtener 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo (0,45 g, 1,04 mmol) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 566,0 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz, 1H), 2,82 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

5 [00486] **4-(3-(3-etil-4-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenilo (0,400 g, 0,707 mmol), metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,077 g, 0,177 mmol), y metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,143 g, 0,177 mmol) se suspendió en tolueno (2,021 ml), se purgó con argón y se enfrió hasta 0 °C antes de agregarse una solución 0,5 M de bromuro de (3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)zinc(II) en THF (2,122 ml, 1,061 mmol). Luego de 1,5 h, se agregó un equivalente de 0,5 de bromuro de 3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)zinc(II) en THF (0,353 mmol, 0,707 ml) y la reacción permitió
10 calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml) y luego se diluyó con EtOAc (50 ml), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-30 % de EtOAc en hexanos) para obtener 4-(3-(3-etil-4-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,36 g, 0,64 mmol, 91,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 582,2 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,85 (dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 4,62 (dd, $J = 2,7, 4,4$ Hz, 1H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 2H), 2,72 (q, $J =$
15 7,7 Hz, 3H), 1,99 - 1,69 (m, 5H), 1,64 - 1,59 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

[00487] **4-(3-(3-etil-4-(3-hidroxipropil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de 4-(3-(3-etil-4-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,400 g, 0,715 mmol) en DCM (3,57 ml) y EtOH (3,57 ml) se le agregó ácido p-toluensulfónico (0,014 g, 0,071 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un aceite amarillo claro que se llevó adelante sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 476,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,85 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 3,76 (br t, $J =$
20 6,2 Hz, 2H), 2,82 - 2,67 (m, 4H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,42 (br d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 1,26
25 35

(t, J = 7,6 Hz, 3H).

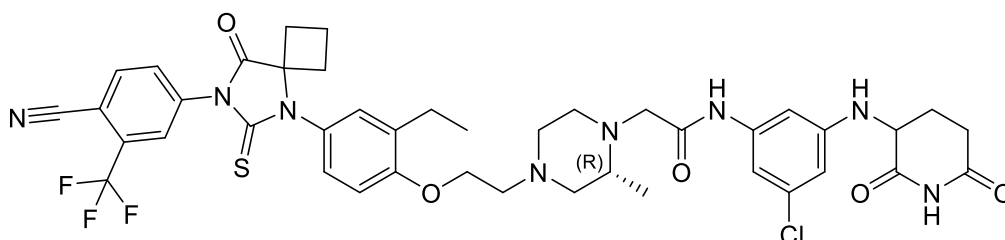
[00488] **Ter-butil 4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazina-1-carboxilato.** A un recipiente que contiene 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodioxol-3(1H)-ona (periodinano de Dess-Martin, 0,177 g, 0,416 mmol) se le agregó una solución de 4-(3-(3-etil-4-(3-hidroxipropil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,180 g, 0,379 mmol) en DCM (3,79 ml). Luego de 1 h a 0 °C, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,241 g, 1,136 mmol), seguido de una solución de ter-butil piperazina-1-carboxilato (0,210 g, 0,326 mmol) en MeOH (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Luego de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1-3 % de MeOH en DCM con 0,2 % de trietil amina) para obtener ter-butil 4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazina-1-carboxilato (0,210 g, 0,326 mmol, 86,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 643,8 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 4H), 2,75 - 2,65 (m, 4H), 2,50 - 2,37 (m, 6H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

[00489] **Clorhidrato de 4-(3-(3-etil-4-(3-(piperazin-1-il)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de ter-butil 4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazina-1-carboxilato (0,210 g, 0,326 mmol) en DCM (3,26 ml) se le agregó TFA (0,754 ml, 9,79 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 4-(3-(3-etil-4-(3-(piperazin-1-il)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,167 g, 0,307 mmol, 94,0 % de rendimiento) como un aceite ámbar que se llevó adelante sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 544,0 [M+1]⁺.

[00490] **Clorhidrato de 2-(4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida.** A una mezcla de 4-(3-(3-etil-4-(3-(piperazin-1-il)propil)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,080 g, 0,147 mmol) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (0,046 g, 0,147 mmol) en DMF (0,368 ml) se le agregó DIEA (0,129 ml, 0,736 mmol). La solución de reacción se agitó a 45 °C durante 18 h, luego se diluyó con DMSO hasta un volumen total de 2 ml, se filtró y se purificó a través de métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-(4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-

2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-5-fluorofenil)acetamida (0,039 g, 0,047 mmol, 32,0 %). MS (ESI) m/z 821,4 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,82 (s, 1H), 10,36 - 10,19 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,9, 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,77 (dd, J = 2,1, 11,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,34 - 6,19 (m, 1H), 4,62 - 4,38 (m, 3H), 4,35 - 4,25 (m, 3H), 4,18 - 3,62 (m, 6H), 3,48 - 3,12 (m, 6H), 2,71 (br d, J = 7,3 Hz, 4H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 3H), 1,91 (dq, J = 4,8, 12,3 Hz, 1H), 1,51 (s, 5H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

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



[00491] **(*R*)-ter-butil 4-(2-(4-((1-cianociclobutil)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** A una solución de (*R*)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (6,00 g, 16,51 mmol, 1,00 eq) (preparado como se describe en la presente) y ciclobutanona (4,69 g, 66,91 mmol, 5 ml, 4,05 eq) en DCM (60 ml) se le agregó cianuro de trimetilsililo (4,76 g, 47,96 mmol, 6 ml, 2,91 eq) en una porción por goteo a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 48 h, luego se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (60 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-23 % de EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo el compuesto (*R*)-ter-butil 4-(2-(4-((1-cianociclobutil)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (5,70 g, 12,54 mmol, 76,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 443,4 $[M+1]^+$.

[00492] **(*R*)-4-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Una solución de (*R*)-ter-butil 4-(2-(4-((1-cianociclobutil)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (2,50 g, 5,65 mmol, 1,00 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,93 g, 8,47 mmol, 1,50 eq) en DMF (20 ml) se agitó a 20 °C en nitrógeno durante 1 h, luego se trató con una solución 4,0 M de HCl en MeOH (15,0 ml, 10,62 eq) y MeOH (10 ml) a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml $\times$ 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida.

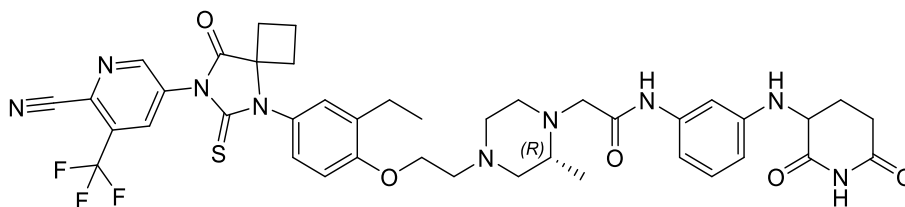
Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar (R)-4-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2,75 g, 4,77 mmol, 84,4 % de rendimiento) aislado como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 572,1 [M+1]⁺.

5 [00493] **Clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida.** A una solución de (R)-4-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,100 g, 0,175 mmol, 1,00 eq) y 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,064 g, 0,192 mmol, 1,10 eq) en DMF (3 ml) se le agregó DIEA (0,074 g, 0,574 mmol, 0,100 ml, 3,28 eq) en una porción. Se agitó la mezcla a 50 °C en nitrógeno durante 12 h, luego se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (40 ml × 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo a través de métodos estándar y se obtuvo

15 clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida (0,128 g, 0,142 mmol, 81,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 865,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,24 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (br s, 1H),

20 6,48 (s, 1H), 4,50 (br s, 2H), 4,33 (br dd, J = 4,8, 11,7 Hz, 1H), 3,18 (br s, 10H), 2,81 - 2,65 (m, 4H), 2,63 - 2,55 (m, 3H), 2,45 - 2,37 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 1H), 1,27 - 1,16 (m, 6H).

Ejemplo 29: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



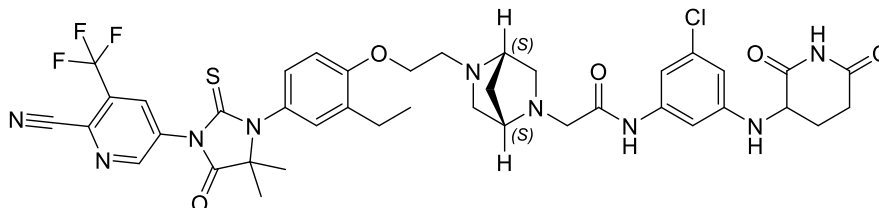
30 [00494] **(R)-5-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** Una mezcla de (R)-ter-butyl 4-(2-(4-((1-cianociclobutil)amino)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (3,00 g, 6,78 mmol, 1 eq), un intermediario preparado como se describe en la presente y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (2,33 g, 10,17 mmol, 1,5 eq) en DMF (15 ml) se agitó a 20 °C en

35 nitrógeno durante 2 h, luego se trató con MeOH (5 ml) y una solución acuosa 4,0 M de HCl en

MeOH (20 ml, 11,80 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 11 h luego se concentró a presión reducida. Se neutralizó el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % de EtOAc en éter de petróleo seguido de 0-20 % de MeOH en DCM). Se obtuvo (R)-5-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (3,90 g, 6,69 mmol, 98,7 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la concentración de las fracciones. MS (ESI) m/z 573,3 [M+1]⁺.

[00495] **Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Una mezcla de (R)-5-(5-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,070 g, 0,122 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,038 g, 0,128 mmol, 1,05 eq) en DMF (2 ml) se trató con DIEA (0,047 g, 0,367 mmol, 0,064 ml, 3 eq), y se agitó a 50 °C durante 8 h. Luego se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,076 g, 0,086 mmol, 70,6 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 832,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 10,26 (br s, 1H), 9,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 7,19 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,46 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,52 (br s, 2H), 4,27 (br dd, J = 4,9, 11,2 Hz, 1H), 3,73 (br s, 3H), 3,62 (br s, 4H), 3,30 (br s, 1H), 2,79 - 2,73 (m, 1H), 2,71 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,68 (br s, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 3H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,46 (br d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,11 (br dd, J = 4,8, 12,8 Hz, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,30 (br s, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 30: Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamida



[00496] **(1S,4S)-ter-butil 5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato.** A

una solución de 5-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,300 g, 0,554 mmol, 1 eq) (preparada como se describe en la presente) en acetonitrilo (5 ml) se le agregó (1S,4S)-*ter*-butil 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (0,110 g, 0,554 mmol, 1 eq) y carbonato de potasio (0,230 g, 1,660 mmol, 3 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 12 h, luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-4 % de MeOH en DCM) para obtener (1S,4S)-*ter*-butil 5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (0,320 g, 0,486 mmol, 87,7 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z* 659,4 [M+1]⁺.

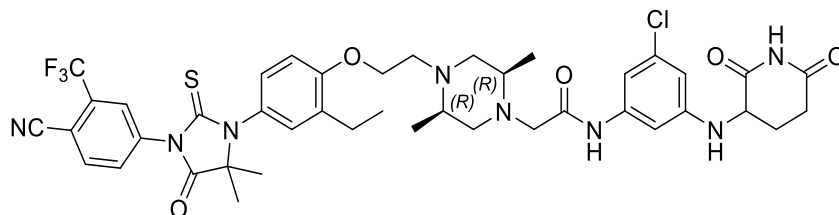
[00497] **5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** Una solución de (1S,4S)-*ter*-butil 5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (0,320 g, 0,486 mmol, 1 eq) en dioxano (10 ml) se trató con una solución 4,0 de HCl en dioxano (20,0 ml, 165 eq) y se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (17-37 % de acetonitrilo + 0,05 % de HCl en agua, 9 min). Se concentró la fracción seleccionada para eliminar la mayor parte del acetonitrilo y se liofilizó la suspensión resultante para proporcionar diclorhidrato de 5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,227 g, 0,376 mmol, 77,4 % de rendimiento) obtenido como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* = 559,1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,79 - 11,87 (m, 1H), 10,55 - 9,53 (m, 2H), 9,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 3H), 4,73 - 4,44 (m, 4H), 3,93 - 3,66 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 2,67 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

[00498] **Clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamida.** A una solución de 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,111 g, 0,336 mmol, 1 eq) en DMF (2 ml) se le agregó 5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,200 g, 0,336 mmol, 1 eq, HCl) y DIEA (0,130 g, 1,010 mmol, 175,62 µl, 3 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 12 h. Luego se ajustó el pH de la reacción un pH = 6 con la adición de ácido fórmico (0,3 ml). Se purificó la mezcla a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamida (0,163 g, 0,173 mmol, 51,5 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 852,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 13,19 - 11,24 (m, 1H), 10,80 (s, 2H), 9,25 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,29 - 7,11 (m, 3H), 7,09 - 6,75 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,56 (s, 6H), 4,32 (dd, $J = 4,9, 11,7$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,39 (s, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 2,08 (td, $J = 4,0, 8,4$ Hz, 1H), 1,91 (dq, $J = 4,7, 12,3$ Hz, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

5 **Ejemplo 31: Trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida**

10



[00499] **A. ter-butil (2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** Se combinaron 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,370 mmol) (preparado como se describe en la presente), (2R,5R)-ter-butil 2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,095 g, 0,444 mmol) y DIEA (0,162 ml, 0,925 mmol) en DMF (1,5 ml) y se calentó la mezcla hasta 70 °C en un vial con tapa de rosca. Después de 16 h, la solución se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo naranja que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-80 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,204 g, 0,299 mmol, 81,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 674 $[M+1]^+$.

20

[00500] **Diclorhidrato de 4-(3-(4-(2-((2R,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Se disolvió (2R,5R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,204 g, 0,303 mmol) en DCM (1,5 ml). A la solución se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (1,89 ml, 7,57 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de 45 min, la solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,200 g, 0,309 mmol, rendimiento cuant.). MS (ESI) m/z 574 $[M+1]^+$.

30

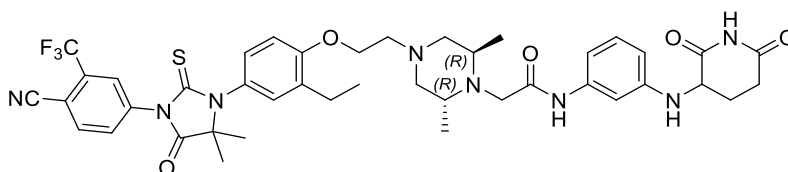
[00501] **Trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida.** Se combinaron diclorhidrato de 4-(3-(4-(2-((2R,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,110 g, 0,170 mmol), 2-cloro-N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,067 g, 0,204 mmol), yoduro de sodio (0,026 g, 0,170 mmol) y DIEA

35

(0,149 ml, 0,851 mmol) en DMF (0,5 ml) y se agitó la mezcla a 60 °C en un vial de centelleo con tapa de rosca. Después de 2 h, la solución se diluyó con DMSO (1 ml) y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-

5 tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida (0,058 g, 0,060 mmol, 40,2 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 867 $[M]^+$ 869 $[M+2]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,78 - 10,82 (m, 1 H), 9,80 - 10,09 (m, 1 H), 9,53 - 9,74 (m, 1 H), 8,39 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 1,71 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,31, 1,71 Hz, 1 H), 7,12 - 7,24 (m, 3 H), 6,95 (br d, J = 4,89 Hz, 1 H), 6,89 (br s, 1 H), 6,47 (br s, 1 H), 6,12 - 6,42 (m, 1 H), 4,40 (br s, 2 H), 4,32 (br dd, J = 11,43, 10 4,34 Hz, 2 H), 3,26 - 3,42 (m, 3 H), 3,00 - 3,26 (m, 4 H), 2,55 - 2,78 (m, 4 H), 2,02 - 2,11 (m, 1 H), 1,92 (br s, 1 H), 1,50 (s, 8 H), 1,40 (br s, 1 H), 1,07 - 1,29 (m, 8 H), 0,95 (d, J = 6,60 Hz, 1 H), 0,81 - 0,89 (m, 1 H).

Ejemplo 32: Trifluoroacetato de 2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-
dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



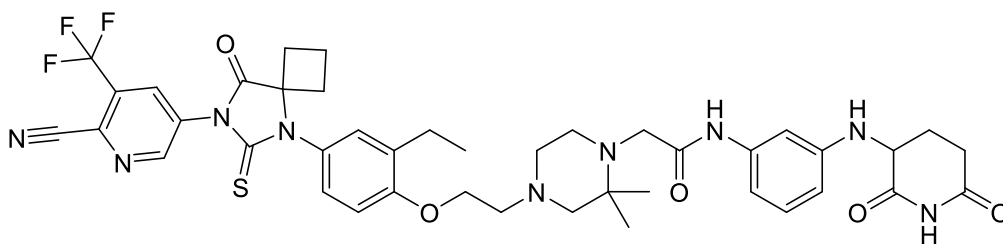
20 [00502] **ter-butil (2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato**. Se combinaron 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,210 g, 0,389 mmol) (preparado como se describe en la presente), (2R,6R)-ter-butil 2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,100 g, 0,466 mmol) y DIEA (0,170 ml, 0,972 mmol) en DMF (3 ml) y se calentó la mezcla hasta 70 °C en un vial con tapa de rosca. Después de 90 min, se condensó la solución a presión reducida para proporcionar un residuo naranja, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-70 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,206 g, 0,306 mmol, 79,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 674 $[M+1]^+$.

30 [00503] **Diclorhidrato de 4-(3-(4-(2-((3R,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**. Se disolvió (2R,6R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,206 g, 0,306 mmol) en DCM (1,5 ml). A la solución se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (1,91 ml, 7,64 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de 45 min, se condensó la solución a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,210 g, 0,325 mmol, rendimiento cuant.). MS (ESI) m/z

574 [M+1]⁺.

[00504] **Trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida.** Se combinaron diclorhidrato de 4-(3-(4-(2-((3R,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,105 g, 0,162 mmol), 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,053 g, 0,179 mmol), yoduro de sodio (0,024 g, 0,162 mmol) y DIEA (0,142 ml, 0,812 mmol) en DMF (0,5 ml) y se agitó la mezcla a 60 °C en un vial con tapa de rosca. Después de 48 h, la solución se diluyó con DMSO (1 ml) y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida (0,033 g, 0,035 mmol, 22,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 833 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1 H), 10,23 - 10,43 (m, 1 H), 9,59 - 9,81 (m, 1 H), 9,22 - 9,48 (m, 1 H), 8,39 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 1,71 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,13, 1,77 Hz, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 3 H), 6,89 - 7,11 (m, 2 H), 6,39 - 6,49 (m, 1 H), 4,07 - 4,29 (m, 4 H), 3,74 - 4,00 (m, 6 H), 3,58 - 3,70 (m, 3 H), 3,44 - 3,52 (m, 2 H), 3,06 - 3,35 (m, 2 H), 2,83 (br d, J = 3,18 Hz, 2 H), 2,57 - 2,79 (m, 5 H), 2,37 - 2,44 (m, 1 H), 2,33 (dt, J = 3,67, 1,83 Hz, 2 H), 2,03 - 2,16 (m, 2 H), 1,82 - 1,98 (m, 1 H), 1,50 (s, 7 H), 1,40 (s, 1 H), 1,22 - 1,36 (m, 7 H), 1,17 (t, J = 7,46 Hz, 4 H), 0,98 - 1,09 (m, 2 H), 0,81 - 0,88 (m, 3 H), 0,01 - 0,01 (m, 1 H), -0,03 - -0,01 (m, 2 H).

Ejemplo 33: Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00505] **1-((3-etil-4-hidroxifenil)amino)ciclobutanocarbonitrilo.** A una mezcla de 4-amino-2-etil-fenol (0,700 g, 5,10 mmol, 1 eq) y ciclobutanona (0,715 g, 10,21 mmol, 0,762 ml, 2 eq) en THF (7 ml) se le agregó cianuro de trimetilsililo (0,607 g, 6,12 mmol, 0,766 ml, 1,2 eq), y se agitó la solución a 20 °C durante 6 h. Se agregó fluoruro de tetrabutylamonio (1,02 ml, 0,2 eq) y se agitó la solución durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (0-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 1-((3-etil-4-hidroxifenil)amino)ciclobutanocarbonitrilo (0,778 g, 3,60 mmol, 70,4 % de

rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 217,1 [M+1]⁺.

[00506] **5-(5-(3-etil-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-**

(trifluorometil)picolinonitrilo. Se agregó por goteo tiofosgeno (0,239 g, 2,08 mmol, 0,159 ml, 1 eq) en una mezcla de 1-(3-etil-4-hidroxi-anilino)ciclobutanocarbonitrilo (0,450 g, 2,08 mmol, 1 eq) y 5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo (0,389 g, 2,08 mmol, 1 eq) en DMA (18 ml). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 12 h, luego se agregaron MeOH (2,7 ml) y una solución acuosa 2,0 M de HCl (1,8 ml, 1,73 eq). Después de 2 h a 15 °C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (100 ml × 3), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 5-(5-(3-etil-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,160 g, crudo) como sólido marrón y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 447,0 [M+1]⁺.

[00507] **5-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-**

(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución de 5-(5-(3-etil-4-hidroxifenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,400 g, 0,896 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (10 ml) se le agregó carbonato de potasio (0,371 g, 2,69 mmol, 3 eq) y 1,2-dibromoetano (3,370 g, 17,92 mmol, 1,35 ml, 20 eq). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 12 h, se filtró, y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (20-33 % de EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo el compuesto 5-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,400 g, 0,723 mmol, 80,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 553,0 [M+1]⁺.

[00508] **ter-butil 4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** A una solución de 5-(5-(4-(2-bromoetoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-

(trifluorometil)picolinonitrilo (0,400 g, 0,723 mmol, 1 eq) en DMF (8 ml) se le agregó DIEA (0,280 g, 2,17 mmol, 3 eq) y ter-butil 2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,232 g, 1,08 mmol, 1,5 eq). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 12 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa (36-66 % de acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico en agua, 10 min). Se obtuvo el compuesto ter-butil 4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,400 g, 0,582 mmol, 80,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 687,3 [M+1]⁺.

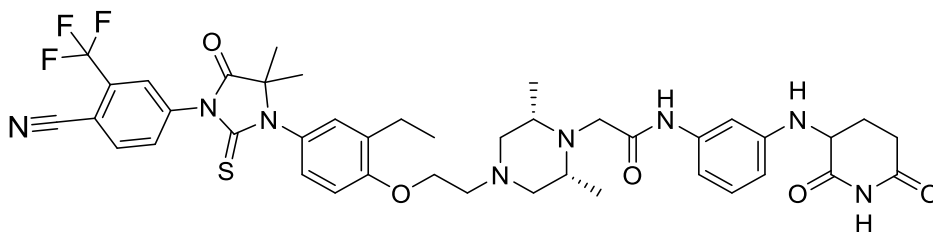
[00509] **5-(5-(4-(2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-**

diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución de ter-butil 4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,350 g, 0,509 mmol, 1 eq) en EtOAc (3 ml) se le agregó una solución 4,0 M de HCl en EtOAc (3,75 ml, 29,4 eq). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h, luego se concentró a presión reducida a 40 °C. Se obtuvo el compuesto clorhidrato de 5-(5-(4-(2-(3,3-

dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,300 g, 0,481 mmol, 94,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 587,2 [M+1]⁺.

[00510] **Clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una solución de clorhidrato de 5-(5-(4-(2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,300 g, 0,481 mmol, 1 eq.) en DMF (5 ml) se le agregó DIEA (0,311 g, 2,41 mmol, 5 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,157 g, 0,529 mmol, 1,1 eq). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 12 h, luego se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,120 g, 0,134 mmol, 27,8 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 846,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,22 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 3H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 11,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 6H), 2,50 - 2,49 (m, 10H), 2,48 - 2,46 (m, 2H), 2,11 - 2,08 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,53 - 1,39 (m, 7H), 1,20 (t, J = 7,60 Hz, 3H).

Ejemplo 34: Clorhidrato de 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



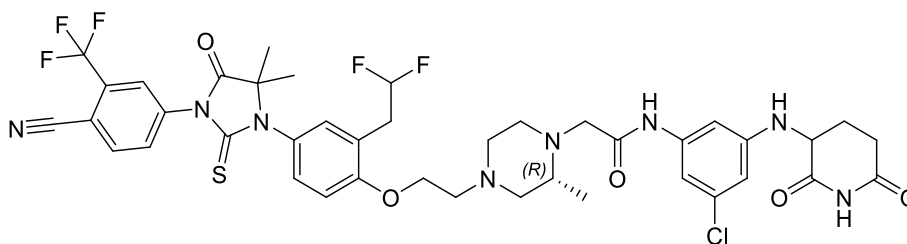
[00511] **(2R,6S)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** Una mezcla de carbonato de cesio (0,395 g, 1,211 mmol), 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,350 g, 0,807 mmol) (preparada como se describe en la presente), y (2R,6S)-ter-butil 4-(2-bromoetil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,311 g, 0,969 mmol) en DMF (4,04 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía en columna

(20-40 % de EtOAc en hexanos) para obtener (2R,6S)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,366, 0,543 mmol, 67,3 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 674,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,89 - 7,78 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 4H), 2,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,76 - 2,64 (m, 4H), 2,32 (dd, J = 4,5, 11,3 Hz, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

[00512] **4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Una solución de (2R,6S)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,366 g, 0,543 mmol) en DCM (2,72 ml) se trató con TFA (1,255 ml, 16,30 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc (75 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido vidrioso que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 574,2 [M+1]⁺.

[00513] **Clorhidrato de 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Una mezcla de 4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,100 g, 0,174 mmol) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,052 g, 0,174 mmol) en DMF (0,349 ml) se trató con DIEA (0,122 ml, 0,697 mmol). La solución de reacción se agitó a 45 °C. Después de 16 h, se observó una conversión de 30 %. Se agregó yoduro de sodio (0,013 g, 0,087 mmol) y se incrementó la temperatura hasta 60 °C. Después de 36 h, la solución de reacción se diluyó con DMSO hasta un volumen total de 2 ml, se filtró, y se purificó a través de métodos estándar para obtener clorhidrato de 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,012 g, 0,014 mmol, 8,0 %). MS (ESI) m/z 833,0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 7,07 - 6,96 (m, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 6,47 - 6,40 (m, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 3,54 - 3,49 (m, 9H), 2,73 - 2,62 (m, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,24 - 1,10 (m, 9H).

Ejemplo 35: Clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida



5

[00514] **2-(2-bromoetoxi)-5-nitrobenzaldehído.** Una mezcla de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (10,00 g, 59,84 mmol, 1,00 eq), 1,2-dibromoetano (112,41 g, 598,38 mmol, 45,15 ml, 10 eq), carbonato de potasio (24,81 g, 179,51 mmol, 3 eq) y 18-corona-6 (1,580 g, 5,980 mmol, 0,10 eq) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo oleoso, que se lavó mediante éter de petróleo (300 ml × 2). Se purificó el producto crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-15 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2-bromoetoxi)-5-nitrobenzaldehído (10,32 g, 37,65 mmol, 62,9 % de rendimiento), que se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 558,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,52 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 2,9, 9,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

10

15

[00515] **(R)-ter-butil 4-(2-(2-formil-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.**

Una mezcla de 2-(2-bromoetoxi)-5-nitrobenzaldehído (9,00 g, 32,84 mmol, 1 eq), ter-butil (R)-ter-butil 2-metilpiperazina-1-carboxilato (7,89 g, 39,41 mmol, 1,20 eq) y bicarbonato de sodio (8,28 g, 98,52 mmol, 3 eq) en acetonitrilo (45 ml) se agitó a 85 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-20 % de EtOAc en éter de petróleo). Se purificaron las fracciones impuras mediante HPLC preparativa de fase inversa (15-45 % de acetonitrilo en agua + 0,225 % de ácido fórmico, durante 25 min). La fracción pura se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del acetonitrilo, y el pH se ajustó un pH = 8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo (R)-ter-butil 4-(2-(2-formil-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (2,10 g, 5,34 mmol, 16,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro luego de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice seguido de HPLC preparativa de fase inversa y se obtuvo como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 394,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,46 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 2,9, 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,23 (br s, 1H), 3,83 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,08 (dt, J = 3,3, 12,8 Hz, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 3H), 2,68 (br d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 3,9, 11,1 Hz, 1H), 2,17 (dt, J = 3,5, 11,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

20

25

30

35

[00516] **(R)-ter-butil 4-(2-(2-(2,2-difluorovinil)-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** Una mezcla de (R)-ter-butil 4-(2-(2-formil-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (11,00 g, 27,96 mmol, 1,00 eq), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (6,39 g, 41,94 mmol, 1,50 eq) y PPh₃ (11,00 g, 41,94 mmol, 1,50 eq) en DMF (50 ml) se agitó a 120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (500 ml × 4). La fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice seguido de HPLC preparativa de fase inversa (20-50 % de acetonitrilo en agua + 0,1 % de TFA, durante 33 min). La fracción seleccionada se concentró a presión reducida, y el pH se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio (acuoso, saturado) y se extrajo mediante EtOAc (100 ml × 5). La fase orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se obtuvo (R)-ter-butil 4-(2-(2-(2,2-difluorovinil)-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (7,62 g, 17,65 mmol, 63,1 % de rendimiento) como material semisólido amarillo. MS (ESI) m/z 428,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,37 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,76 - 5,53 (m, 1H), 4,21 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 3,83 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,09 (dt, J = 3,3, 12,7 Hz, 1H), 2,91 - 2,75 (m, 3H), 2,67 (br d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,35 (dd, J = 3,9, 11,1 Hz, 1H), 2,15 (dt, J = 3,4, 11,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00517] **(R)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** A una solución de (R)-ter-butil 4-(2-(2-(2,2-difluorovinil)-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (6,00 g, 14,04 mmol, 1,00 eq) en MeOH (60 ml) y TFA (1 ml) se le agregó Pd/C (0,60 g, 10 % de pureza) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 25 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (R)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (8,40 g, crudo, trifluoroacetato) obtenido como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 400,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,01 - 6,83 (m, 3H), 4,34 - 4,15 (m, 3H), 3,89 (br d, J=14,3 Hz, 1H), 3,27 - 3,05 (m, 8H), 2,57 (q, J=7,6 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,23 - 1,18 (m, 3H).

[00518] **(R)-ter-butil 4-(2-(2-(2,2-difluoroetil)-4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de (R)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (8,00 g, 20,03 mmol, 1 eq) y etil 2-bromo-2-metilpropanoato (7,81 g, 40,05 mmol, 5,87 ml, 2 eq) se le agregó DIEA (30 ml) en una porción en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 127 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml × 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-25 % de EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo el

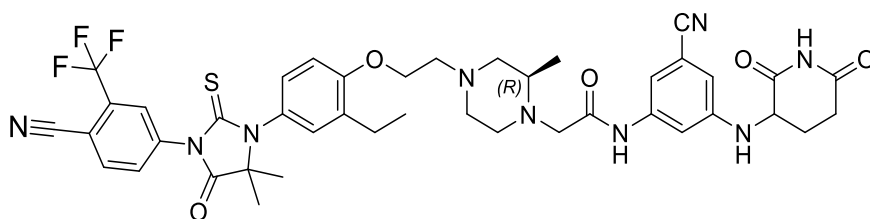
compuesto (R)-ter-butil 4-(2-(2-(2,2-difluoroetil)-4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (4,60 g, 6,78 mmol, 33,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 514,3 $[M+1]^+$.

[00519] (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato. A una solución de (R)-ter-butil 4-(2-(2-(2,2-difluoroetil)-4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (4,50 g, 8,76 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (2,20 g, 9,64 mmol, 1,1 eq) en EtOAc (10 ml) se le agregó TEA (7,27 g, 71,85 mmol, 10 ml, 8,2 eq) en una porción en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml $\times$ 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml $\times$ 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-30 % de EtOAc en éter de petróleo). Se obtuvo el compuesto (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (3,11 g, 4,42 mmol, 50,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 696,3 $[M+1]^+$.

[00520] (R)-4-(3-(3-(2,2-difluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. A una solución de (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (0,10 g, 0,14 mmol, eq) en DCM (1 ml) se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (5 ml, 139,15 eq) en una porción. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h, luego se concentró a presión reducida a 60 °C. Se purificó el residuo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (17-47 % de acetonitrilo + 0,225 % de ácido fórmico en agua, durante 12 min). La fracción recolectada se concentró para eliminar la mayor parte del acetonitrilo, luego se trató con una solución acuosa 1,0 M de HCl. Luego de liofilización, clorhidrato de (R)-4-(3-(3-(2,2-difluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,084 g, 0,133 mmol, 92,8 % de rendimiento) se aisló como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 596,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,94 (br s, 2H), 8,39 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J=1,7, 8,3$ Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,28 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,54 - 6,15 (m, 1H), 4,51 (br s, 2H), 3,94 - 3,58 (m, 6H), 3,34 - 3,22 (m, 4H), 1,49 (s, 6H), 1,32 (br d, $J=6,4$ Hz, 3H). Clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida. A una solución de (R)-4-(3-(3-(2,2-difluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,150 g, 0,252 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-cloro-

5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,089 g, 0,271 mmol, 1,07 eq) en DMF (3 ml) se le agregó DIEA (0,098 g, 0,756 mmol, 0,131 ml, 3,00 eq) en una porción en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con DCM (40 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida (0,092 g, 0,098 mmol, 38,8 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 889,0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1H), 10,74 - 10,51 (m, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,13 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,54 - 6,49 (m, 1H), 6,48 - 6,17 (m, 1H), 4,53 (br s, 2H), 4,33 (br dd, J = 4,9, 11,6 Hz, 1H), 4,19 (br s, 2H), 3,91 (br s, 5H), 3,39 - 3,23 (m, 5H), 3,16 (s, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,91 (dq, J = 4,5, 12,3 Hz, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,32 (br d, J = 5,0 Hz, 3H).

Ejemplo 36: Trifluoroacetato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

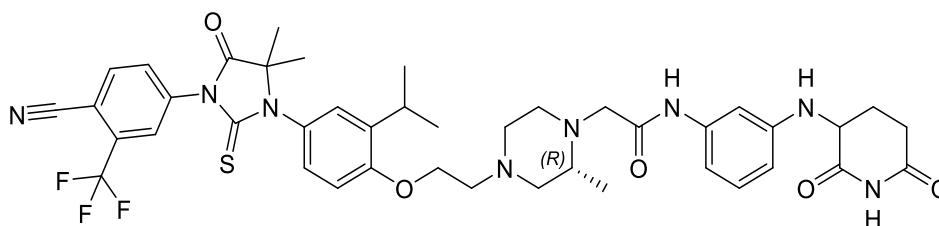


[00521] **2-((3H-[1,2,3]Triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Se combinaron 3-amino-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)benzonitrilo (0,290 g, 1,19 mmol), ácido 2-cloroacético (0,112 g, 1,19 mmol) (preparado como se describe en la presente), HATU (0,587 g, 1,54 mmol), y DIEA (0,622 ml, 3,56 mmol) en DMF (3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 45 min, la solución se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite oscuro. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-90 % de EtOAc en hexanos). El material resultante se disolvió en 80 % de EtOAc en hexanos y la solución se lavó con agua y luego se secó en sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,250 g, 0,56 mmol, 50,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 421 [M+1]⁺.

[00522] **Trifluoroacetato de 2-((R)-4-(2-((6-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-4-etilpiridin-3-il)oxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Se combinaron diclorhidrato de (R)-5-(3-(3-Etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-

(trifluorometil)picolinonitrilo (0,121 g, 0,190 mmol), 2-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)-N-(3-ciano-5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,08 g, 0,190 mmol), yoduro de sodio (0,029 g, 0,190 mmol) y DIEA (0,133 ml, 0,761 mmol) en DMF (0,5 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C en un vial con tapa de rosca. Después de 16 h, la solución se diluyó con DMSO (1 ml) y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar el compuesto del título (0,008 g, 0,009 mmol, 5,0 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 845 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,82 (s, 1 H), 9,58 - 10,06 (m, 1 H), 9,23 - 9,26 (m, 1 H), 8,81 - 8,84 (m, 1 H), 7,24 (br s, 2 H), 7,09 - 7,20 (m, 3 H), 6,78 (br s, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 4,39 (br s, 2 H), 2,57 - 2,78 (m, 6 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 1,92 (qd, J = 12,19, 4,16 Hz, 1 H), 1,51 (s, 7 H), 1,24 (br s, 1 H), 1,17 (br t, J = 7,46 Hz, 4 H), 0,95 - 1,10 (m, 3 H).

Ejemplo 37: Clorhidrato de 2-((*R*)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-*N*-(3-((2,6-
dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00523] **(*R*)-ter-butil 2-metil-4-(2-(4-(2-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de (*R*)-ter-butil 4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (4,10 g, 9,23 mmol, 1 eq) (preparado como se describe en la presente), y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,98 g, 5,830 mmol, 0,63 eq) en dioxano (40 ml) y agua (20 ml) se le agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,338 g, 0,46 mmol, 0,050 eq), y fosfato de potasio (5,88 g, 27,69 mmol, 3 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 90 °C y se agitó durante 12 h, luego se enfrió hasta 25 °C y se vertió en agua y hielo (60 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (80 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (9 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar (*R*)-ter-butil 2-metil-4-(2-(4-(2-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (1,69 g, 4,17 mmol, 45,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,16 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,23 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 3,81 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 1H), 2,84 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 2,14 - 2,12 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00524] **(R)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** A una solución de (R)-ter-butil 2-metil-4-(2-(4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazina-1-carboxilato (1,69 g, 4,17 mmol, 1 eq) en MeOH (15 ml) se le agregó

paladio sobre carbón activado (0,15 g, 10 % de pureza) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla en hidrógeno se agitó (50 psi) a 30 °C durante 12 h, se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo se vertió en agua y hielo (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-60 % de EtOAc en éter de petróleo). Se aisló el compuesto (R)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (1,33 g, 3,52 mmol, 84,5 % de rendimiento) como un aceite marrón. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,71(m, 3H), 2,30 (dd, J=11,2, 4,0 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19 (d, J= 6,8 Hz, 6H)

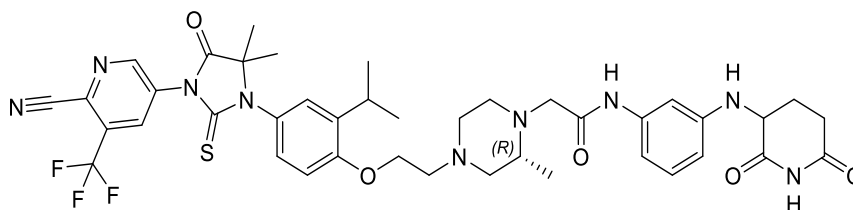
[00525] **(R)-ter-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de (R)-ter-butil 4-(2-(4-amino-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (1,33 g, 3,52 mmol, 1 eq) en 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (3,26 g, 38,33 mmol, 10,88 eq) se le agregó sulfato de magnesio (1,06 g, 8,81 mmol, 2,5 eq) en una porción a 20 °C en nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 60 °C y se agitó durante 2 h, luego se enfrió hasta 25 °C, luego se vertió en agua y hielo (60 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (80 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar (R)-ter-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (2,70 g, crudo) como un aceite marrón. MS (ESI) m/z 445,3 [M+1]⁺.

[00526] **(R)-4-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Una mezcla de (R)-ter-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (1,30 g, 2,34 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,534 g, 2,34 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h, luego se trató con una solución 4,0 M de HCl en MeOH (2,92 ml, 5 eq) y se calentó hasta 80 °C durante 17 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, y se vertió en agua y hielo (40 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (25-55 % de acetonitrilo en agua + 0,05 % de HCl, 25 min), para proporcionar clorhidrato de (R)-4-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-

(trifluorometil)benzonitrilo (0,486 g, 0,797 mmol, 34,0 % de rendimiento) como espuma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,95 - 8,01 (m, 2H) 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 3H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 4H), 2,25 - 2,22 (m, 1H), 1,92 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[00527] **Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de clorhidrato de (R)-4-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,300 g, 0,491 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,195 g, 0,586 mmol, 1,19 eq) en DMF (1,5 ml) se le agregó DIEA (0,170 g, 1,310 mmol, 2,7 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 60 °C durante 12 h, luego se concentró hasta secarse. Se purificó el residuo a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,174 g, 0,198 mmol, 40,3 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 833,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,51 - 10,26 (m, 1H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (br, 2H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 4,02 - 3,83 (m, 5H), 3,38 - 3,29 (m, 6H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,32 (br, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 38: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida

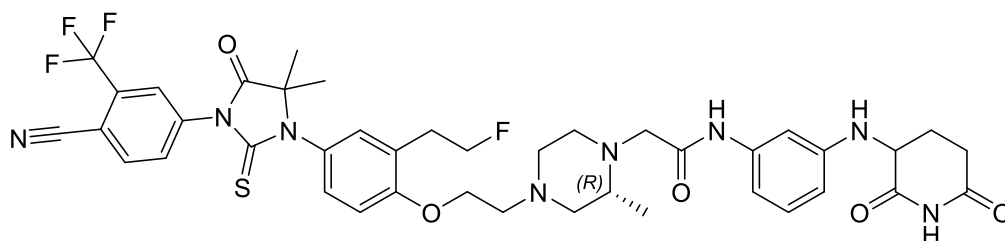


[00528] **(R)-5-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** A una mezcla de (R)-ter-butil 4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (0,780 g, 1,40 mmol, 1 eq) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,322 g, 1,40 mmol, 1 eq) (preparado como se describe en la presente) en DMF (3 ml) se le agregó una solución 4,0 M de HCl en MeOH (4 M, 1,75 ml, 5 eq). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h, luego se calentó hasta 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 30 °C y se concentró a presión reducida a 50 °C. Se purificó el residuo

mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (25-55 % de acetonitrilo en agua + 0,05 % de HCl, 40 min) para proporcionar clorhidrato de (R)-5-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,330 g, 0,540 mmol, 38,48 % de rendimiento) como sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 575,3[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,04 - 9,56 (m, 2H), 9,25 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 4,47 (br, 2H), 3,75 - 3,49 (m, 10H), 1,51 (s, 6H), 1,30 (br, J = 5,2 Hz, 3H), 1,19 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 6H).

[00529] **Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de clorhidrato de (R)-5-(3-(3-isopropil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,150 g, 0,245 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,091 mg, 0,275 mmol, 1,12 eq) en DMF (1 ml) se le agregó DIEA (0,952 mg, 0,736 mmol, 3,00 eq) y se calentó la mezcla hasta 60 °C durante 12 h y se concentró hasta secarse. Se purificó el residuo a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,131 mg, 0,148 mmol, 60,3 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 834,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,41 (br, 2H), 4,24 (dd, J = 11,2, 4,8 Hz, 1H), 4,01 - 3,97 (m, 1H), 3,74 - 3,23 (m, 11H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,61 - 2,57 (m, 1H), 2,10 - 2,05 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 39: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00530] **4-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de 2-((3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo (1,50 g, 6,75 mmol, 1 eq) (preparado como se describe en la presente), en DMF (15 ml) se le agregó 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,08 g, 4,72 mmol, 0,7 eq). Se

agitó la mezcla a 20 °C durante 1 h, luego se trató con una solución 4,0 M de HCl en MeOH (8,44 ml, 5 eq) y se agitó a 70 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml × 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 4-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,47 g, 3,26 mmol, 48,2 % de rendimiento) obtenido como una goma amarilla. MS (ESI) m/z 452,1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CH₃OD) δ ppm 8,16 - 8,12 (m, 2H), 7,98 (br d, J=2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=2,6, 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,68 (t, J=6,5 Hz, 1H), 4,56 (t, J=6,5 Hz, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,56 - 1,50 (m, 1H).

[00531] **(R)-ter-butil 4-(2-hidroxi-etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** Una solución de ter-butil (2R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (3,00 g, 14,98 mmol, 1 eq), 2-bromoetanol (2,25 g, 17,98 mmol, 1,28 ml, 1,2 eq) y carbonato de potasio (4,14 g, 29,96 mmol, 2 eq) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc en éter de petróleo). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ter-butil (2R)-4-(2-hidroxi-etil)-2-metil-piperazina-1-carboxilato (1,50 g, 6,14 mmol, 40,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,21 (s, 1H), 3,81 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 3,2, 12,8 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 1,6, 11,2 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 3H), 2,23 (dd, J = 4,0, 11,2 Hz, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

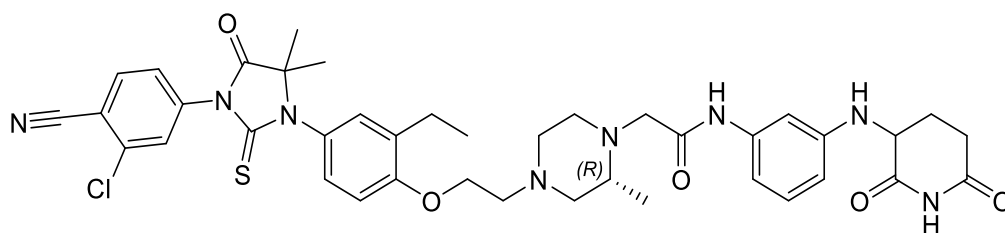
[00532] **(R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** Una mezcla de 4-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,443 mmol, 1 eq), ter-butil (2R)-4-(2-hidroxi-etil)-2-metil-piperazina-1-carboxilato (0,140 g, 0,575 mmol, 1,3 eq) y PPh₃ (0,174 g, 0,664 mmol, 1,5 eq) en THF (2 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se agregó DIAD (0,134 g, 0,664 mmol, 0,129 ml, 1,5 eq) a la solución, y se agitó la solución a 50 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml × 3), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml × 3), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (0,340 g, crudo) como un aceite marrón. MS (ESI) m/z 678,1 [M+1]⁺.

[00533] **(R)-4-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-**

2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo. Una solución de (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (0,300 g, 0,442 mmol, 1 eq) en una solución 4,0 M de HCl en dioxano (2,77 ml, 25 eq) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo, (R)-4-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,330 g, crudo, ácido clorhídrico), obtenido como sólido amarillo claro, se usó directamente para la siguiente etapa. MS (ESI) m/z 578,1 [M+1]⁺.

[00534] **Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Una mezcla de (R)-4-(3-(3-(2-fluoroetil)-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,200 g, 0,325 mmol, 1 eq, clorhidrato), clorhidrato de 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,075 g, 0,227 mmol, 0,7 eq) y DIEA (0,147 g, 1,140 mmol, 0,198 ml, 3,5 eq) en DMF (1 ml) se agitó a 50 °C durante 10 h. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,070 g, 0,080 mmol, 24,7 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 837,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,78 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 4,8, 11,4 Hz, 1H), 4,17 (s, 6H), 3,35 (d, J = 16,4 Hz, 6H), 3,14 - 2,98 (m, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 2,0, 4,0 Hz, 1H), 2,08 (td, J = 4,6, 8,8 Hz, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,34 - 1,18 (m, 3H).

Ejemplo 40: Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00535] **2-cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo.** A una mezcla de 4-amino-2-clorobenzonitrilo (0,50 g, 3,28 mmol, 1 eq) en agua (5 ml) se le agregó dicloruro de tiocarbonilo (0,754 g, 6,550 mmol, 0,502 ml, 2 eq). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h, luego se diluyó con agua (30 ml) y

se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-1 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo (0,60 g, 3,08 mmol, 94,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 236,9 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,91 - 7,96 (m, 1 H), 8,02 - 8,06 (m, 1 H).

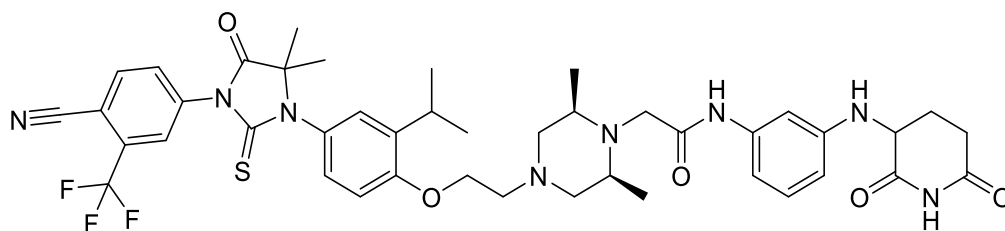
[00536] **(R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de (R)-ter-butil 4-(2-(2-etil-4-((1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)fenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (0,450 g, 0,971 mmol, 1 eq) y 2-cloro-4-isotiocianatobenzonitrilo (0,378 g, 1,940 mmol, 2 eq) en EtOAc (3 ml) se le agregó TEA (0,295 g, 2,910 mmol, 0,405 ml, 3 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 8 h, luego se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa de gel de sílice (33 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (0,600 g, 0,932 mmol, 96,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 626,3 $[M+1]^+$.

[00537] **Clorhidrato de (R)-2-cloro-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo.** A una mezcla de (R)-ter-butil 4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (0,200 g, 0,319 mmol, 1 eq) en DCM (2 ml) se le agregó una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,08 ml, 1 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1,5 h, luego se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de (R)-2-cloro-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (0,168 g, crudo), que se obtuvo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 526,0 $[M+1]^+$.

[00538] **Clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de clorhidrato de (R)-2-cloro-4-(3-(3-etil-4-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)fenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (0,168 g, 0,299 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,106 g, 0,358 mmol, 1,2 eq) en DMF (1,5 ml) se le agregó DIEA (0,116 g, 0,896 mmol, 0,156 ml, 3 eq). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 8 h, se filtró, y el filtrado se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,095 g, 0,115 mmol, 38,5 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 785,1 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 1,18 (t, J = 7,46 Hz, 3 H), 1,33 (br s, 3 H), 1,49 (s, 6 H), 1,86 - 1,96 (m, 1 H), 2,07 - 2,14 (m, 1 H), 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 2,65 - 2,71 (m, 2 H), 2,71 - 2,81 (m, 1 H), 3,74 - 3,82 (m, 4 H), 3,86 - 4,07 (m, 4 H), 4,27 (br dd, J = 11,31, 4,83 Hz, 2 H), 4,51 (br s, 2 H), 6,47 (dd, J = 8,25, 1,28 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 8,44 Hz, 1 H), 6,97 - 7,09 (m, 2 H), 7,12 - 7,23 (m, 3 H), 7,72 (dd, J = 8,31, 1,83 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 10,21 - 10,57 (m, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Ejemplo 41: Clorhidrato de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00539] **1-(benciloxi)-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benceno.** A una mezcla de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenceno (10,00 g, 32,45 mmol, 1 eq) (preparado como se describe en la presente), y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (10,91 g, 64,91 mmol, 2 eq) en dioxano (100 ml), agua (50 ml) se agregaron fosfato de potasio (20,67 g, 97,36 mmol, 3 eq) y dicloruro de difenil fósforo diferroceno paladio (1,190 g, 1,62 mmol, 0,05 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 90 °C y se agitó durante 12 h, luego se concentró a presión reducida a 60 °C, y se filtró. El residuo se vertió en agua y hielo (300 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (9 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 1-(benciloxi)-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benceno (13,26 g, 49,20 mmol, 75,9 % de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,07 - 8,19 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 5H), 6,99 - 6,97 (m, 1H), 5,27 - 5,19 (m, 4 H), 2,15 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

[00540] **4-amino-2-isopropilfenol.** A una solución de 1-(benciloxi)-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benceno (11,90 g, 44,19 mmol, 1 eq) en EtOAc (120 ml) se le agregó paladio sobre carbón activado (3,00 g, 10 % de pureza) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla en hidrógeno se agitó (50 psi) a 30 °C durante 3 h, luego se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (0,1 % de condición FA) para proporcionar 4-amino-2-isopropilfenol (5,00 g, 33,07 mmol, 74,8 % de rendimiento) como sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,60 - 6,58 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 1,23 (d, J=7,2 Hz, 6H).

[00541] **2-((4-hidroxi-3-isopropilfenil)amino)-2-metilpropanonitrilo.** A una mezcla de 4-amino-2-isopropilfenol (0,400 g, 2,65 mmol, 1 eq) en 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (0,675 g, 7,94

mmol, 3 eq) se le agregó sulfato de magnesio (0,796 g, 6,61 mmol, 2,5 eq) en una porción a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h, luego se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se vertió en agua y hielo (40 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-((4-hidroxi-3-isopropilfenil)amino)-2-metilpropanonitrilo (0,730 g, crudo) como un sólido rojo oscuro. MS (ESI) m/z 192,1 [M-26]⁺.

[00542] **4-(3-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Una mezcla de 2-((4-hidroxi-3-isopropilfenil)amino)-2-metilpropanonitrilo (0,730 g, 3,34 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,530 g, 2,34 mmol, 0,7 eq) en DMF (7,5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h, luego se trató con una solución 4,0 M de HCl en MeOH (2 ml, 2,39 eq). Se agitó la solución a 70 °C durante 12 h, se enfrió, y se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se vertió en agua y hielo (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30-35 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 4-(3-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,110 g, 2,48 mmol, 74,2 % de rendimiento) como un aceite rojo oscuro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,99 - 7,97 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00 - 6,97 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,48 - 5,37 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,27 - 1,29 (d, J = 7,4 Hz, 6H).

[00543] **4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una mezcla de 4-(3-(4-hidroxi-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,11 g, 2,48 mmol, 1 eq) y 1,2-dibromoetano (4,66 g, 24,80 mmol, 10 eq) en acetonitrilo (15 ml) se le agregó carbonato de potasio (1,03 g, 7,44 mmol, 3 eq) en una porción a 25 °C. Se calentó la mezcla hasta 90 °C y se agitó durante 24 h, luego se enfrió y se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se vertió en agua y hielo (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (70 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-45 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,66 g, 1,19 mmol, 48,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 - 7,98 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,26 - 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

[00544] **(3S,5R)-ter-butil 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-**

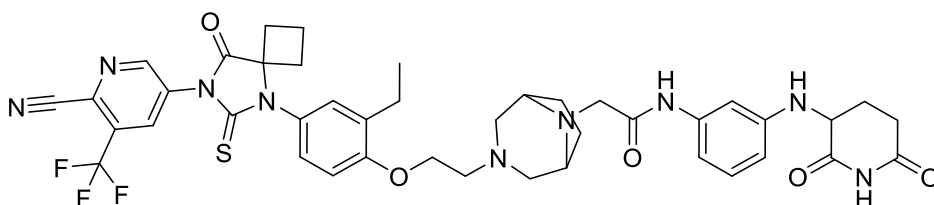
3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato. A una solución de 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,950 g, 3,21 mmol, 1,00 eq) y (3S,5R)-ter-butil 3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,688 g, 3,21 mmol, 1,00 eq) en DMF (10 ml) se le agregó DIEA (1,250 g, 9,64 mmol, 1,7 ml, 3,00 eq) y yoduro de sodio (0,144 g, 0,964 mmol, 0,30 eq) en una porción en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 70 °C durante 12 h, y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (10-40 % de acetonitrilo + 0,225 % de ácido fórmico en agua, durante 30 min). Las fracciones recolectadas se extrajeron con EtOAc (100 ml × 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener (3S,5R)-ter-butil 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,20 g, 2,52 mmol, 78,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 474,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,77 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,40 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,74 (br s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,80 - 2,53 (m, 6H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,89 (dq, J = 4,8, 12,1 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,00 (d, J = 5,6 Hz, 6H).

[00545] **2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una solución de (3S,5R)-ter-butil 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,70 g, 3,59 mmol, 1 eq) en dioxano (10 ml) se le agregó ácido bromhídrico (8,89 M, 10 ml, 24,8 eq) en una porción. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h, luego se diluyó con agua (150 ml) y se liofilizó para obtener bromhidrato de 2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (2,70 g, crudo) como un sólido rojo. MS (ESI) m/z 374,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,82 - 10,76 (m, 1H), 11,04 - 10,74 (m, 1H), 10,38 - 9,99 (m, 1H), 9,79 - 9,30 (m, 2H), 7,47 - 7,25 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 - 6,88 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 4,53 - 4,21 (m, 3H), 3,99 (br s, 2H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 3,24 (br s, 2H), 2,92 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 1,82 (m, 2H), 1,37 (br s, 6H).

[00546] **Clorhidrato de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de bromhidrato de 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-isopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,150 g, 0,271 mmol, 1 eq) y 2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,202 g, 0,445 mmol, 1,64 eq) en DMF (1,5 ml) se le agregó DIEA (0,105 g, 0,817 mmol, 3 eq), yoduro de sodio (0,020 g, 0,135 mmol, 0,5 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 60 °C y se agitó durante 12 h, luego se enfrió hasta 30 °C, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-

dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,072 g, 0,081 mmol, 29,8 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 847,3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,79 (s, 1H), 10,65 - 9,98 (m, 1H), 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,26 (dd, J = 11,2, 4,8 Hz, 1H), 4,18 - 3,90 (m, 6H), 3,75 - 3,64 (m, 5H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,29 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 42: Clorhidrato de 2-(3-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00547] **5-[5-[4-(2-bromoetoxi)-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo.** A una solución de 5-[5-(3-etil-4-hidroxi-fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (1,23 g, 2,75 mmol, 1 eq) (preparado como se describe en la presente), en acetonitrilo (30,8 ml, 0,09 M) se le agregaron carbonato de potasio (1,16 g, 8,28 mmol, 3 eq) y 1,2-dibromoetano (4,77 ml, 55,1 mmol, 20 eq). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 18 h, se filtró, y se concentró el filtrado. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-33 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 5-[5-[4-(2-bromoetoxi)-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,867 g, 1,56 mmol, 56,7 % de rendimiento) como un sólido rosa claro. MS (ESI) m/z 553,0 $[M+1]^+$.

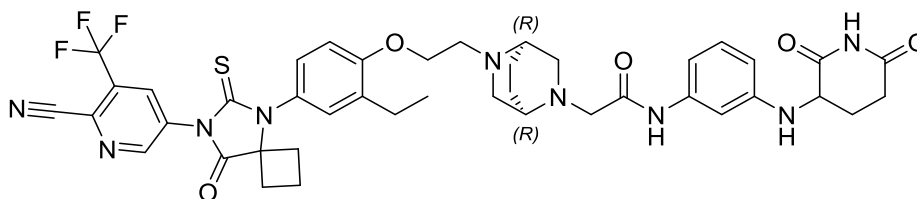
[00548] **ter-butil 3-[2-[4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-etil-fenoxi]etil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato.** A una solución de ter-butil 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (0,057 g, 0,27 mmol, 1,2 eq) en DMF (2,25 ml, 0,100 M) se le agregó 5-[5-[4-(2-bromoetoxi)-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,125 g, 0,23 mmol, 1 eq) y DIEA (0,14 ml, 0,79 mmol, 3,5 eq). Se calentó la mezcla hasta 60 °C con agitación durante 18 h, se concentró a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de hexano/EtOAc) para obtener ter-butil 3-[2-[4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-etil-fenoxi]etil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (0,129 g, 0,19 mmol, 83,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z

685,2 [M+1]⁺.

[00549] **Diclorhidrato de 5-[5-[4-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi]-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo.** Se suspendió ter-butil 3-[2-[4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-etil-fenoxi]etil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (0,129 g, 0,19 mmol, 1 eq) en DCM (0,83 ml, 0,23 M), se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,71 ml, 2,83 mmol, 15 eq), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la reacción para proporcionar diclorhidrato de 5-[5-[4-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi]-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,123 g, 0,19 mmol, 99,3 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) m/z 585,2 [M+1]⁺.

[00550] **Clorhidrato de 2-(3-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Se agregó 2-cloro-N-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetamida (0,083 g, 0,28 mmol, 1,5 eq) a una mezcla agitada de diclorhidrato de 5-[5-[4-[2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi]-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,123 g, 0,19 mmol, 1 eq), yoduro de sodio (0,042 g, 0,28 mmol, 1,5 eq), DMF (1,55 ml, 1,2 molar) y DIEA (0,16 ml, 0,94 mmol, 5 eq). Después de agitación durante 1 h a 60 °C, la solución se filtró y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-[3-[2-[4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)-3-piridil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-etil-fenoxi]etil]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-N-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetamida (0,106 g, 0,11 mmol, 61,5 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 844,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,48 (br s, 1H), 9,22 (d, 1H, J=1,7 Hz), 8,76 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,1-7,3 (m, 3H), 7,05 (t, 1H, J=8,0 Hz), 6,98 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J=8,9 Hz), 6,46 (dd, 1H, J=1,5, 8,1 Hz), 4,47 (br s, 2H), 4,25 (br dd, 1H, J=4,8, 11,4 Hz), 4,20 (br s, 3H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,2-3,6 (m, 6H), 2,6-2,8 (m, 6H), 2,3-2,5 (m, 4H), 2,22 (br s, 2H), 2,1-2,1 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,20 (t, 3H, J=7,5 Hz).

Ejemplo 43: Clorhidrato de 2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



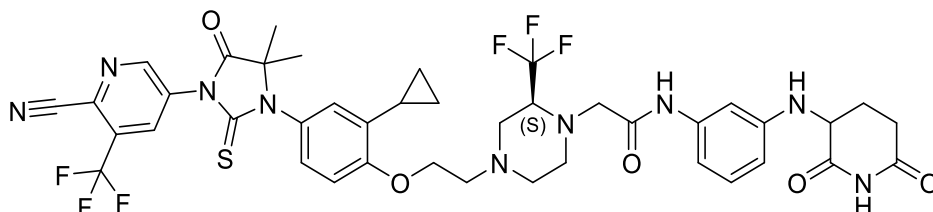
[00551] **Ter-butil (1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato.** A

una solución de *ter*-butil (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato (0,057 g, 0,27 mmol, 1,2 eq) en DMF (2,26 ml, 0,100 M) se le agregó 5-[5-[4-(2-bromoetoxi)-3-etil-fenil]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il]-3-(trifluorometil)piridina-2-carbonitrilo (0,125 g, 0,23 mmol, 1 eq), (preparado como se describe en la presente), y DIEA (0,14 ml, 0,79 mmol, 3,5 eq). Se calentó la mezcla hasta 60 °C, mientras se agitaba durante 18 h. Después de concentración a presión reducida, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de hexano/EtOAc) para obtener *ter*-butil (1*S*,4*S*)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato (0,130 g, 0,19 mmol, 84,0 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) *m/z* 685,2 [M+1]⁺.

[00552] Diclorhidrato de 5-(5-(4-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo. Se suspendió *ter*-butil (1*S*,4*S*)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato (0,130 g, 0,19 mmol, 1 eq) en DCM (0,84 ml, 0,226 molar) y se trató con una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,71 ml, 2,85 mmol, 15 eq). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h, y se concentró para proporcionar diclorhidrato de 5-(5-(4-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,124 g, 0,19 mmol, 99,3 % de rendimiento) como un sólido beige. MS (ESI) *m/z* 585,2 [M+1]⁺.

[00553] **Clorhidrato de 2-((1*S*,4*S*)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** Se agregó diclorhidrato de 2-cloro-N-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetamida (0,084 g, 0,28 mmol, 1,5 eq) a una mezcla agitada de 5-(5-(4-(2-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)etoxi)-3-etilfenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,124 g, 0,19 mmol, 1 eq), yoduro de sodio (0,043 g, 0,28 mmol, 1,5 eq), DMF (1,57 ml, 0,120 molar) y DIEA (0,16 ml, 0,94 mmol, 5 eq). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 60 °C, y luego la solución se filtró y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar clorhidrato de 2-((1*S*,4*S*)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,102 g, 0,11 mmol, 58,3 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 844,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,54 (br s, 1H), 9,22 (d, 1H, *J*=1,8 Hz), 8,76 (d, 1H, *J*=2,0 Hz), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,05 (t, 1H, *J*=7,9 Hz), 6,99 (br s, 1H), 6,88 (br d, 1H, *J*=7,9 Hz), 6,46 (br d, 1H, *J*=8,3 Hz), 4,57 (br s, 1H), 4,37 (br s, 2H), 4,26 (br dd, 1H, *J*=4,8, 11,2 Hz), 4,04 (br s, 2H), 3,96 (br s, 2H), 3,86 (br s, 5H), 2,5-2,8 (m, 7H), 2,4-2,5 (m, 3H), 2,2-2,4 (m, 2H), 1,9-2,2 (m, 5H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,20 (t, 3H, *J*=7,5 Hz).

Ejemplo 44: 2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00554] **1-(benciloxi)-2-ciclopropil-4-nitrobenzono.** A una mezcla de 1-benciloxi-2-bromo-4-nitrobenzono (15,0 g, 48,7 mmol, 1 eq) y ácido ciclopropilborónico (4,60 g, 53,5 mmol, 1,1 eq) en tolueno (120 ml) se le agregó acetato de paladio(II) (1,09 g, 4,87 mmol, 0,1 eq), triciclohexilfosfina (4,10 g, 16,4 mmol, 0,3 eq), fosfato de potasio (31,0 g, 146 mmol, 3 eq) y agua (15 ml). La reacción se agitó a 120 °C durante 12 h. La reacción se concentró al vacío y en agua (100 ml) se agregó al residuo. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml × 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 2), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (9-17 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 1-(benciloxi)-2-ciclopropil-4-nitrobenzono (10,60 g, 39,36 mmol, 80,7 % de rendimiento) como un aceite rojo. MS (ESI) m/z 270,5 [M+1]⁺.

[00555] **4-amino-2-ciclopropilfenol.** A una solución de 1-benciloxi-2-ciclopropil-4-nitrobenzono (10,6 g, 39,3 mmol, 1 eq) en MeOH (150 ml) se le agregó paladio sobre carbón activado (3,00 g, 3,94 mmol, 10 % en peso, 0,1 eq) e hidróxido de amonio (1 ml). La reacción se agitó durante 3 h en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 40 °C. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se agitó en 4 % de EtOAc/éter de petróleo a 25 °C durante 0,5 h. Luego se filtró la mezcla para proporcionar el producto deseado (4,60 g, 30,8 mmol, 78,3 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 150,1 [M+1]⁺.

[00556] **2-((3-ciclopropil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo.** A una mezcla de 4-amino-2-ciclopropilfenol (4,50 g, 30,1 mmol, 1 eq) en 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (28,2 g, 332 mmol, 30,3 ml, 11 eq) se le agregó sulfato de magnesio (18,1 g, 151 mmol, 5 eq). La reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La reacción se concentró al vacío y se vertió en agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con éter etílico (30 ml × 3) y se concentró al vacío para proporcionar 2-((3-ciclopropil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo crudo (10,0 g) como un aceite rojo. MS (ESI) m/z 217,6 [M+1]⁺.

[00557] **5-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** Una mezcla de 2-((3-ciclopropil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo (5,00 g, 23,1 mmol, 1 eq) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (5,83 g,

25,4 mmol, 1,1 eq) en DMF (30 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Después de ese tiempo, se agregó ácido clorhídrico/MeOH (4 M, 11,5 ml, 2 eq), y se agitó la reacción a 80 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía líquida preparativa de fase inversa (40-70 % de acetonitrilo + 0,05 % de ácido clorhídrico en agua, 25 min), las fracciones recolectadas se concentraron al vacío, y el pH se ajustó a 8 con una solución de bicarbonato de sodio saturada. La fase acuosa se extrajo con éter etílico (300 ml × 3), y las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se obtuvo el compuesto 5-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (5,20 g, 11,6 mmol, 50,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z 447,1 [M+1]⁺.

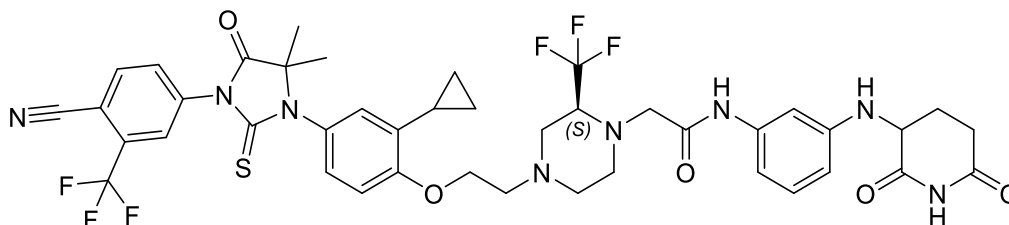
[00558] **5-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** A una mezcla de 5-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,00 g, 2,24 mmol, 1 eq) y 1,2-dibromoetano (8,42 g, 44,8 mmol, 3,38 ml, 20 eq) en acetonitrilo (10 ml) se le agregó carbonato de potasio (0,93 g, 6,72 mmol, 3 eq). La reacción se agitó a 80 °C durante 48 h. Se filtró la mezcla y se concentró al vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía líquida preparativa de fase inversa (57-87 % de acetonitrilo + 0,05 % de ácido clorhídrico en agua, 20 min). Se obtuvo el compuesto 5-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,30 g, 0,51 mmol, 22,7 % de rendimiento, ácido clorhídrico) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 555,0 [M+1]⁺.

[00559] **(3S)-ter-butil 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de ter-butil (3S)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,08 g, 0,31 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,12 g, 0,41 mmol, 1,3 eq) en DMF (2 ml) se le agregó DIEA (0,20 g, 1,57 mmol, 0,27 ml, 5 eq) y yoduro de sodio (14,1 mg, 0,09 mmol, 0,3 eq). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter etílico (20 ml × 2), y las fases orgánicas combinadas concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (5 % de MeOH/DCM) para obtener (3S)-ter-butil 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,04 g, 77,9 μmol, 24,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 536,3 [M+Na]⁺.

[00560] **N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida.** A una mezcla de (3S)-ter-butil 4-(2-((3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,07 g, 0,13 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml) se le agregó ácido bromhídrico/ácido acético (0,5 ml, 33 % v/v). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida (0,10 g, crudo, ácido bromhídrico) como un sólido blanco.

[00561] **2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida (0,10 g, 0,20 mmol, 1 eq, ácido bromhídrico) y 5-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,13 g, 0,24 mmol, 1,2 eq) en DMF (2 ml) se le agregó DIEA (0,61 mmol, 0,11 ml, 3 eq) y yoduro de sodio (0,01 g, 0,06 mmol, 0,3 eq). La reacción se agitó a 50 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla y se purificó el residuo a través de métodos estándar para proporcionar 2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (45,3 mg, 47,90 µmol, 23,7 % de rendimiento, 97 % de pureza, ácido clorhídrico). MS (ESI) m/z 886,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,69 (br d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 6,40 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,24 (dd, $J = 4,8, 11,2$ Hz, 1H), 3,91 - 3,54 (m, 7H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,24 - 2,03 (m, 3H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 0,99 - 0,89 (m, 2H), 0,61 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 45: 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00562] **Bencil (3-(2-cloroacetamido)fenil)carbamato.** Una mezcla de ácido 2-cloroacético (3,02 ml, 26,8 mmol) y HATU (11,7 g, 30,9 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. Posteriormente, se agregaron bencil(3-aminofenil)carbamato (5,00 g, 20,6 mmol) y DIEA (10,7 ml, 61,9 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía líquida preparativa de fase inversa (40-70 % de acetonitrilo + 0,05 % de ácido clorhídrico en agua, durante 20 min). Las fracciones recolectadas se concentraron, y el pH se ajustó a 8 con una solución de bicarbonato de sodio saturada y se extrajeron con EtOAc (100 ml $\times$ 3). La fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener bencil (3-(2-cloroacetamido)fenil)carbamato (3,50 g, 10,9 mmol, 53,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 319,1 $[M+1]^+$

[00563] **(S)-ter-butil 4-(2-((3-(((benciloxi)carbonil)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-**

(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato. A una mezcla de ter-butil (3S)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,40 g, 1,57 mmol) y bencil (3-(2-cloroacetamido)fenil)carbamato (0,70 g, 2,20 mmol) en DMF (5 ml) se le agregó yoduro de sodio (71,0 mg, 0,47 mmol) y DIEA (0,82 ml, 4,72 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). La fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (0-15 % de EtOAc/éter de petróleo). Se obtuvo (S)-ter-butil 4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,44 g, crudo) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 559,2 [M+Na]⁺.

[00564] **(S)-ter-butil 4-(2-(((3-aminofenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato.** Una mezcla de (S)-ter-butil 4-(2-(((3-(((benciloxi)carbonil)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,44 g, 0,83 mmol) y paladio sobre carbón activado (0,10 g, 10 % en peso) en MeOH (10 ml) se agitó a 25 °C en hidrógeno durante 12 h. Se filtró la mezcla y se concentró al vacío para proporcionar (S)-ter-butil 4-(2-(((3-aminofenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,28 g, 0,69 mmol, 83,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro crudo. MS (ESI) m/z 347,1 [M+1]⁺.

[00565] **(3S)-ter-butil 4-(2-(((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de (S)-ter-butil 4-(2-(((3-aminofenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,28 g, 0,69 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (0,40 g, 2,09 mmol) en DMF (5 ml) se le agregó bicarbonato de sodio (0,17 g, 2,09 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 48 h, y luego la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (60 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener (3S)-ter-butil 4-(2-(((3-(((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,18 g, 0,35 mmol, 51,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 514,2 [M+1]⁺.

[00566] **N-(3-(((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida.** A una mezcla de (3S)-ter-butil 4-(2-(((3-(((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato (0,18 g, 0,13 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml) se le agregó ácido bromhídrico/ácido acético (0,48 ml, 33 % de pureza). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener N-(3-(((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida cruda (0,30 g, ácido bromhídrico) como un sólido rojo.

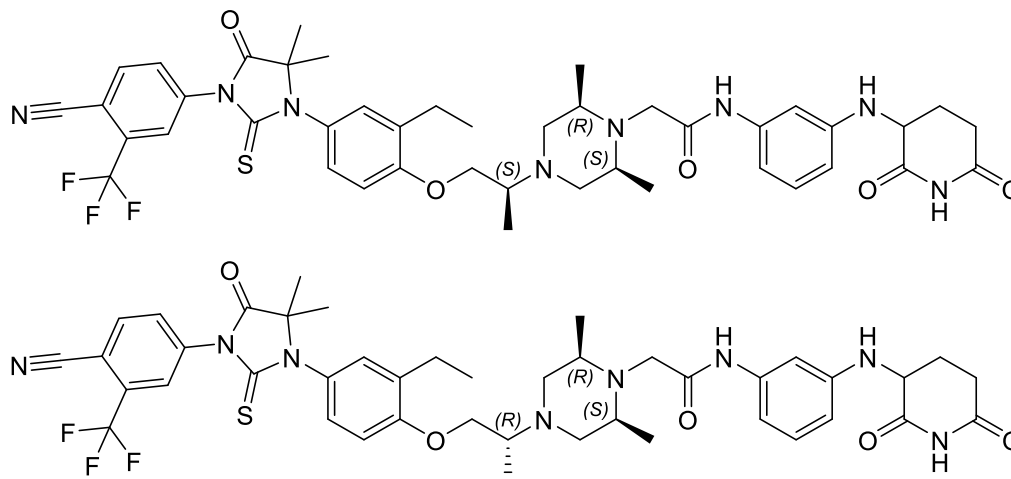
[00567] **4-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** Una mezcla de 2-((3-ciclopropil-4-hidroxifenil)amino)-2-metilpropanonitrilo (5,00 g, 23,1 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5,80 g,

25,4 mmol, 1,1 eq) en DMF (30 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego se agregó ácido clorhídrico/MeOH (4 M, 11,56 ml, 2 eq), y se agitó la reacción a 80 °C durante 12 h. Se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa de fase inversa (40-70 % de acetonitrilo + 0,05 % de ácido clorhídrico en agua, 25 min). Las fracciones recolectadas se concentraron al vacío y el pH se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con éter etílico (300 ml ×3), y las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (4,90 g, 11,0 mmol, 47,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 446,2 [M+1]⁺.

[00568] **4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una mezcla de 4-(3-(3-ciclopropil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,00 g, 2,24 mmol, 1 eq) y 1,2-dibromoetano (8,43 g, 44,9 mmol, 3,39 ml, 20 eq) en acetonitrilo (10 ml) se le agregó carbonato de potasio (0,93 g, 6,73 mmol, 3 eq). La reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. Se filtró la mezcla y se concentró al vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía preparativa de fase inversa (57-87 % de acetonitrilo + 0,05 % de ácido clorhídrico en agua, 20 min) para proporcionar 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,650 g, 1,10 mmol, 49,2 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 554,0 [M+1]⁺.

[00569] **2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-2-((S)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)acetamida (0,12 g, 0,25 mmol, 1 eq, ácido bromhídrico) y 4-(3-(4-(2-bromoetoxi)-3-ciclopropilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,16 g, 0,28 mmol, 1,13 eq, clorhidrato) en DMF (2 ml) se le agregó DIEA (0,13 ml, 3 eq) y yoduro de sodio (0,01 g, 0,76 mmol, 0,3 eq). La reacción se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,09 g, 90,5 μmol, 35,8 % de rendimiento, 97 % de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 885,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,04 - 6,93 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 6,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 3H), 4,24 (dd, J = 4,4, 11,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,44 (m, 6H), 3,41 - 3,24 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,25 - 2,01 (m, 3H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,00 - 0,89 (m, 2H), 0,61 (d, J = 3,6 Hz, 2H).

Ejemplo 46: 2-((2S,6R)-4-((S)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida y 2-((2S,6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00570] **(2S,6R)-ter-butil 4-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-ter-butil 4-((R)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de (2S,6R)-ter-butil 2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,20 g, 5,60 mmol) y (R)-metil 2-cloropropanoato (0,9 ml, 8,40 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó DIEA (2,9 ml, 16,8 mmol) en una porción a 25 °C. Se calentó la mezcla hasta 60 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml × 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (3:1 éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar una mezcla de (2S,6R)-ter-butil 4-((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-ter-butil 4-((R)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,70 g, 2,33 mmol, 41,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,04 - 4,12 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,54 - 2,67 (m, 3H), 2,38 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,25 - 1,31 (m, 9H).

[00571] **(2S,6R)-ter-butil 4-((S)-1-hidroxipropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-ter-butil 4-((R)-1-hidroxipropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** A una solución de la mezcla obtenida anteriormente (0,68 g, 2,26 mmol) en THF (10 ml) se le agregó hidruro de litio y aluminio (0,13 g, 3,40 mmol) en porciones a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A la reacción se le agregó THF (12 ml) y sulfato de sodio anhidro (10 g). A la mezcla agitada luego se agregó agua (2 ml) por goteo a 0 °C, y se agitó la mezcla a 25 °C durante 0,5 h. Se filtró la suspensión, y la torta de filtro se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado se concentró a

presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1:1 éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar una mezcla de (2S,6R)-ter-butil 4-((S)-1-hidroxiopropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-ter-butil 4-((R)-1-hidroxiopropan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,56 g, 2,04 mmol, 90,2 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,15 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,43 - 3,51 (m, 1H), 3,33 - 3,42 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,82 - 2,92 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 11,2, 4,4 Hz, 1H), 2,40 - 2,58 (m, 2H), 2,29 (dd, J = 11,2, 4,4 Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,23-1,36 (m, 6H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

[00572] **(2S,6R)-ter-butil 4-((S)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-ter-butil 4-((R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** A una mezcla de 4-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,50 g, 1,15 mmol) y la mezcla obtenida anteriormente (0,47 g, 1,73 mmol) en tolueno (4 ml) se le agregó (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (0,58 g, 2,31 mmol) a 25 °C en nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se agregó tributifosfano por goteo (0,57 ml, 2,31 mmol). Luego se calentó la mezcla hasta 110 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (2:1 éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar una mezcla de (2S,6R)-ter-butil 4-((S)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-ter-butil 4-((R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,70 g, 1,02 mmol, 88,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 688,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 - 8,01 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,05 - 4,11 (m, 3H), 3,85 - 3,96 (m, 1H), 3,05 - 3,19 (m, 1H), 2,62 - 2,74 (m, 5H), 1,58 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,27 - 1,32 (m, 9H), 1,21 - 1,25 (m, 3H)

[00573] **4-(3-(4-((S)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(3-(4-((R)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.** A una solución de la mezcla obtenida anteriormente (0,70 g, 1,02 mmol, 1 eq) en DCM (15 ml) se le agregó TFA (7,70 g, 67,5 mmol, 5 ml, 66,4 eq) en una porción a 0 °C en N₂. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h. Se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa de fase inversa (29-49 % de acetonitrilo en agua + 0,1 % de TFA, 10 min). La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C para eliminar el acetonitrilo, y la fase acuosa se ajustó un pH 8 mediante una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml × 3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. La mezcla deseada de

productos 4-(3-(4-((S)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y 4-(3-(4-((R)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,48 g, 0,81 mmol, 79,4 % de rendimiento, 99 % de pureza) se aisló como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 588,2 [M+1]⁺

[00574] **Enantiómero 1 y 2 de 4-(3-(4-((S o R)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propoxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.**

La mezcla obtenida anteriormente (0,48 g, 0,81 mmol) se purificó mediante SFC quiral (columna: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm × 30 mm, 10 μm); fase móvil: 50 % 0,1 % de amoníaco en 2-propanol, 3,7 min) para proporcionar 2 los picos para los cuales no se determinó la quiralidad.

[00575] El enantiómero 2 (0,27 g, 0,46 mmol, 55,8 % de rendimiento, 99,6 % de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 - 8,01 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,09 - 4,14 (m, 1H), 3,89 - 3,99 (m, 1H), 3,01 - 3,14 (m, 1H), 2,87 - 2,98 (m, 2H), 2,75 - 2,85 (m, 2 H), 2,70 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,02 - 2,09 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,22 - 1,26 (m, 6H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 6H)

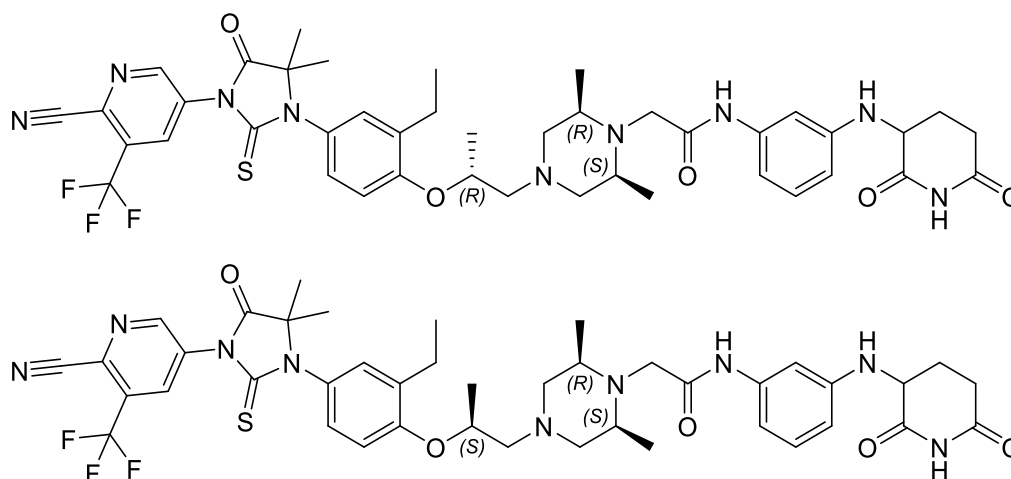
[00576] El enantiómero 1 (0,14 g, 0,24 mmol, 28,8 % de rendimiento, 96,1 % de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 - 8,02 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 - 7,12 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,10 - 4,13 (m, 1H), 3,91 - 3,97 (m, 1H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 2,81 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,70 (q, J = 7,60 Hz, 2H), 2,05 - 2,18 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,21 - 1,26 (m, 6H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 6H);

[00577] **Enantiómero 2 de 2-((2S,6R)-4-((S o R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de enantiómero 2 obtenida anteriormente (0,22 g, 0,37 mmol, 1 eq) y 2-cloro-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,17 g, 0,56 mmol, 1,5 eq) en DMF (5 ml) se le agregó DIEA (0,15 g, 1,12 mmol, 0,2 ml, 3 eq) y yoduro de potasio (0,03 g, 0,19 mmol, 0,5 eq) en una porción a 25 °C. Se calentó la mezcla hasta 50 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, y el residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml × 3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el residuo a través de métodos estándar para proporcionar el enantiómero 2 de 2-((2S,6R)-4-((S o R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,12 g, 0,13 mmol, 34,9 % de rendimiento, 99,0 % de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 847,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,26 (m, 3H), 7,00 - 7,08 (m, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 6,78 - 6,87 (m, 1 H), 6,46 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 4,40 - 4,47

(m, 1H), 4,30 - 4,38 (m, 1H), 4,25 (dd, J=11,2, 4,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,22 (m, 2H), 3,86 - 4,08 (m, 3H), 3,55 - 3,80 (m, 4H), 2,68 - 2,79 (m, 2H), 2,54 - 2,65 (m, 2H), 2,03 - 2,13 (m, 1H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,32 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

[00578] El enantiómero 1 se preparó a través del mismo método (0,058 g, 0,063 mmol, 16,82 % de rendimiento, 95,29 % de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 847,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,38 - 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 - 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 3H), 7,02- 7,06 (m, 1H), 6,96 (br, s, 1H), 6,81 - 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 - 6,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,36 - 4,43 (m, 2H), 4,24 - 4,28 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,66 (m, 7H), 2,69 - 2,78 (m, 3H), 2,57 - 2,61 (m, 1H), 2,08 - 2,11 (m, H), 1,86 - 1,95 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,30 (m, 6H), 1,16 - 1,20 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 47: 2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dim etil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida y 2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dim etil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00579] **(2S,6R)-ter-butil 4-((S)-2-hidroxiopropil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-ter-butil 4-((R)-2-hidroxiopropil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** Una mezcla de (2S,6R)-ter-butil 2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,50 g, 7,00 mmol) y (S)-2-metiloxirane (588 uL, 8,40 mmol) en agua (10 ml) se agitó durante 20 h a 70 °C. Se agregó agua (10 ml) a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con DCM (10 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla de (2S,6R)-ter-butil 4-((S)-2-hidroxiopropil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-ter-butil 4-((R)-2-hidroxiopropil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,80 g, 6,61 mmol, 94,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro crudo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,08 - 4,14 (m, 2H), 3,79 - 3,88 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 2,73 - 2,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,56 - 2,58 (m, 1H), 2,43 - 2,46 (m, 1H), 2,21 - 2,30 (m, 2H), 2,08 - 2,12 (d, J = 11,2, 4,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27 - 1,31 (m, 6H), 1,14

– 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

[00580] **(2S,6R)-ter-butil 4-((R)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-ter-butil 4-((S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-**

5 **tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** A una solución de la mezcla obtenida anteriormente (0,60 g, 2,20 mmol, 1 eq) y 5-(3-(3-etil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil- 5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,96 g, 2,20 mmol, 1 eq) en THF anhidro (1 ml) se le agregó PPh₃ (0,69 g, 2,64 mmol, 1,2 eq), seguido de (E)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (1,34 g, 6,61 mmol, 1,28 ml, 3 eq) a 0 °C, y luego la mezcla de reacción
10 se calentó hasta 20 °C durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (48-68 % de acetonitrilo en agua + 0,1 % de TFA, 10 min) y se volvió a purificar mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (43-63 % de acetonitrilo en agua + 0,1 % de TFA, 10 min). El pH de las fracciones recolectadas se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio saturado, y
15 las fracciones se concentraron para eliminar volátiles orgánicos. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla de (2S,6R)-ter-butil 4-((R)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato y (2S,6R)-ter-butil 4-((S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-
20 dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,45 g, 0,65 mmol, 29,6 % de rendimiento) como un sólido marrón y la SFC quiral mostró 31 % de ee. MS (ESI) m/z 689,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 3H), 4,57 - 4,62 (m, 1H), 4,07 - 4,10 (m, 2H), 2,65 - 2,73 (m, 5H), 2,51 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,33 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,44 - 1,45 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,26 - 1,27 (m, 6H), 1,20 - 1,24 (m, 3H).

[00581] **Enantiómeros 1 y 2 de (2S,6R)-ter-butil 4-((R o S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato.** Los dos enantiómeros de (2S,6R)-ter-butil 4-((R)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-
30 dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,45 g, 0,65 mmol, 1 eq) y (2S,6R)-ter-butil 4-((S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,20 g, 0,29 mmol, 0,44 eq) se separaron mediante SFC quiral (columna: Chiralpak AD-3 (50×4,6 mm I.D, 3 μm); fase móvil: fase A dióxido de carbono, y fase B isopropanol (0,05 % diisopropilamina); elución de gradiente: 5-40 % de IP (0,05 % de DIEA) en dióxido de carbono; velocidad de flujo: 3 ml/min; longitud de onda: 220 nm; temperatura de
35 columna: 35 °C; contrapresión: 100 bar). Los dos enantiómeros luego se purificaron adicionalmente

mediante HPLC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm, 10 μm); fase móvil: 20 % 0,1 % de amoníaco en isopropanol, 4,5 min, 60 min). No se determinó la quiralidad de los dos productos.

[00582] Enantiómero 1 (0,34 g, 0,49 mmol, 75,4 % de rendimiento, 99,7 % de pureza) se obtuvo como un sólido marrón con 100 % de ee. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 - 7,07 (m, 2H), 6,99 - 7,01 (m, 1H), 4,56 - 4,63 (m, 1H), 4,05 - 4,11 (m, 2H), 2,61 - 2,73 (m, 5H), 2,51 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,33 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,44 - 1,45 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,25 - 1,27 (m, 6H), 1,22 - 1,23 (m, 3H);

[00583] El enantiómero 2 (0,18 g, 0,26 mmol, 39,8 % de rendimiento, 99,4 % de pureza) se obtuvo como un sólido marrón con 100 % de ee. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 - 7,07 (m, 2H), 6,99 - 7,01 (m, 1H), 4,56 - 4,63 (m, 1H), 4,07 - 4,10 (m, 2H), 2,65 - 2,73 (m, 5H), 2,51 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,33 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,44 - 1,45 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,25 - 1,27 (m, 6H), 1,22 - 1,23 (m, 3H).

[00584] **Enantiómeros 1 y 2 de 5-(3-(4-(((R o S)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propan-2-il)oxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-**

(trifluorometil)picolinonitrilo. A una solución de enantiómero 1, (2S,6R)-ter-butil 4-(((R o S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato (0,34 g, 0,49 mmol, 1 eq), en DCM (6 ml) se le agregó TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2 ml, 54,7 eq), y se agitó la mezcla durante 2 h a 20 °C. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el enantiómero 1 crudo de 5-(3-(4-(((R o S)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propan-2-il)oxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,24 g, 0,41 mmol, 82,6 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 589,2 [M+1]⁺.

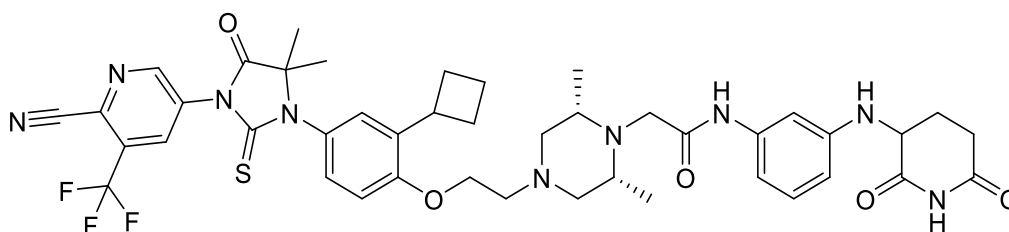
[00585] El enantiómero 2 de 5-(3-(4-(((R o S)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propan-2-il)oxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo se preparó mediante los mismos métodos y proporcionó un aceite amarillo. (130 mg, crudo) MS (ESI) m/z 589,3 [M+1]⁺.

[00586] **Enantiómeros 1 y 2 de 2-((2S,6R)-4-(((R o S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una solución de enantiómero 1, 5-(3-(4-(((R o S)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propan-2-il)oxi)-3-etilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,24 g, 0,41 mmol, 1 eq), y 2-cloro-N-[3-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetamida (0,12 g, 0,41 mmol, 1 eq) en DMF (2,5 ml) se le agregó DIEA (0,16 g, 1,22 mmol, 213 μl, 3 eq), seguido de yoduro de potasio (0,03 g, 0,20

mmol, 0,5 eq). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a 60 °C, y luego se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo a través de métodos estándar para proporcionar el enantiómero 1 de 2-((2S,6R)-4-((R o S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,14 g, 0,15 mol, 38,4 % de rendimiento, 97,0 % de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 848,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,25 - 9,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 - 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,29 (m, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 2H), 7,03 - 7,07 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,86 - 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,46 - 6,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,25 - 4,29 (m, 5H), 3,73 (m, 3H), 3,48 (m, 3H), 2,67 - 2,79 (m, 3H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,07 - 2,11 (m, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,30 - 1,38 (m, 9H), 1,15 - 1,19 (t, J = 7,8 Hz, 3H).

[00587] Enantiómero 2 de 2-((2S,6R)-4-((R o S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,088 g, 0,104 mmol, 45,20 % de rendimiento, 100 % de pureza, clorhidrato) se obtuvo mediante el mismo método. MS (ESI) m/z 848,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 - 10,35 (m, 2H), 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 7,09 - 6,95 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,45 - 4,00 (m, 5H), 3,94 - 3,25 (m, 6H), 2,79 - 2,54 (m, 4H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,34 - 1,24 (m, 9H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 48: 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00588] **1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenceno.** A una mezcla de 2-bromo-4-nitrofenol (50,0 g, 0,229 mol, 1 eq) y bromometilbenceno (47,0 g, 0,27 mol, 1,2 eq) en acetonitrilo (500 ml) se le agregó carbonato de potasio (63,4 g, 0,46 mol, 2 eq), y se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el acetonitrilo. Se agregó agua, se filtró la mezcla, y la torta de filtro se lavó con agua. El producto crudo se trituró con 20:1 éter de petróleo/EtOAc, se agitó a 25 °C durante 30 min y luego se filtró para proporcionar 1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenceno (68,0 g, 0,22 mol, 96,2 % de rendimiento) como sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 - 8,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,16 - 8,19 (dd, J = 9,2 Hz,

2,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,48(m, 5H), 6,99 - 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H).

[00589] **1-(benciloxi)-2-ciclobutil-4-nitrobenceno.** A una solución de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-nitrobenceno (5,00 g, 16,2 mmol, 1 eq) y ácido ciclobutilborónico (2,43 g, 24,3 mmol, 1,5 eq) en tolueno (50 ml) y agua (10 ml) se le agregó carbonato de cesio (15,8 g, 48,6 mmol, 3 eq), seguido de Pd(dppf)2Cl2 (1,19 g, 1,62 mmol, 10 mol%). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 h a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (55-85 % de acetonitrilo en agua + 0,1 % de TFA, 25 min). El valor de pH de las fracciones recolectadas se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio saturado y las fracciones se concentraron para eliminar los volátiles orgánicos, y la solución acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-(benciloxi)-2-ciclobutil-4-nitrobenceno (2,50 g, 8,82 mmol, 13,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 284,1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 – 8,13 (m, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 5H), 6,90 - 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,72 - 3,83 (m, 1H), 2,35 - 2,42 (m, 2H), 2,12 - 2,22 (m, 2H), 2,01 - 2,09 (m, 1H), 1,83 - 1,91 (m, 1H).

[00590] **4-(benciloxi)-3-ciclobutilanilina.** A una solución de 1-(benciloxi)-2-ciclobutil-4-nitrobenceno (2,50 g, 8,82 mmol, 1 eq) en EtOH (20 ml) y agua (20 ml) se le agregó cloruro de amonio (2,36 g, 44,1 mmol, 5 eq), seguido de hidruro de litio y aluminio (1,48 g, 26,4 mmol, 3 eq). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (8:1-3:1 éter de petróleo/EtOAc) para obtener 4-(benciloxi)-3-ciclobutilanilina (1,90 g, 7,50 mmol, 84,9 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) m/z: 254,1 [M+1]⁺.

[00591] **2-((4-(benciloxi)-3-ciclobutilfenil)amino)-2-metilpropanonitrilo.** A una mezcla de 4-(benciloxi)-3-ciclobutilanilina (1,10 g, 4,34 mmol) en 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (4,0 ml, 43,8 mmol) se le agregó sulfato de magnesio (1,31 g, 10,8 mmol). Se calentó la mezcla hasta 60 °C y se agitó durante 12 h. La reacción se concentró in vacuo y el residuo se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. La reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto 2-(4-benciloxi-3-ciclobutil-anilino)-2-metil-propanonitrilo (1,50 g, crudo) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 294,2 [M+1-CN]⁺.

[00592] **5-(3-(4-(benciloxi)-3-ciclobutilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** Una solución de 2-(4-benciloxi-3-ciclobutil-anilino)-2-metil-

propanonitrilo (1,50 g, 4,68 mmol) y 5-isotiocianato-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,29 g, 5,62 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. A la solución se le agregó ácido clorhídrico en MeOH (4 M, 5,85 ml), y se agitó la reacción a 80 °C durante 1 h. El residuo se vertió en agua (50 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el producto crudo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (85-98 % de acetonitrilo en agua + 0,2 % de ácido clorhídrico, durante 12 min). El residuo se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, la cual se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. Se obtuvo el compuesto 5-(3-(4-(benciloxi)-3-ciclobutilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,18 g, 2,14 mmol, 45,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 551,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,09 - 9,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 - 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,48 (m, 5H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 6,96 - 7,02 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,75 - 3,88 (m, 1H), 2,31 - 2,43 (m, 2H), 2,06 - 2,19 (m, 3H), 1,78 - 1,87 (m, 1H), 1,62 (s, 6H).

[00593] **5-(3-(3-ciclobutil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo.** A una solución de 5-(3-(4-(benciloxi)-3-ciclobutilfenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,18 g, 2,14 mmol) en DCM (15 ml) se le agregó tribromoborano (1,61 g, 6,43 mmol) a -70 °C en nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a -70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio saturada (30 ml) a -20 °C y una dilución adicional con agua (20 ml). Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía en gel de sílice (0-25 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 5-(3-(3-ciclobutil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,53 g, 1,15 mmol, 53,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 461,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,09 - 9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 - 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 - 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 6,87 - 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,65 - 3,75 (m, 1H), 2,38 - 2,47 (m, 2H), 2,08 - 2,23 (m, 3H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 1,62 (s, 6H).

[00594] **ter-butil 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una solución de 5-(3-(3-ciclobutil-4-hidroxifenil)-4,4-dimetil-5-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (0,33 g, 0,71 mmol, 1 eq), ter-butil 2-((2R,6S)-4-(2-hidroxietil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,39 g, 1,43 mmol, 2 eq), y PPh₃ (0,37 g, 1,43 mmol, 2 eq) en THF (2 ml) se le agregó (E)-diisopropildiazeno-1,2-dicarboxilato (0,28 g, 1,43 mmol, 2 eq) a 0 °C. La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida

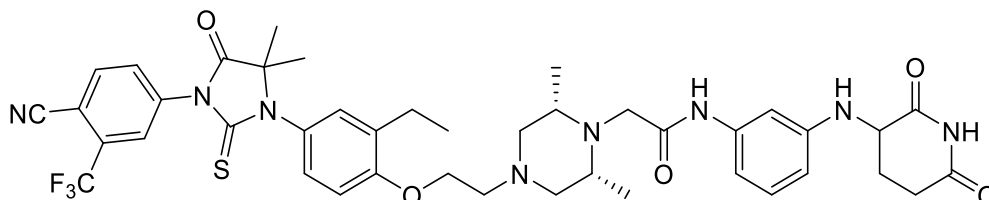
para obtener un residuo, y se purificó el producto crudo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (50-70 % de acetonitrilo en agua + 0,1 % de TFA, 10 min). El residuo se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. Se obtuvo el compuesto ter-butil 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,16 g, 0,22 mmol, 32,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 715,5 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12-9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,64 - 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 2H), 7,00 - 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,15 - 4,23 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,72 - 3,82 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 2,88 - 2,96 (m, 2H), 2,80 - 2,86 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,31 - 2,42 (m, 2H), 2,02 - 2,16 (m, 5H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,06 - 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00595] **Ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético.** Una solución de ter-butil 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,16 g, 0,23 mmol, 1 eq) se trató con ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 3,32 ml, 57,1 eq) y se agitó a 25 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético crudo (0,16 g, crudo, clorhidrato) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 659,1 [M+1]⁺.

[00596] **2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,08 g, 0,34 mmol, 1,5 eq, clorhidrato), ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,15 g, 0,22 mmol, 1 eq), HATU (0,13 g, 0,34 mmol, 1,5 eq) en DMF (1 ml) se le agregó DIEA (0,14 g, 1,14 mmol, 5 eq), y se agitó la reacción a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml × 5), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el residuo a través de métodos estándar para proporcionar 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (72,0 mg, 0,08 mmol, 36,0 % de rendimiento, 98 % de pureza). MS (ESI) m/z 860,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 3H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 6,76 - 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37 - 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,84 - 5,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,64 - 3,75 (m, 1H), 3,21 (s,

2H), 2,85 - 2,95 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,73 (br s, 5H), 2,54 - 2,64 (m, 1H), 2,29 - 2,36 (m, 2H), 1,76 - 2,09 (m, 8H), 1,52 (s, 6H), 0,96 - 1,02 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 49: 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00597] ter-butil (3S,5R)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato.

A una solución de *ter*-butil (3S,5R)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,20 g, 5,60 mmol, 1,00 eq) en DMF (7,2 ml) se le agregó *ter*-butil 2-bromoacetato (1,31 g, 6,72 mmol, 0,993 ml, 1,20 eq), yoduro de sodio (0,25 g, 1,68 mmol, 0,30 eq) y DIEA (2,17 g, 16,8 mmol, 2,93 ml, 3,00 eq) a 15 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (21,0 ml) y se extrajo con EtOAc (5,0 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,0 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100:1-0:1 éter de petróleo/EtOAc) para obtener *ter*-butil (3S,5R)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,80 g, crudo) como un aceite amarillo.

[00598] ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato. A una solución de *ter*-butil (3S,5R)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,80 g, 5,42 mmol, 1,00 eq) en MeOH (18,0 ml) se le agregó ácido clorhídrico/MeOH (18,0 ml) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 12 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio saturado a un pH de 8, se concentró a presión reducida, y luego se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo *ter*-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,08 g, 4,73 mmol, 86,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3,44 (s, 2H), 2,81-2,89 (m, 4H), 2,44 (t, $J = 1,6$ Hz, 2H), 1,477 (s, 9H), 1,05 (d, $J = 3,0$ Hz, 6H).

[00599] 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenceno. A una solución de 2-bromo-4-nitrofenol (1,60 g, 7,34 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (12,8 ml) se le agregó carbonato de potasio (2,03 g, 14,7 mmol, 2,0 eq) y 1,2-dibromoetano (13,8 g, 73,4 mmol, 5,54 ml, 10,0 eq) a 15 °C. Se agitó la mezcla a 90 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado para obtener un aceite amarillo. Se agregó éter de petróleo (10,0 ml) al aceite mientras se agitaba, y se formó un sólido amarillo, se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50:1-0:1

éter de petróleo/EtOAc). 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenceno (1,93 g, 5,94 mmol, 80,9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,19-8,22 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H)

5 [00600] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una solución de ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,08 g, 4,73 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (7,7 ml) se le agregó carbonato de potasio (1,31 g, 9,46 mmol, 2,0 eq) y 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-4-nitrobenceno (1,54 g, 4,73 mmol, 1,0 eq) a 15 °C. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción, la torta de filtro se lavó con
10 acetonitrilo (2,0 ml x 2), y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100:1-0:1 éter de petróleo/EtOAc) para obtener ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (2,08 g, 4,40 mmol, 93,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H),
15 4,25 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,97-3,00 (m, 2H), 2,84-2,88 (m, 4H), 2,09 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00601] **ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato.** Una mezcla de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (2,07 g, 4,38 mmol, 1,0 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,35 g, 8,76
20 mmol, 1,49 ml, 2,0 eq), carbonato de potasio (2,79 g, 13,1 mmol, 3,0 eq), y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,18 g, 0,22 mmol, 0,05 eq) en dioxano (12,4 ml) y agua (6,20 ml) se agitó a 90 °C en N₂ durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (5,00 ml) y se extrajo con EtOAc (10,0 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,00 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo
25 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100:1-0:1 éter de petróleo/EtOAc) para proporcionar ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato (1,80 g, crudo) como un aceite marrón. MS (ESI) m/z 420,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,11-8,14 (m, 1H), 6,90-7,26 (m, 2H), 5,86 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,97-3,00 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 4H), 2,04 (t, J = 10,4
30 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00602] **ter-butil 2-((2R,6S)-4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una solución de ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato (1,80 g, 4,30 mmol, 1,0 eq) en MeOH (18,0 ml) se le agregó paladio sobre carbón activado (0,18 g, 10 % en peso, 1,0 eq). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂
35 varias veces. Luego se agitó la mezcla en H₂ (50 psi) a 30 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con MeOH (3,0 ml x 3), y se concentró a presión reducida para obtener ter-butil 2-

((2R,6S)-4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato crudo (1,68 g) como un aceite negro. MS (ESI) m/z 392,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,47-6,50 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,74 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,55-2,57 (m, 2H), 2,01 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,15 (d, J = 7,6 Hz, 6H).

[00603] **Metil 2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)amino)-2-metilpropanoato.** A una solución de ter-butil 2-((2R,6S)-4-(2-(4-amino-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,68 g, 4,29 mmol, 1,0 eq) en metil 2-bromo-2-metilpropanoato (4,19 g, 23,2 mmol, 3,0 ml, 5,4 eq) se le agregó bicarbonato de sodio (1,08 g, 12,9 mmol, 0,50 ml, 3,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 48 h. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con EtOAc (3,0 ml x 2), y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10:1-0:1 éter de petróleo/ EtOAc). Se obtuvo Metil 2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)amino)-2-metilpropanoato (1,05 g, 2,14 mmol, 50,0 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) m/z 492,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,43-6,46 (m, 1H), 4,01 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,94-2,98 (m, 2H), 2,84 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,54-2,56 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00604] **ter-butil 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una solución de metil 2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-3-etilfenil)amino)-2-metilpropanoato (1,05 g, 2,14 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (8,4 ml) se le agregó 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,97 g, 4,27 mmol, 2,0 eq) y TEA (0,65 g, 6,41 mmol, 0,89 ml, 3,0 eq). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 12 h. La suspensión de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100:1-0:1 éter de petróleo/EtOAc). Se obtuvo ter-butil 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,71 g, 1,04 mmol, 48,5 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96-7,98 (m, 2H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11-4,15 (m, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,96-2,98 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 4H), 2,65-2,70 (m, 2H), 2,03-2,08 (m, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

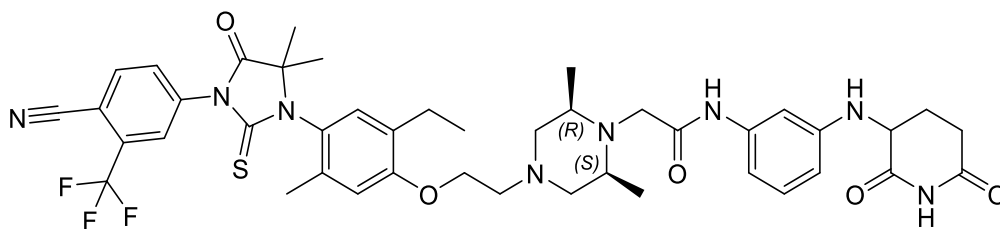
[00605] **Clorhidrato de ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético.** A una solución de ter-butil 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,70 g, 1,02 mmol, 1,0 eq) en DCM (4,9 ml) se le agregó ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 4,90 ml, 19,3 eq) por goteo a 0 °C. La

mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se trató con éter de petróleo (5,00 ml), y se agitó durante 10 min. Se filtró la suspensión, y la torta de filtro se secó para obtener clorhidrato de ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,56 g, 0,80 mmol, 82,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 632,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,12-7,21(m, 3H), 4,50 (m, 2H), 4,00-4,05 (m, 2H), 3,67-3,75 (m, 2H), 3,58-3,59 (m, 2H), 2,63-2,69 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,24-1,25(m, 6H), 1,15-1,20 (m, 4H), 0,81-0,87 (m, 2H).

[00606] **2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-**

tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una solución de clorhidrato de ácido 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (550 mg, 0,82 mmol, 1,0 eq) en DMF (3,3 ml) se le agregó HATU (378 mg, 0,99 mmol, 1,2 eq), 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (199 mg, 0,91 mmol, 1,1 eq) y DIEA (63,8 mg, 4,94 mmol, 86,0 μ l, 6,0 eq), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (10,0 ml) a 0 °C y luego se filtró. La torta de filtro se disolvió en EtOAc (20,0 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un residuo. Se purificó el residuo a través de métodos estándar para proporcionar. 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (160 mg, 0,19 mmol, 23,3 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 833,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,8 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,17 (m, 3H), 7,00-7,03 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,27-4,30 (m, 1H), 4,15-4,17 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,90 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,59-2,74 (m, 10H), 1,89-2,07 (m, 4H), 1,49 (s, 6H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 50: 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.



[00607] **(3R,5S)-1-(2-(benciloxi)etil)-3,5-dimetilpiperazina.** A una mezcla (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (8,00 g, 70,1 mmol, 1 eq) y ((2-bromoetoxi)metil)benceno (15,1 g, 70,1 mmol, 1 eq) en DMF (80 ml) se le agregó DIEA (27,1 g, 210 mmol, 3 eq), y se agitó la mezcla a 60 °C

durante 4 h. El residuo se vertió en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml × 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml × 5), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía en gel de sílice (0-60 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (3R,5S)-1-(2-(benciloxi)etil)-3,5-dimetilpiperazina (10,1 g, 40,8 mmol, 58,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 249,2 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,28 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 3,62 - 3,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,78 (m, 1H), 2,63 - 2,57 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,67 - 1,60 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,06 - 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00608] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(benciloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una mezcla de ter-butil 2-bromoacetato (7,97 g, 40,8 mmol, 1 eq) y (3R,5S)-1-(2-(benciloxi)etil)-3,5-dimetilpiperazina (10,1 g, 40,8 mmol, 1 eq) en DMF (100 ml) se le agregó yoduro de potasio (6,78 g, 40,8 mmol, 1 eq), y DIEA (15,8 g, 122 mmol, 3 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 25 °C y se agitó durante 5 h. El residuo se vertió en agua (200 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml × 5), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(benciloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (12,2 g, 33,6 mmol, 82,5 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) m/z 363,3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,28 (m, J = 5H), 4,54 (s, 2H), 3,60 - 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,94 - 1,85 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,11 - 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00609] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-hidroxietil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una solución de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(benciloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (6,00 g, 16,5 mmol, 1 eq) en MeOH (120 ml) se le agregó Pd/C (1,20 g, 10 % en peso) e hidróxido de paladio (1,20 g, 20 % en peso) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces, y luego se agitó la mezcla en hidrógeno (15 psi) a 25 °C durante 24 h. Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado para obtener ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-hidroxietil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato crudo (8,06 g, 29,6 mmol, 89,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,62 - 3,56 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,07 - 2,95 (m, 2H), 2,77 - 2,71 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,50 - 2,45 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,12 - 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00610] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una solución de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-hidroxietil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (4,00 g, 14,7 mmol, 1 eq) en THF anhidro (40 ml) se le agregó 2-metilpropan-2-olato de sodio (2,12 g, 22,0 mmol, 1,5 eq) en nitrógeno a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 h. Después de ese tiempo, se agregó 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno (5,16 g, 22,0 mmol, 1,5

eq) en THF anhidro (10 ml), y se agitó la reacción durante otras 12 h a 25 °C. El residuo se vertió en una solución de cloruro de amonio saturado (80 ml) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml × 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 1), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el producto crudo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (30-45 % de acetonitrilo en agua + 0,05 % de ácido clorhídrico, 15 min) para proporcionar ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (2,20 g, 4,52 mmol, 30,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 486,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,26 - 4,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,14 - 2,06 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,13 - 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

[00611] **ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato.** A una mezcla de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,78 g, 3,66 mmol, 1 eq) en dioxano (10 ml) y agua (5 ml) se le agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,13 g, 7,32 mmol, 2 eq), carbonato de sodio (0,77 g, 7,32 mmol, 2 eq) y Pd(dppf)C12 (0,27 g, 0,36 mmol, 0,1 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta 100 °C y se agitó durante 12 h. El residuo se vertió en agua (50 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 1), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo, y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc/éter de petróleo). Se obtuvo el compuesto ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato (1,50 g, 3,46 mmol, 94,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 434,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,89 - 5,80 (dd, J = 18,0, 1,2 Hz, 1H), 5,40 - 5,33 (dd, J = 11,2, 0,8 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,10 - 2,05 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,12 - 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00612] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una solución de ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-vinilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato (1,50 g, 3,46 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) se le agregó Pd/C (0,45 g, 10 % en peso) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno tres veces, y se agitó la mezcla en una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a 25 °C durante 24 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. Se purificó el producto crudo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (1-28 % de acetonitrilo en agua + 0,2 % de ácido fórmico, 11 min), y las fracciones deseadas se vertieron en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml), y la fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. Se obtuvo el compuesto ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,88 g, 2,17

mmol, 62,7 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,59 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,05 - 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,76 - 2,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,60 - 2,50 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,19-1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,12-1,07 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

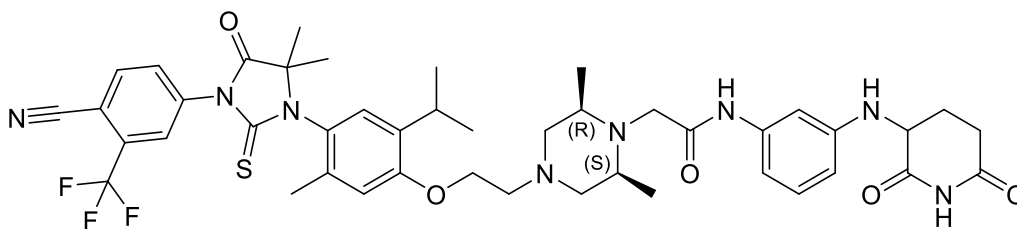
5 [00613] **Metil 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-etil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato.** Una mezcla de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,88 g, 2,17 mmol, 1 eq), metil 2-bromo-2-metilpropanoato (1,96 g, 10,8 mmol, 5 eq) y DIEA (1,40 g, 10,8 mmol, 5 eq) se agitó a 100 °C durante 24 h. El residuo se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml ×
10 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el producto crudo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (20-50 % de acetonitrilo en agua + 0,2 % de ácido fórmico, 11 min), y las fracciones deseadas se vertieron en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml), y la fase orgánica se secó en sulfato de
15 sodio anhidro, se filtró y se concentró in vacuo para proporcionar metil 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-etil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato (0,38 g, 0,76 mmol, 35,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 560,4 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,62 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,04 - 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 2H), 2,88 - 2,82 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,76 - 2,71 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,59 - 2,51
20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,05 - 1,96 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,16 - 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,11 - 1,06 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

[00614] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** Una mezcla de 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,26 g, 1,13 mmol, 1,5 eq), metil 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-
25 (ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-etil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato (0,38 g, 0,75 mmol, 1 eq), TEA (0,23 g, 2,25 mmol, 3 eq) y EtOAc (3 ml) se agitó a 60 °C durante 10 h. El residuo se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el producto crudo mediante TLC preparativa (1:1 éter de petróleo/EtOAc) para obtener ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-
30 (trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,21 g, 0,30 mmol, 39,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 702,5 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,90 - 7,85 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,16 - 4,13 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 2H),
35 2,91 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 2H), 2,70 - 2,56 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10 - 2,06 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,23 - 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,12 - 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

[00615] **ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético.** A una mezcla de *ter*-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,21 g, 0,30 mmol, 1 eq) en DCM (0,5 ml) se le agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 0,3 ml, 4 eq). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h. Se concentró la reacción para obtener ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético crudo (0,26 g, HCl) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z* 646,3 [M+1]⁺.

[00616] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida.** A una mezcla de 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,11 g, 0,43 mmol, 1,27 eq, HCl), ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,26 g, 0,34 mmol, 1 eq, HCl), HATU (0,21 g, 0,54 mmol, 1,58 eq) en DMF (2 ml) se le agregó DIEA (0,23 g, 1,81 mmol, 5,28 eq), y se agitó la reacción a 25 °C durante 12 h. Se filtró la reacción. Se purificó el residuo a través de métodos estándar para proporcionar el compuesto 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,12 g, 0,14 mmol, 39,7 % de rendimiento, 98 % de pureza). MS (ESI) *m/z* 847,3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,42 - 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,34 - 8,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 4H), 6,82 - 6,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,44 - 6,37 (m, 1H), 5,92 - 5,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,94 - 2,85 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 5H), 2,64 - 2,53 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,18 - 1,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,02 - 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 51: 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida



[00617] **2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una mezcla de *ter*-butóxido de sodio (0,79 g, 8,26 mmol, 1,5 eq) en THF (5 ml) se le agregó *ter*-butil 2-((2S,6R)-4-(2-hidroxietil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,50 g, 5,51 mmol, 1

eq), y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Después de ese tiempo, se agregó 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitrobenceno (1,93 g, 8,26 mmol, 1,5 eq) en THF (10 ml), y se agitó la mezcla a 15 °C durante 1 h más. El residuo se vertió en una solución de cloruro de amonio saturado (30 ml) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el residuo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (30-43 % de acetonitrilo + 0,225 % de ácido fórmico en agua, 10 min), y las fracciones recolectadas se ajustaron a pH 7 con una solución de bicarbonato de sodio saturada y luego se extrajeron con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,19 g, 2,45 mmol, 44,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 486,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,28 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,31 (br s, 2H), 2,85 (br s, 4H), 2,72 (br s, 2H), 2,56 (s, 5H), 1,96 - 1,68 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

[00618] **ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato.** A una mezcla de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-bromo-5-metil-4-nitrofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,19 g, 2,45 mmol, 1 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,62 g, 3,67 mmol, 1,5 eq) en dioxano (12 ml) y agua (1,2 ml) se le agregó Pd(dppf)C12 (0,09 g, 0,12 mmol, 0,05 eq) y carbonato de sodio (0,78 g, 7,34 mmol, 3 eq), y se agitó la mezcla a 100 °C durante 8 h. Se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (25 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il) acetato (1,20 g, 2,35 mmol, 95,9 % de rendimiento, 87,5 % de pureza) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 448,2 [M+H]⁺.

[00619] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una mezcla de ter-butil 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-(2-(5-metil-4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetato (0,95 g, 1,86 mmol, 1 eq) en MeOH (20 ml) se le agregó paladio sobre carbón activado (0,20 g, 10 % en peso) en una atmósfera de hidrógeno (50 psi). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 6 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante TLC preparativa (100 % de EtOAc/éter de petróleo). Se obtuvo ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,50 g, 1,11 mmol, 59,9 % de rendimiento, 93,3 % de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 420,4 [M+H]⁺.

[00620] **Metil 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-isopropil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato.** Una mezcla de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,50 g, 1,19 mmol, 1 eq) y metil 2-bromo-2-metilpropanoato (0,43 g, 2,38 mmol, 0,31 ml, 2 eq) en DIEA (1,5 ml) se agitó a 130 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (67 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener metil 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-isopropil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato (0,30 g, 0,52 mmol, 43,8 % de rendimiento, 90,4 % de pureza) como un aceite rojo. MS (ESI) m/z 520,5 [M+H]⁺.

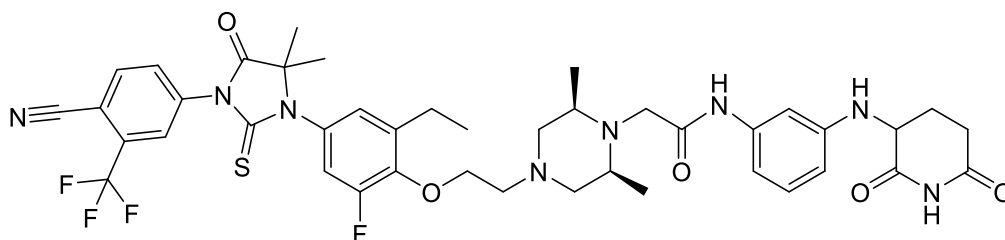
[00621] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una mezcla de metil 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-5-isopropil-2-metilfenil)amino)-2-metilpropanoato (0,25 g, 0,48 mmol, 1 eq) y 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,22 g, 0,96 mmol, 2 eq) en EtOAc (0,5 ml) se le agregó TEA (0,14 g, 1,44 mmol, 0,20 ml, 3 eq), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se purificó mediante TLC preparativa (50 % de EtOAc/éter de petróleo). Se obtuvo ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,25 g, 0,29 mmol, 61,5 % de rendimiento, 84,7 % de pureza) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 716,5 [M+H]⁺.

[00622] **Ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético.** A una mezcla de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,25 g, 0,29 mmol, 1 eq) en DCM (1 ml) se le agregó TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 ml, 45,6 eq), y se agitó la mezcla a 15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (30 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml × 3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético crudo (0,19 g) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 660,2 [M+H]⁺.

[00623] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-**

tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida. A una mezcla de ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,19 g, 0,29 mmol, 1 eq) y 3-((3-aminofenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,06 g, 0,25 mmol, 0,85 eq, clorhidrato) en DMF (2 ml) se le agregó HATU (0,12 g, 0,32 mmol, 1,1 eq) y DIEA (0,11 g, 0,88 mmol, 0,15 ml, 3 eq), y se agitó la mezcla a 15 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo que se purificó a través de métodos estándar para proporcionar 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida (0,07 g, 0,08 mmol, 26,7 % de rendimiento, 95,6 % de pureza, clorhidrato). MS (ESI) m/z 861,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 2H), 6,84 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,48 (br s, 2H), 4,27 (br dd, J = 4,9, 11,5 Hz, 1H), 3,68 - 3,64 (m, 2H), 3,63 - 3,51 (m, 4H), 3,37 - 3,21 (m, 3H), 2,75 (br s, 2H), 2,62 (br s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (td, J = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,29 (br s, 6H), 1,19 (dd, J = 7,0, 8,6 Hz, 6H).

Ejemplo 52: 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida



[00624] **2-bromo-6-fluoro-4-nitrofenol.** A una solución de 2-fluoro-4-nitrofenol (8,00 g, 50,9 mmol, 1 eq) en ácido acético (25 ml) se le agregó bromo (8,95 g, 56,0 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a 15 °C durante 3 h. La solución de reacción se vertió en agua (100 ml) para formar una suspensión amarilla. Se filtró la suspensión, y la torta de filtro se lavó con agua (50 ml). La torta de filtro recolectada se secó a presión reducida para obtener 2-bromo-6-fluoro-4-nitrofenol crudo (9,80 g, 41,5 mmol, 81,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (dd, J = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H).

[00625] **2-(benciloxi)-1-bromo-3-fluoro-5-nitrobenceno.** Una mezcla de 2-bromo-6-fluoro-4-nitrofenol (9,80 g, 41,5 mmol, 1 eq), (bromometil)benceno (8,52 g, 49,8 mmol, 1,2 eq), carbonato

de potasio (11,5 g, 83,0 mmol, 2 eq) y acetonitrilo (100 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. Se filtró la suspensión, y se concentró el filtrado. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía flash en gel de sílice (5 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 2-(benciloxi)-1-bromo-3-fluoro-5-nitrobenceno (12,0 g, 36,8 mmol, 88,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 8,31 - 8,21 (m, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 3H), 5,35 (d, J = 1,59 Hz, 2H).

[00626] **2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenol.** A una solución de 2-(benciloxi)-1-bromo-3-fluoro-5-nitrobenceno (5,0 g, 15,3 mmol, 1 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (4,72 g, 30,6 mmol, 2 eq) en dioxano (50 ml) y agua (10 ml) se le agregó Pd(dppf)C12 (1,12 g, 1,53 mmol, 0,1 eq) y fosfato de potasio (9,76 g, 46,0 mmol, 3 eq). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 12 h en nitrógeno. A la mezcla de reacción se le agregó agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (0-4 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenol (2,00 g, 10,9 mmol, 71,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 - 8,19 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 1H), 6,35 - 5,94 (m, 2H), 5,55 (d, J = 10,8 Hz, 1H).

[00627] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una solución de 2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenol (1,80 g, 9,83 mmol, 1 eq), ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-hidroxietil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (2,94 g, 10,8 mmol, 1,1 eq) y di-n-hexadecilditiofosfato de amonio (4,96 g, 19,6 mmol, 2 eq) en tolueno (5 ml) se le agregó tributiofosfano (3,98 g, 19,6 mmol, 2 eq) a 0 °C en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 110 °C durante 12 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, y se purificó el producto crudo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (35-65 % de acetonitrilo en agua + 0,225 % de ácido fórmico, 8 min). El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio de saturación. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml × 3), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo para proporcionar ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,90 g, 4,34 mmol, 44,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,27 - 8,22 (m, 1 H), 8,10 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 4H), 2,59 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

[00628] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** A una solución de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(2-fluoro-4-nitro-6-vinilfenoxi) etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,90 g, 4,34 mmol, 1 eq) en MeOH (20 ml) se le agregó Pd/C (0,20 g,

10 % en peso) en nitrógeno. La suspensión se desgaseificó al vacío y se purgó con hidrógeno tres veces, y luego se agitó la mezcla en hidrógeno (15 psi) a 30 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite, y se concentró el filtrado in vacuo para obtener el producto crudo. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (0-25 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,30 g, 3,17 mmol, 73,1 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,24 - 6,15 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 2H), 2,76 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,54 - 2,51 (m, 4H), 1,75 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

[00629] **ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato.** Una mezcla de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-amino-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (0,80 g, 1,95 mmol, 1 eq), 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (4,66 g, 54,7 mmol, 5 ml, 28,1 eq) y sulfato de magnesio (0,59 mg, 4,88 mmol, 2,5 eq) se agitó a 60 °C durante 12 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron in vacuo para proporcionar ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato crudo (1 g) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z 477,4 [M+1]⁺.

[00630] **Ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético.** A una solución de ter-butil 2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-cianopropan-2-il)amino)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetato (1,00 g, 2,10 mmol, 1 eq) en DMF (5 ml) se le agregó 4-isotiocianato-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,48 g, 2,10 mmol, 1 eq), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h. Luego se agregó ácido clorhídrico en MeOH (4 M, 5,56 ml, 10,6 eq), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, y se purificó el producto crudo mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (30-60 % de acetonitrilo en agua + 0,225 % de ácido clorhídrico, 20 min) para proporcionar ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acético (0,18 g, 0,28 mmol, 13,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,02 - 3,77 (m, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,29 - 3,08 (m, 2H), 2,74 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,35 (s, 2H), 1,28 - 1,15 (m, 9H).

[00631] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida.** A una solución de ácido 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-

dimetilpiperazin-1-il)acético (0,17 g, 0,26 mmol, 1 eq) y 3-((3-amino fenil)amino)piperidina-2,6-diona (0,074 g, 0,29 mmol, 1,1 eq, clorhidrato) en DMF (2 ml) se le agregó HATU (0,11 g, 0,29 mmol, 1,1 eq) y DIEA (0,17 g, 1,31 mmol, 5 eq). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado y se purificó a través de métodos estándar para proporcionar

5 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida (0,08 g, 0,09 mmol, 35,9 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 851,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,0 Hz,

10 1H), 4,60 - 4,51 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 11,2, 4,8 Hz, 5H), 3,80 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,65 - 3,37 (m, 4H), 2,80 - 2,69 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,38 (d, J = 5,2 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

ENSAYOS

ENSAYOS BASADOS EN CÉLULAS

15 [00632] **Ensayo de degradación de AR VCAP.** Se dispensaron previamente compuestos de prueba en una placa de fondo transparente de 96 cavidades Corning CellBind (Cat N.º 3300) mediante el uso de un dispensador acústico para realizar una serie de concentración de 10 puntos a una dilución 1:3 para cada compuesto. La concentración máxima final de cada compuesto fue 5 μM. Como control se usó DMSO a una concentración final de 0,1 %. Se sembraron células VCaP

20 cultivadas en DMEM con suero bovino fetal al 8 % (FBS) a una razón de 50 mil células por cavidad en un volumen de 200 μl en la placa de compuestos y se incubaron a 37 °C en una incubadora de CO₂ durante 24 h. El medio se retiró cuidadosamente de las células y se colocó la placa en hielo. Se agregaron cien μl de amortiguador de lisis celular helado 1x de Cell Signaling Technologies (Cat N.º 9803) a cada cavidad de las células y se incubó la placa a 4 °C en un agitador durante 1 h. Se

25 usaron quince μl de lisado celular para la detección de AR ELISA mediante un kit PathScan Total Sandwich AR ELISA (Cell Signaling Technology, Cat N.º 12580). Los niveles de AR en las cavidades tratadas con el compuesto se normalizaron a los del control de DMSO y se expresaron como porcentaje de control (PoC) (y). Se usó un modelo logístico de cuatro parámetros (Sigmoidal Dose-Response Model) para determinar la DC₅₀, y EC₅₀ del compuesto mediante la siguiente

30 ecuación:

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

A = Y_{Min} (nivel de AR más bajo normalizado al control de DMSO en respuesta al tratamiento del compuesto, según lo determinado por el ajuste de curva)

B = Y_{Max} (nivel de AR máximo según lo determinado por el ajuste de curva)

35 C = EC₅₀

D = Pendiente

x = concentración de compuesto

EC_{50} = la concentración del compuesto cuando $y = (Y_{Máx} - Y_{Mín})/2$

DC_{50} = la concentración del compuesto cuando $y = 50\%$ de control de DMSO (50 % degradación de AR)

5 y = nivel de proteínas de AR normalizado al control de DMSO

[00633] El nivel de AR más bajo medido normalizado al control de DMSO en respuesta al tratamiento del compuesto, denominado valor Y , se usó para caracterizar la eficacia de degradación AR mediada por el compuesto.

10 [00634] Cada uno de los compuestos de piperidindiona en la Tabla 1, se evaluó en el ensayo de degradación de AR VCAP, y se descubrió que tenía actividad en este. Se demostró que todos los compuestos en la Tabla 1 tuvieron una $DC_{50} < 1\ \mu M$ e $Y < 50\%$ de control de DMSO.

[00635] **Ensayo de proliferación de células de cáncer de próstata.** Se colocaron células VCAP o ENZR a una razón de 10 mil células por cavidad en placas CellBind (Costar) de 96 cavidades mediante el uso de DMEM + medios FBS al 8 %. Las células se incubaron durante la noche a 37 °C y el compuesto de prueba se diluyó en serie y se agregó a la cavidad. Después de una incubación de siete días, se eliminaron los medios de ensayo por inversión y se congeló la placa durante la noche a -80 °C. Se descongelaron las placas a temperatura ambiente y se le agregó 100 μl agua desionizada (ddH_2O) a cada cavidad. Las placas se incubaron a 37 °C en una incubadora sin CO_2 durante 1 h y luego se congelaron a -80 °C durante la noche. Las placas se descongelaron hasta temperatura ambiente y se agregó 100- μl de amortiguador TNE (NaCl, Tris, EDTA) + colorante Hoescht (1,0 mg/ml, 1:400) a cada cavidad. La señal fluorescente se midió a 460 nm. Todos los datos se normalizaron como porcentaje del control de DMSO. Se usó un modelo logístico de cuatro parámetros (Sigmoidal Dose-Response Model) para determinar el valor de GI_{50} del compuesto mediante la siguiente ecuación:

25 $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$

$A = Y_{Mín}$ (viabilidad celular más baja en unidad de luminiscencia normalizada al control de DMSO en respuesta al tratamiento del compuesto, según lo determinado por el ajuste de curva)

$B = Y_{Máx}$ (viabilidad celular máxima en unidad de luminiscencia normalizada al control de DMSO según lo determinado por el ajuste de curva)

30 $C = EC_{50}$

D = Pendiente

GI_{50} = la concentración del compuesto cuando $Y = (Y_{Máx} + Y_{t0})/2$

EC_{50} = la concentración del compuesto cuando $y = (Y_{Máx} - Y_{Mín})/2$

IC_{50} = la concentración del compuesto cuando $Y = 50\%$ de control de DMSO

35 y = viabilidad celular medida como unidad de luminiscencia normalizada como porcentaje del control de DMSO

t_0 = el momento cuando se agregó compuesto

Y_{t_0} = valor de y a t_0

[00636] Se han evaluado, o se evaluarán, compuestos de piperidindiona en el ensayo de proliferación de células de cáncer de próstata y se ha demostrado, o se demostrará, que tienen actividad en este.

ENSAYOS *IN VIVO*

[00637] **Ensayo de degradación de AR.** Se llevaron a cabo ensayos de degradación de AR *in vivo* en ratones NSG que tiene tumores de xenoinjerto de cáncer de próstata VCaP. Se inocularon ratones macho NSG con células VCaP en la región del flanco sobre la pata derecha. Después de la inoculación de los animales, se permitió que los tumores crecieran hasta aproximadamente 500 mm³ antes de la aleatorización. Los animales aleatorizados se administraron con compuestos de prueba formulados en 20 % de Labrasol, 80% de amortiguador de citrato 25 mM pH 3. Los compuestos se administraron oralmente una vez por día durante 3 días. Después de la última dosis de administración del compuesto, el plasma y los tumores se recolectaron y procesaron para ensayos de degradación de AR. Los niveles de AR intratumoral se midieron mediante análisis de transferencia western. Se llevó a cabo un Análisis estadístico mediante el análisis de varianza de un factor (ANOVA).

[00638] Se han evaluado, o se evaluarán, compuestos de piperidindiona en el ensayo de ensayo de degradación de AR *in vivo* y se ha demostrado, o se demostrará, que tienen actividad en este.

[00639] **Modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata VCaP.** El estudio de xenoinjerto se realizó con ratones macho NSG con tumores de xenoinjerto de cáncer de próstata VCaP. Se inocularon ratones macho NSG con células VCaP en la región del flanco sobre la pata trasera derecha. Después de la inoculación de los animales, se permitió que los tumores crecieran hasta aproximadamente 200 mm³ antes de la aleatorización. Durante la aleatorización, los ratones que tienen tumores VCaP que varía entre 75 y 250 mm³ se agruparon y aleatorizaron en diversos grupos de tratamiento. Los compuestos de prueba formulados en 20 % de Labrasol, 80% de amortiguador de citrato 25 mM pH 3 se administraron en un volumen de dosis de 5 ml/kg. Los compuestos se administraron oralmente una vez por día durante el estudio. Los tumores se midieron dos veces por semana con calibradores y los volúmenes tumorales se calcularon mediante la fórmula $W^2 \times L / 2$. Análisis estadístico se llevó a cabo mediante un análisis de varianza (ANOVA) unidireccional o bidireccional.

[00640] Se han evaluado, o se evaluarán, compuestos de piperidindiona en el modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata VCAP y se ha demostrado, o se demostrará, que son eficaces como tratamientos para el cáncer de próstata en los modelos.

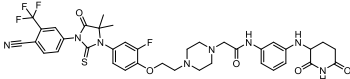
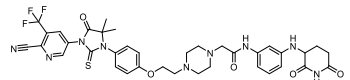
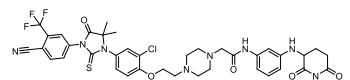
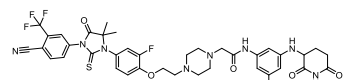
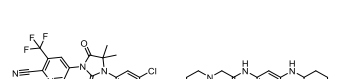
TABLAS DE ACTIVIDAD

[00641] Cada uno de los compuestos de piperidindiona en la Tabla 1, se evaluó en uno o más de los ensayos de degradación de AR mostrados anteriormente, por ejemplo, el ensayo de degradación de AR VCAP, y se descubrió que tenía actividad en este.

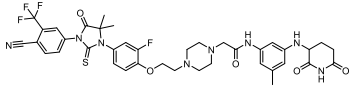
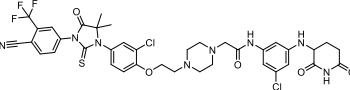
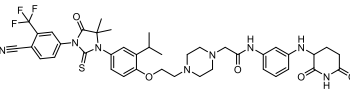
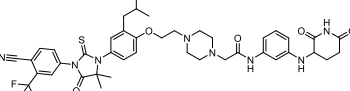
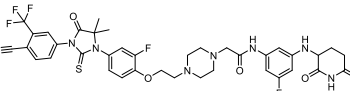
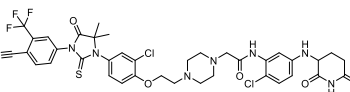
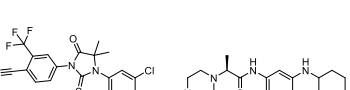
[00642] Se demostró que todos los compuestos en la Tabla 1 tuvieron un valor DC50 <1 μ M e Y <50 % de control de DMSO, en donde algunos compuestos tuvieron un valor DC50 C: DC50 $\leq$ 0,10 μ M, algunos un valor DC50 B: 0,10 μ M <DC50 $\leq$ 0,50 μ M, y otros un valor DC50 A: 0,50 μ M <DC50 $\leq$ 1,0 μ M.

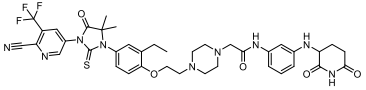
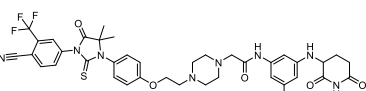
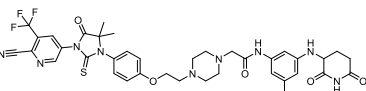
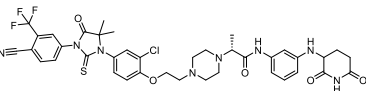
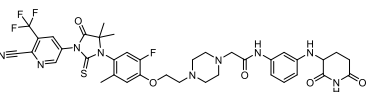
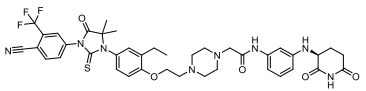
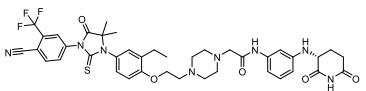
[00643] Además, se demostró que todos los compuestos los tuvieron un valor Y de degradación de AR eficacia <50 % de control de DMSO, en donde algunos compuestos tuvieron 0 <Y $\leq$ 25 % (mostrado como *), algunos compuestos tuvieron 25 % <Y $\leq$ 35 % (mostrado como **), y otros tuvieron 35 % <Y <50 % (mostrado como ***).

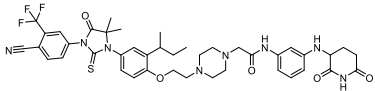
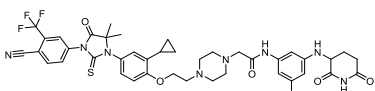
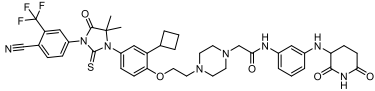
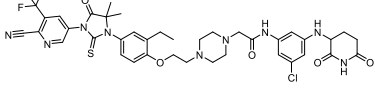
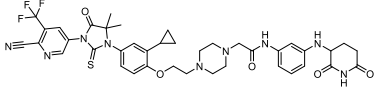
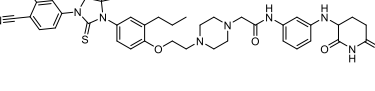
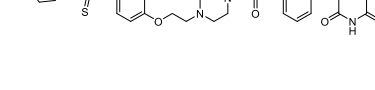
Tabla 1.

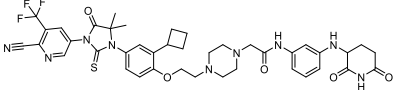
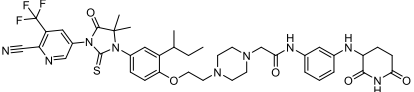
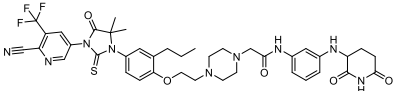
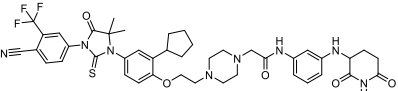
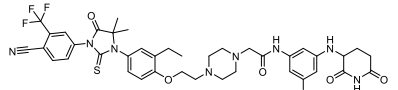
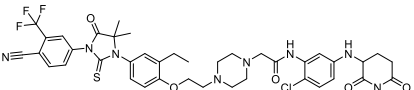
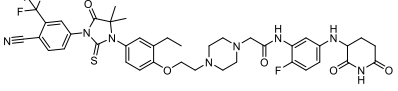
	N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	1		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	795,2	C	***
10	2		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	778,0	C	**
15	3		2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	811,3	C	*
20	4		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	829,6	C	*
25	5		2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	812,1	C	*
30	6		2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	808,4	C	**
35	7		2-(4-(2-(2-cloro-4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	823,4	C	*

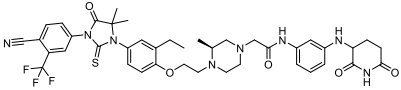
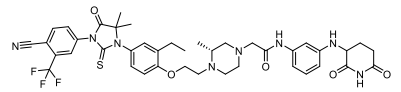
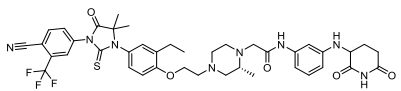
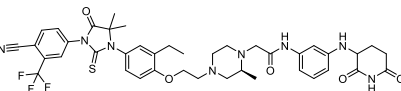
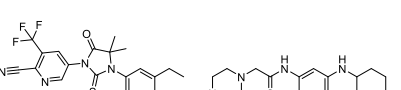
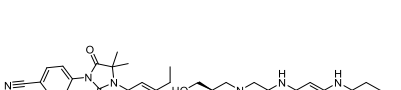
	N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	8		2-(4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	807,4	C	**
10	9		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	817,2	C	*
15	10		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	805,2	C	*
20	11		2-(4-(2-(2-bromo-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	855,0	C	**
25	12		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,3	B	***
30	13		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluoro-5-metilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	809,2	C	***
35	14		2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,2	C	*

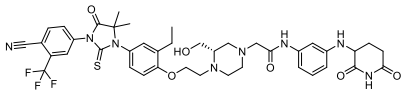
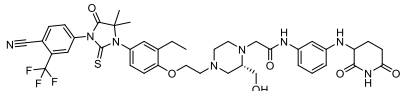
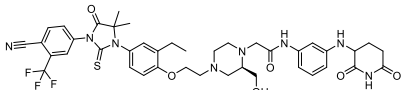
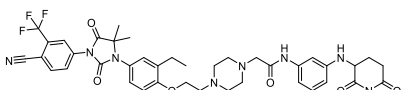
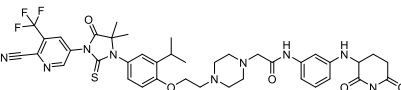
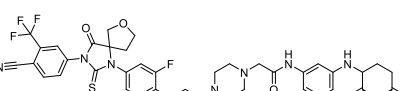
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-metilfenil)acetamida	809,3	C	**
10		2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,2	C	*
15		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	819,4	C	*
20		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isobutilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,4	C	*
20		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	813,3	C	*
25		2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(2-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,2	C	*
30		(2S)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	825,2	C	*

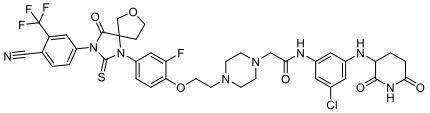
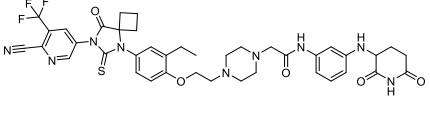
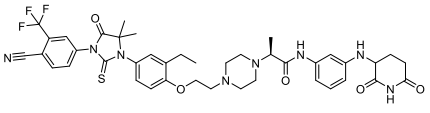
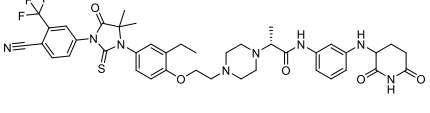
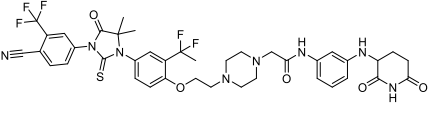
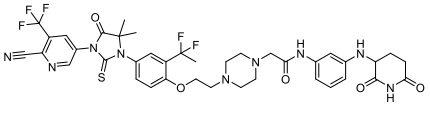
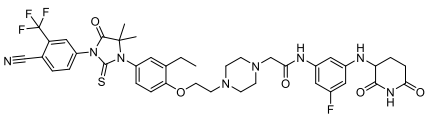
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	22	 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	806,4	C	*
10	23	 N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	811,2	C	*
15	24	 N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	812,2	C	*
20	25	 (2R)-2-(4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	825,2	C	***
25	26	 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-fluoro-5-metilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	810,2	C	**
30	27	 (S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	805,0	C	*
35	28	 (R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	805,0	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	29		833,2	A	**
10	30		851,2	C	*
15	31		831,2	C	*
20	32		840,2	C	*
25	33		818,2	C	*
30	34		819,4	C	*
35	35		839,2	B	**

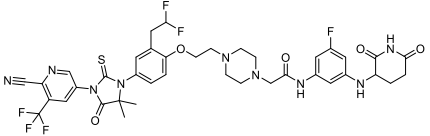
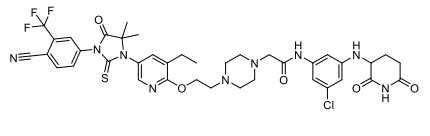
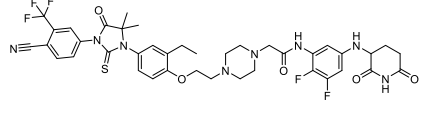
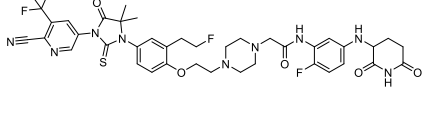
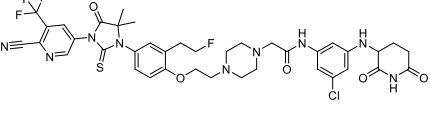
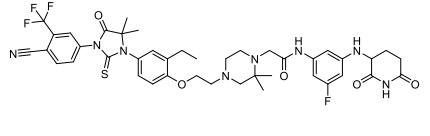
	N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	36		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	832,6	C	*
10	37		2-(4-(2-(2-sec-butil-4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	834,6	A	***
15	38		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-propilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,6	C	*
20	39		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopentilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,2	B	**
25	40		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	839,2	C	*
30	41		N-(2-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	839,2	C	*
35	42		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	823,2	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	43		819,2	C	*
10	44		819,0	C	*
15	45		819,3	C	*
20	46		819,2	C	*
25	47		840,2	C	*
30	48		835,2	C	*

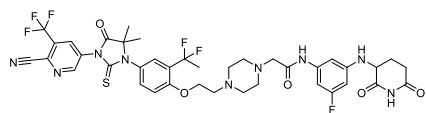
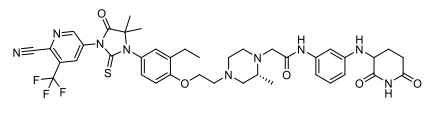
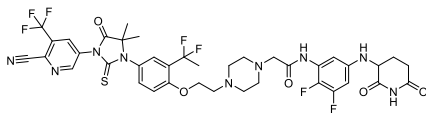
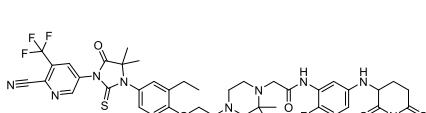
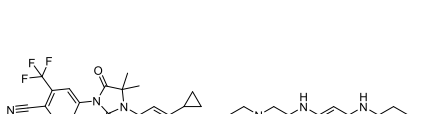
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
49		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	835,0	C	**
50		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	835,0	A	***
51		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	835,0	B	***
52		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	789,4	C	**
53		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,2	C	*
54		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida (THP-enantiómero 1)	857,2	C	*

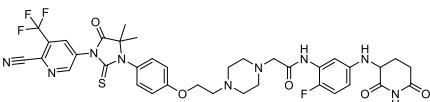
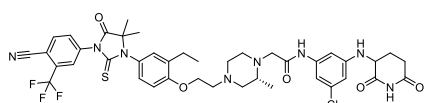
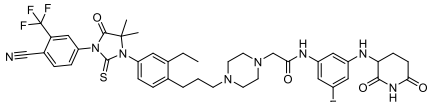
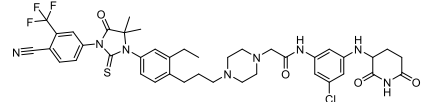
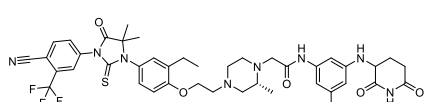
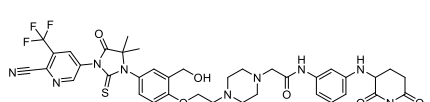
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	55	 N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-7-oxa-1,3-diazaspiro[4,4]nonan-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida (THP-enantiómero 2)	857,2	B	**
10	56	 2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	818,3	C	*
15	57	 (2S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	819,4	C	*
20	58	 (2R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	819,4	C	*
25	59	 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	841,2	C	*
30	60	 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	842,2	C	*
35	61	 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	823,0	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 62		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	876,2	C	*
10 63		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	824,8	C	*
15 64		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	824,2	C	*
20 65		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,2	B	**
25 66		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	860,5	C	*
30 67		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	876,5	C	*

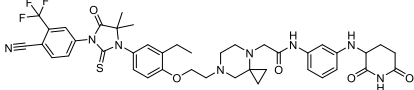
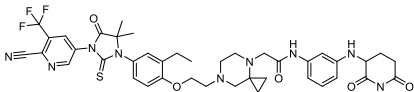
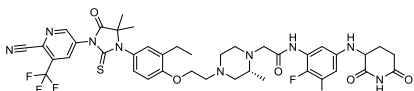
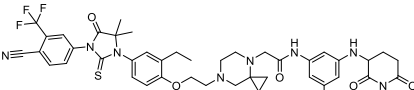
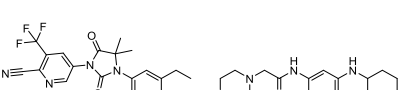
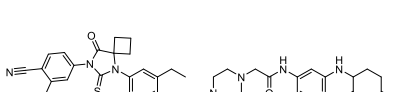
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	68	 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	860,5	C	*
10	69	 N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-iloxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	840,2	C	*
15	70	 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2,3-difluorofenil)acetamida	841,2	C	*
20	71	 2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	842,5	C	*
25	72	 N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	858,6	C	*
30	73	 2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	851,3	C	*

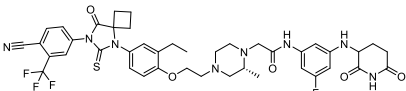
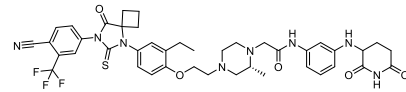
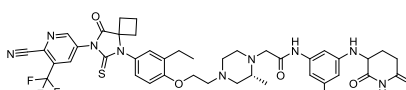
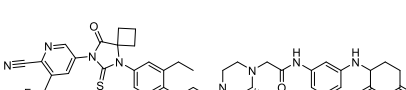
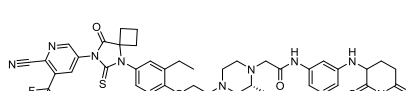
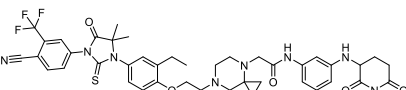
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 74		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	854,3	C	*
10 75		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	838,2	C	*
15 76		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	838,2	C	*
20 77		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	852,3	C	*
25 78		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acetamida		C	*
30 79		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	867,3	C	**

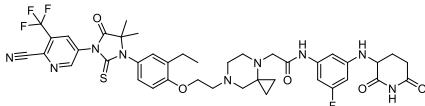
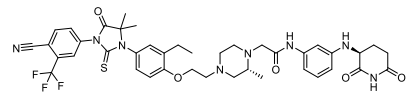
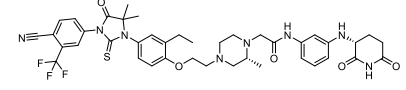
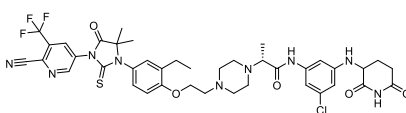
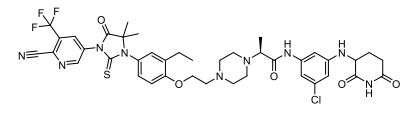
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
80		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	860,0	C	*
81		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,3	C	*
82		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2,3-difluorofenil)acetamida	878,0	C	*
83		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2,3-difluorofenil)acetamida	870,2	C	*
84		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	852,2	C	*
85		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	852,4	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
86		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	796,2	C	**
87		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	853,2	C	*
88		2-(4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	821,4	C	*
89		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)piperazin-1-il)acetamida	838,2	C	*
90		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	837,4	C	*
91		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(hidroximetil)fenoxi)etil)piperazini-1-il)acetamida	842,0	C	***

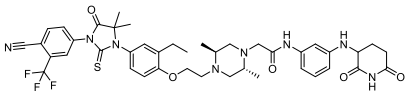
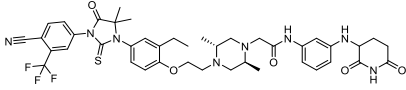
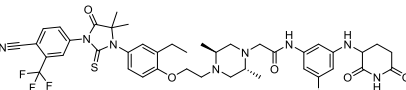
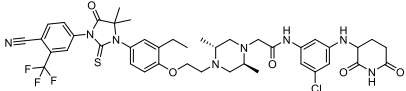
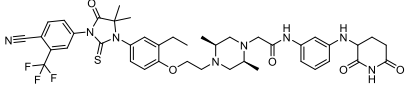
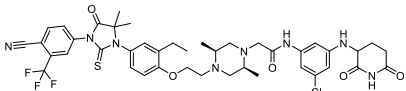
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 92		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1-hidroxietyl)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	856,3	B	***
10 93		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	854,1	C	*
15 94		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	853,2	B	**
20 95		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,4	C	*
25 96		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-2-metil-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	809,4	C	***
30 97		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	834,4	C	*

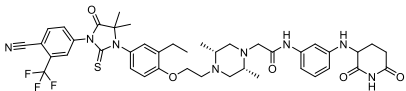
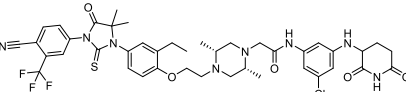
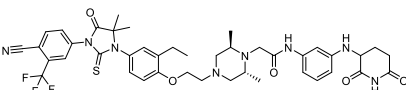
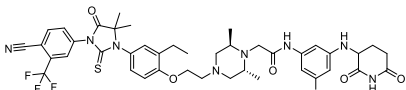
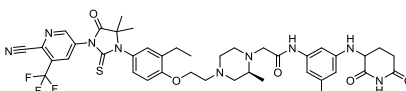
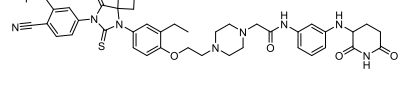
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	98		831,4	C	**
10	99		832,4	C	*
15	100		856,4	C	*
20	101		865,3	C	*
25	102		866,2	C	*
30	103		865,4	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
104		2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	849,4	C	*
105		2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831,4	C	*
106		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	866,3	C	*
107		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	850,2	C	*
108		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	832,31	C	*
109		2-(7-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	849,3	C	*

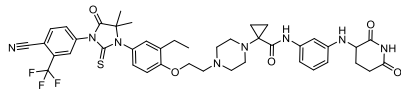
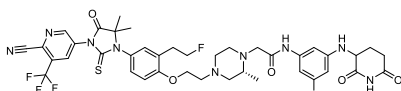
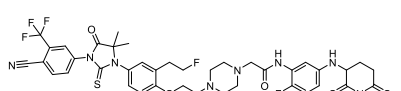
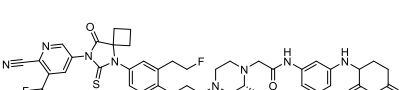
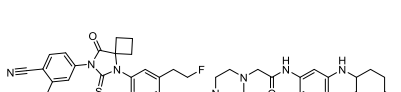
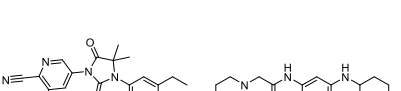
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
110		2-(7-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	850,3	C	*
111		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	819,0	C	*
112		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	819,0	C	*
113 (pico 1)		(2R)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)propanamida	854,2	C	*
114 (pico 2)		(2S)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)propanamida	854,0	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 115		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamida	852,3	B	**
10 116		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)propanamida	838,2	C	*
15 117		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)propanamida	838,2	C	*
20 118		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	820,7	C	*
25 119		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	820,4	C	*
30 120		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamida	852,0	B	**

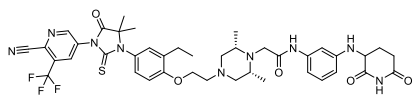
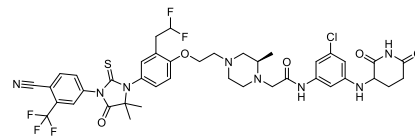
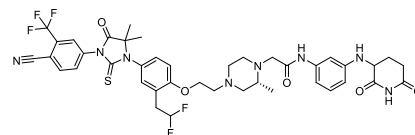
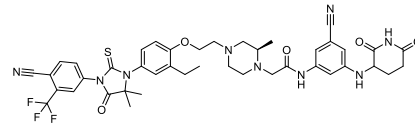
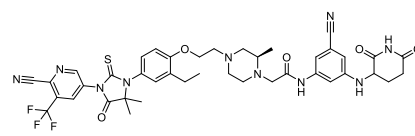
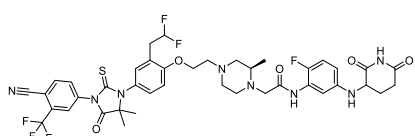
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	121	 2-((2R,5S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	C	*
10	122	 2-((2S,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	B	**
15	123	 N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	868,0	C	*
20	124	 N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	867,0	B	*
25	125	 2-((2S,5S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	B	*
30	126	 N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,5S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	867,0	C	*
35					

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 127		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	C	*
10 128		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	867,0	C	*
15 129		2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	C	*
20 130		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	867,0	C	*
25 131		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	854,1	C	*
30 132		2-(4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	817,0	C	*

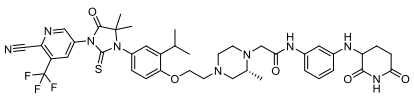
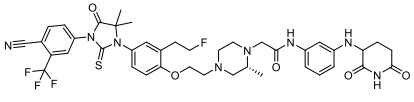
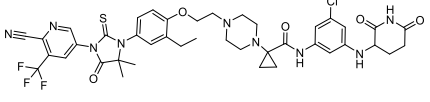
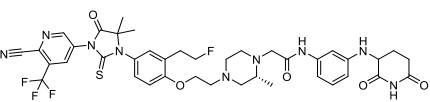
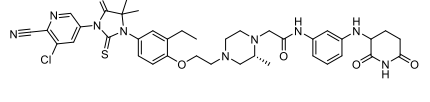
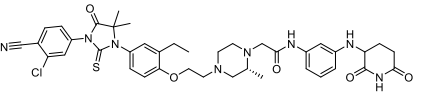
	N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	133		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida	867,2	B	**
10	134		2-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,3	C	*
15	135		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	871,2	C	*
20	136		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	857,3	C	*
25	137		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,0	C	*
30	138		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,0	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
139		1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)ciclopropanecarboxamida	831,6	C	*
140		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	872,1	C	*
141		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	841,2	C	*
142		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	884,2	C	*
143		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	883,2	C	*
144		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	854,0	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 145		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	854,0	C	*
10 146		2-((2S,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	C	*
15 147		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	867,0	C	*
20 148		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	889,2	C	*
25 149		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	890,3	C	*
30 150		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,0	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
151		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	834,0	C	*
152		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	889,0	C	*
153		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	855,0	C	*
154		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	844,0	C	*
155		N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)acetamida	845,0	C	*
156		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	873,3	C	*

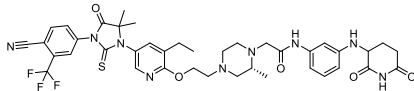
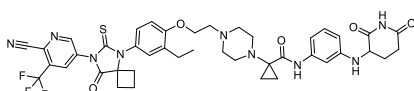
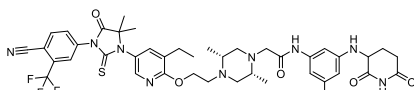
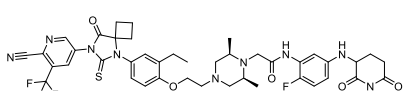
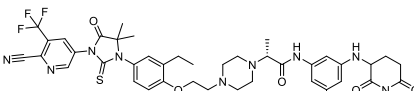
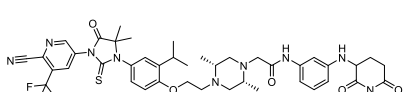
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 157		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	875,3	C	*
10 158		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	873,3	C	*
15 159		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)acetamida	875,3	C	*
20 160		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	823,3	C	*
25 161		2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(2-fluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	824,3	C	*
30 162		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,4	B	**

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	163		834,3	B	*
10	164		837,3	C	*
15	165		866,71	C	*
20	166		838,2	C	*
25	167		786,3	C	*
30	168		785,1	C	*

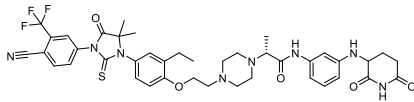
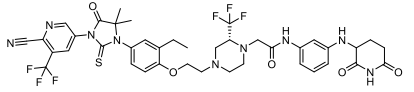
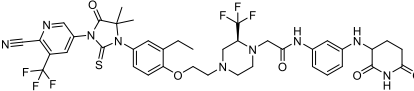
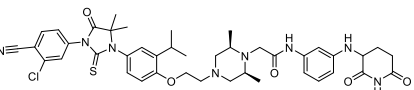
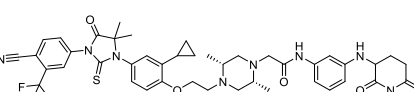
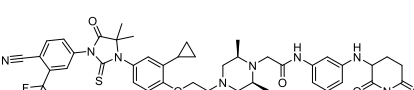
	N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	169		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	868,2	C	*
10	170		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	C	*
15	171		2-(3-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	844,4	C	*
20	172		2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	844,41	B	***
25	173		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(3-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)acetamida	866,2	C	*
30	174		2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-(2,2-difluoroetil)fenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	859,2	C	*
35						

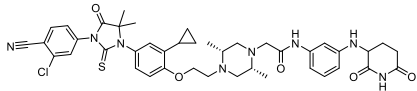
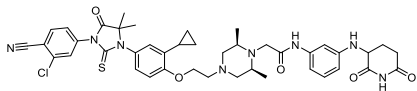
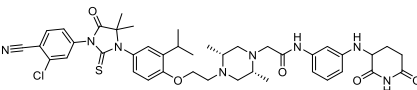
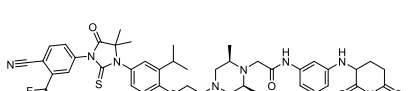
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 175		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	881,3	B	*
10 176		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	860,4	C	*
15 177		2-(3-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831,4	B	*
20 178		2-(3-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	832,4	C	**
25 179		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)acetamida	866,2	B	**
30 180		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	848,3	C	*

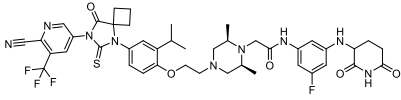
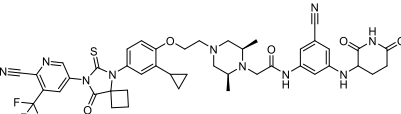
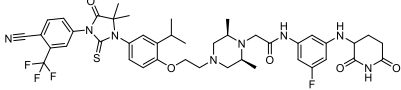
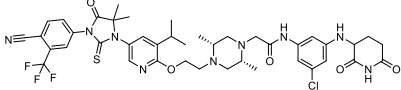
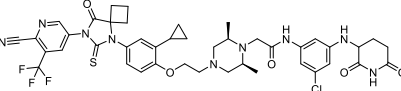
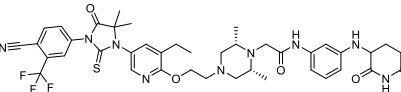
	N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	181		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	858,3	C	*
10	182		2-((1R,4R)-5-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	844,4	B	**
15	183		2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	832,4	B	**
20	184		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-il)acetamida	866,2	B	**
25	185		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	882,2	B	*
30	186		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	858,3	C	*
35						

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
187		2-((R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-iloxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	820,3	C	*
188		1-(4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)ciclopropanecarboxamida	844,3	C	*
189		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-etilpiridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	868,2	C	*
190		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	864,3	C	*
191		(2R)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-(4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)propanamida	854,3	C	*
192		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	848,0	B	**

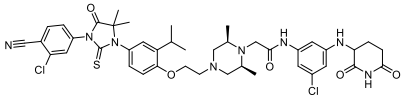
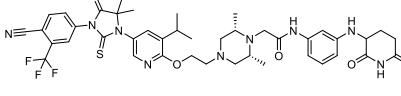
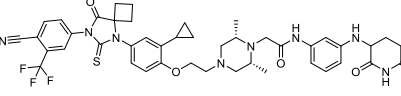
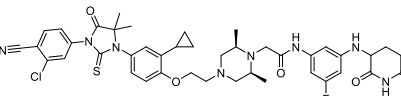
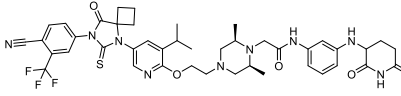
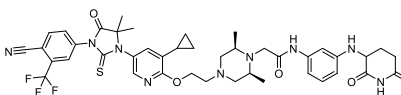
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 193		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,0	B	**
10 194		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	872,3	C	*
15 195		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	894,3	C	*
20 196		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	858,3	C	*
25 197		1-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)ciclopropanecarboxamida	845,3	B	***
30 198		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	876,3	C	*

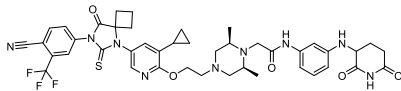
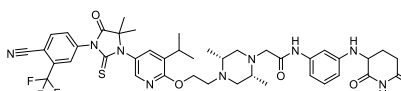
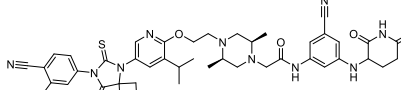
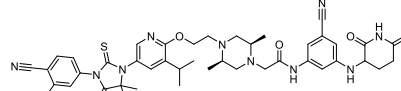
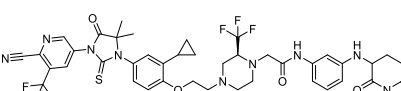
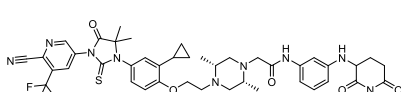
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
199		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	819,3	C	**
200		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	874,0	C	*
201		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	874,0	C	*
202		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	813,4	C	*
203		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,0	C	*
204		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,0	C	*

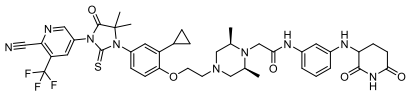
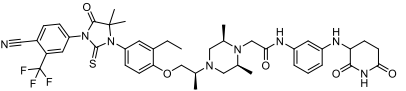
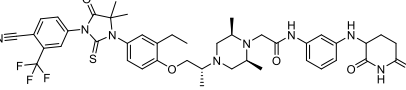
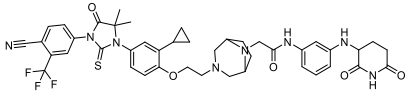
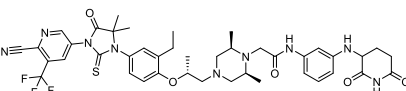
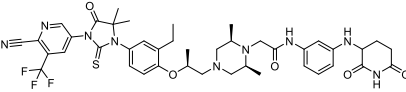
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
205		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	811,4	C	*
206		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	811,4	C	*
207		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	813,4	B	**
208		N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	881,3	B	*
209		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	878,3	B	**
210		N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	885,3	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	211		878,3	C	*
10	212		883,3	C	*
15	213		865,2	C	*
20	214		882,3	B	**
25	215		892,3	C	*
30	216		834,3	C	**
35					

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 217		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	865,3	A	*
10 218		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tio-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	876,3	C	*
15 219		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	836,4	C	**
20 220		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,2	C	**
25 221		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	829,2	C	**
30 222		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-2-fluorofenil)acetamida	831,2	B	*

	N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	223		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-cloro-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,2	B	**
10	224		2-((2R,6S)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-isopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,8	B	**
15	225		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	857,3	C	*
20	226		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	828,6	C	*
25	227		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-3-isopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	860,3	C	*
30	228		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-ciclopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	846,5	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
229		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-3-ciclopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	858,5	C	*
230		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-isopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	848,4	A	***
231		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-3-isopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	885,3	B	*
232		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-3-isopropilpiridin-2-iloxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	873,3	B	*
233		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	886,2	C	*
234		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,8	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	235	 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,8	C	*
10	236 (pic o 1)	 2-((2S,6R)-4-((S)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	B	**
15	237 (pic o 2)	 2-((2S,6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propan-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	B	**
20	238	 2-(3-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	843	A	*
25	239 (Pic o 1)	 2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	848,3	C	*
30	240 (Pic o 2)	 2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	848,4	B	**
35					

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	241 (Píco 1)	2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	B	*
10	242 (Píco 2)	2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	A	***
15	243	N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	895,3	C	*
20	244	2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	870,3	C	*
25	245	2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	885,3	C	*
30	246	2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	873,3	C	*

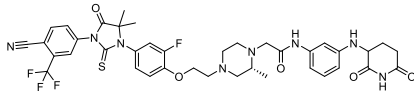
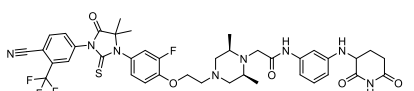
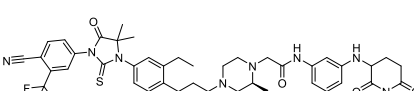
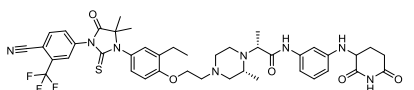
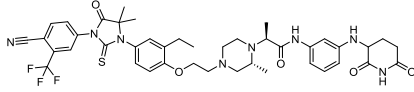
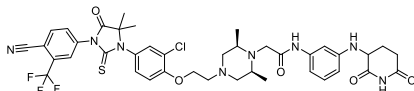
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 247		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	851,4	C	*
10 248		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	851,4	C	*
15 249		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-6-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	B	***
20 250		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	837,8	C	*
25 251		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	830,8	C	*
30 252		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	868,6	C	*

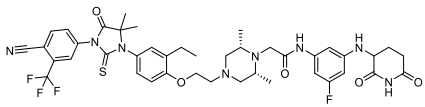
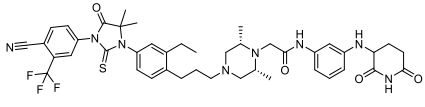
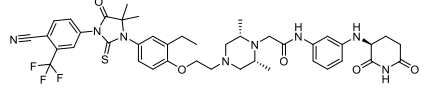
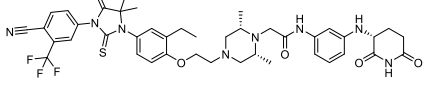
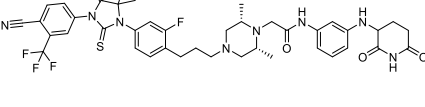
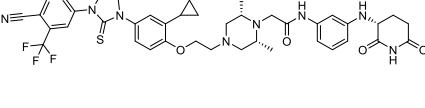
N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 253		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	861,3	B	*
10 254		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-5-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	C	*
15 255		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	870,3	C	*
20 256		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	888,3	B	**
25 257		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-isopropilfenoxi)etil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	885,5	A	***
30 258		N-(3-ciano-5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)acetamida	894,7	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 259		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	859,3	C	*
10 260		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-etilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,4	B	*
15 261		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-etilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	844,8	B	**
20 262		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-etilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	858,4	B	*
25 263		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-etilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,4	C	*
30 264		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-1,3-diazaspiro[4,5]decan-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	873,4	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 265		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	881,8	C	*
10 266		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	871,8	C	*
15 267		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-2-tioxo-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	859,8	C	*
20 268		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclobutilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	860,5	C	**
25 269		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-(1,1-difluoroetil)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	834,8	C	*
30 270		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-3-metilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	847,3	B	**

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5 271		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etil-3-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	851,3	C	*
10 272		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831,3	C	*
15 273		2-((2R,5R)-4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831,3	C	*
20 274		(2R)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	833,3	C	*
25 275		(2S)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	833,3	C	*
30 276		2-((R)-4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	825,3	C	*

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
277		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	809,3	C	***
278		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluorofenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	823,4	C	*
279		2-((S)-4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	817,3	C	*
280		(2R)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	833,3	B	***
281		(2S)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2-metilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)propanamida	833,3	C	*
282		2-((2S,6R)-4-(2-(2-cloro-4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	839,2	C	*

	N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
5	283		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)-5-fluorofenil)acetamida	852,2	C	*
10	284		2-((2R,6S)-4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenil)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	831,3	C	*
15	285		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,3	C	*
20	286		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	833,3	C	*
25	287		2-((2R,6S)-4-(3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-fluorofenil)propil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	821,3	C	*
30	288		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,3	C	*
35						

N.º de comp.	Estructura del comp.	Nombre del comp.	Obs. MH ⁺	DC ₅₀	Y
289		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-ciclopropilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-ilamino)fenil)acetamida	845,3	C	*
290		2-((2S,6R)-4-(2-(2-cloro-4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)fenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida	806,6	C	*
291		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)-2-etilfenoxi)etil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)acetamida	799,3	C	*

Se han citado varias referencias, cuyas divulgaciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.