

DEGRADACIÓN DIRIGIDA DE VAV1

CAMPO TÉCNICO.

Esta divulgación presenta entidades químicas (p. ej., un compuesto o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo) que degradan la proteína del protooncogén VAV 1
(VAV1) humano. Estas entidades químicas son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de un sujeto
(p. ej., un sujeto humano) que tiene un trastorno o una enfermedad que puede tratarse mediante la
reducción del nivel de VAV1. Esta divulgación también presenta composiciones que contienen
estas entidades químicas, así como métodos para el uso y la fabricación de estas entidades
10 químicas.

ANTECEDENTES.

El sistema del proteasoma de ubiquitina puede manipularse con diferentes moléculas
pequeñas para desencadenar la degradación dirigida de proteínas específicas de interés. Promover
15 la degradación dirigida de proteínas mediante degradadores de molécula pequeña se está
convirtiendo en una nueva modalidad en el tratamiento de enfermedades. Una de estas
modalidades se sustenta en redirigir la actividad de las ligasas E3, tal como cereblon (un fenómeno
conocido como reprogramación E3), usando compuestos de bajo peso molecular, denominados
pegamentos moleculares (también llamados degradadores de pegamentos moleculares o "MGD"),
20 para promover la poliubiquitinación y, en última instancia, la degradación proteasómica de nuevos
sustratos de proteínas implicados en el desarrollo de enfermedades. Los pegamentos moleculares
se unen tanto a la ligasa E3 como a la proteína diana. Se cree que la interacción entre el pegamento
molecular y la ligasa E3 crea una superficie que promueve la formación de un complejo con la
proteína diana, lo que permite la posterior degradación de la proteína diana. Entre los ejemplos de
25 pegamentos moleculares para la ligasa E3 cereblon se incluyen la talidomida, la lenalidomida y la
pomalidomida, todos los cuales son fármacos de imida inmunomoduladores (IMiD) aprobados por
la FDA (Administración de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos) para el uso tipos de
cáncer hematológicos.

Las proteínas de la familia VAV, que incluyen VAV1, VAV2 y VAV3, son factores de
30 intercambio de nucleótidos de guanina (GEF, por sus siglas en inglés) para las GTPasas de la
familia Rho. VAV1 es una proteína de 95 kDa que es un regulador positivo de la señalización de
los receptores de células T y de células B. La expresión de VAV1 normalmente está altamente
restringida a las células hematopoyéticas. VAV1 se fosforila rápidamente en tirosina en respuesta
a una diversidad de estímulos, que incluyen la estimulación del receptor de células T (TCR), el
35 receptor de células B (BCR) y diversos receptores de citoquinas. VAV1 regula múltiples funciones

celulares y vías de señalización en células derivadas de la hematopoyesis (p. ej., células T y B, células citolíticas naturales y osteoclastos) a través de la activación de ciertas GTPasas. Las funciones mediadas por VAV1 incluyen la transcripción génica, el desarrollo y la activación de células inmunitarias (p. ej., células T y B). VAV1 es un regulador positivo de la señalización (de TCR), que incluye la secreción del factor nuclear de células T activadas (NFAT), interferón gamma (IFN γ) y citoquina interleuquina-2 (IL-2).

Los ratones de bloqueo por inserción (*knock-in*) que tienen un VAV1 mutado con actividad de GEF alterada, pero con función independiente de GEF intacta, muestran una menor proliferación y activación de células T en respuesta a la estimulación alogénica, así como una menor expansión de células T en un modelo sistémico de rechazo de injerto contra huésped (Haubert et al., 2012, *Transplantation Immunology* 26: 212, 2012). Los ratones deficientes en VAV1 son resistentes a la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) inducida por MOG(5-55), un modelo de uso común de esclerosis múltiple (Korn et al., 2003, *Journal of Neuroimmunology* 139: 17). Finalmente, los cribados de activación de CRISPR (CRISPRa) e interferencia (CRISPRi) de todo el genoma en células T humanas primarias identificaron VAV1 como un importante regulador positivo de la función de las células T (Schmidt et al. 2022 *Science* 375: 6580).

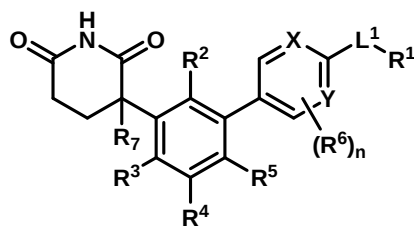
BREVE DESCRIPCIÓN.

Esta divulgación presenta entidades químicas (p. ej., un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que degradan la proteína de protooncogén VAV 1 (VAV1). Estas entidades químicas son útiles, p. ej., para el tratamiento de un sujeto (p. ej., un sujeto humano) que tiene un trastorno o una enfermedad que puede tratarse mediante la reducción del nivel de VAV1, de modo de reducir así la actividad de VAV en las células. Al reducir el nivel de VAV1, las entidades químicas pueden reducir la señalización en ciertas vías de activación de células inmunitarias. Por ejemplo, las entidades químicas pueden usarse para reducir la inflamación o la actividad autoinmunitaria. Pueden ser útiles para tratar, por ejemplo, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la miastenia grave, la leucemia linfocítica crónica, la colitis ulcerosa, la psoriasis, el lupus cutáneo, la espondiloartritis axial y la enfermedad de rechazo de injerto contra huésped. Esta divulgación también presenta composiciones que contienen las entidades químicas, así como métodos para su uso y elaboración.

VAV1 es una proteína de transducción de señales dominante en el sistema inmunitario adaptativo. Es un regulador positivo de la señalización de los receptores inmunitarios tanto en células T como en células B. Por lo tanto, la reducción de VAV1 puede reducir la activación de células inmunitarias, la proliferación de células inmunitarias, así como la producción de diversas

citoquinas. Por lo menos por estas razones, la degradación de VAV1 puede ser terapéuticamente beneficiosa en diversas afecciones.

En un aspecto, esta divulgación presenta compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



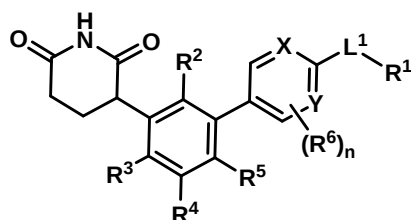
5

Fórmula (I)

en la cual X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, y n pueden ser como se definen en otra parte de este documento.

En un aspecto, esta divulgación presenta compuestos de Fórmula (II) o sus sales farmacéuticamente aceptables,

10

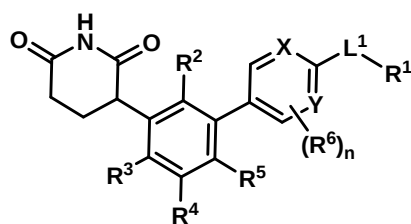


Fórmula (II)

en la cual X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, y n pueden ser como se definen en otra parte de este documento.

En un aspecto, esta divulgación presenta compuestos de Fórmula (III) o sus sales farmacéuticamente aceptables,

15

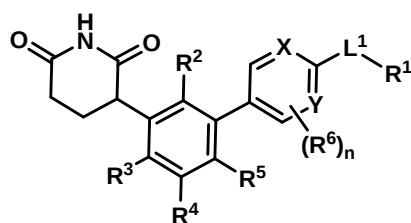


Fórmula (III)

en la cual X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, y n pueden ser como se definen en otra parte de este documento.

20

En un aspecto, esta divulgación presenta compuestos de Fórmula (IV) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



Fórmula (IV)

en la cual X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L¹, y n pueden ser como se definen en otra parte de este documento.

5

Definiciones.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del sólido criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores, sin presentar indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica o efectos similares y que presentan una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66: 1–19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente divulgación incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico y el ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido succínico o el ácido malónico, o mediante otros métodos habituales en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(C₁₋₄alquilo)₄. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponda, aquellas de cationes no

30

tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formadas usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Tal como se usa en el presente documento, "VAV1" se refiere al VAV1 natural, también conocido como Vav o p95vav (p. ej., VAV1 de mamífero, preferentemente humano [*Homo sapiens*]) y abarca variantes naturales, tales como variantes alélicas y variantes de empalme, que conservan la actividad funcional de VAV1.

Un "sujeto" para el que se contempla la administración incluye, entre otros, seres humanos (es decir, hombres o mujeres de cualquier grupo etario, p. ej., sujetos pediátricos [p. ej., lactantes, niños, adolescentes] o sujetos adultos [p. ej., adultos jóvenes, adultos de mediana edad o adultos mayores]) y/o animales no humanos, p. ej., mamíferos tales como primates (p. ej., macacos, macacos de la India), vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En ciertas formas de realización, el sujeto es un ser humano. En ciertas formas de realización, el sujeto es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente en el presente documento.

Enfermedad, trastorno y afección se utilizan indistintamente en el presente documento.

Tal como se usan en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar" y "tratamiento" contemplan una acción que se lleva a cabo mientras un sujeto padece la enfermedad, el trastorno o la afección especificado, la cual reduce la gravedad de la enfermedad, el trastorno o afección, o retrasa o enlentece la progresión de la enfermedad, afección o el trastorno ("tratamiento terapéutico").

En general, la "cantidad eficaz/efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para obtener la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos en la técnica, la cantidad eficaz de un compuesto de la presente divulgación puede variar en función de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad por tratar, la vía de administración y la edad, la salud y el estado del sujeto.

Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad, trastorno o afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, el trastorno o la afección. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, que reduce o evita los síntomas o las causas de la enfermedad o afección, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Los compuestos descriptos en el presente documento también incluyen compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los aquí descriptos, excepto que uno o más átomos se reemplazan con un átomo con una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos descriptos en este documento se incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la presente divulgación puede tener uno o más átomos de H sustituidos con deuterio.

El término "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo acíclico saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{1-10} indica que el grupo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (inclusive). Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Ejemplos no limitativos incluyen metilo, etilo, *iso*-propilo, *ter*-butilo y *n*-hexilo. El término "saturado", en este contexto, significa solo enlaces simples presentes entre los átomos de carbono constituyentes y otras valencias disponibles ocupadas por hidrógeno y/u otros sustituyentes, tal como se define en este documento.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados con un halo seleccionado independientemente.

El término "alcoxi" se refiere a un radical $-\text{O}-$ alquilo (p. ej., $-\text{OCH}_3$).

El término "alquilenio" se refiere a un alquilo divalente (p. ej., $-\text{CH}_2-$).

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo acíclica que puede ser lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces de carbono-carbono. El resto alquenilo contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{2-6} indica que el grupo puede tener de 2 a 6 átomos de carbono (inclusive). Los grupos alquenilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo acíclica, que puede ser lineal o ramificada, que tiene uno o más triples enlaces de carbono-carbono. El resto alquinilo contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{2-6} indica que el grupo puede tener de 2 a 6 átomos de carbono (inclusive). Los grupos alquinilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "arilo" se refiere a un grupo mono-, bi-, tri- o policíclico de 6-20 carbonos donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático (p. ej., sistema de anillo aromático de 6 carbonos monocíclico, de 10 carbonos bicíclico o de 14 carbonos tricíclico); y donde 0, 1, 2, 3, o

4 átomos de cada anillo puede estar sustituido con un sustituyente. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, dihidro-1H-indenilo y similares.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a grupos hidrocarburo saturados cíclicos que tienen, p. ej., 3 a 20 carbonos de anillo, preferentemente 3 a 16 carbonos de anillo, y más preferentemente 3 a 12 carbonos de anillo, o 3-10 carbonos de anillo o 3-6 carbonos de anillo, donde el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Cicloalquilo puede incluir múltiples anillos fusionados y/o puenteados. Ejemplos no limitativos de cicloalquilo fusionado/puentado incluyen: biciclo[1.1.0]butanilo, biciclo[2.1.0]pentanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[4.2.0]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, y similares. Cicloalquilo además incluye anillos espirocíclicos (p. ej., biciclo espirocíclico donde dos anillos están conectados a través de solo un átomo). Ejemplos no limitativos de cicloalquilos espirocíclicos incluyen espiro[2.2]pentanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo, espiro[3.5]nonanilo, espiro[3.5]nonanilo, espiro[4.4]nonanilo, espiro[2.6]nonanilo, espiro[4.5]decanilo, espiro[3.6]decanilo, espiro[5.5]undecanilo, y similares. El término "saturado" como se usa en este contexto significa solo enlaces simples presentes entre átomos de carbono constituyentes.

El término "cicloalquenilo" como se usa en el presente documento se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos parcialmente insaturados que tienen 3 a 20 carbonos en el anillo, preferentemente de 3 a 16 carbonos en el anillo, y más preferentemente de 3 a 12 carbonos en el anillo, de 3 a 10 carbonos en el anillo o de 3 a 6 carbonos en el anillo, donde el grupo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Como grupos hidrocarburo cíclicos parcialmente insaturados, los grupos cicloalquenilo pueden tener cualquier grado de insaturación, siempre que el anillo contenga uno o más dobles enlaces, ninguno de los anillos del sistema sea aromático, y el grupo cicloalquenilo no esté completamente saturado. El cicloalquenilo puede incluir múltiples anillos fusionados, y/o puenteados y/o espirocíclicos.

El término "heteroarilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico, tricíclico o policíclico que tiene 5 a 20 átomos en el anillo, alternativamente, 5, 6, 9, 10 o 14 átomos en el anillo; y que tiene 6, 10 o 14 electrones pi compartidos en una disposición cíclica; donde por lo menos un anillo del sistema es aromático, y por lo menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S (pero no necesariamente es un anillo que

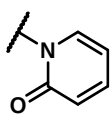
contenga un heteroátomo, p. ej., tetrahydroisoquinolino). Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, cinnolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, tetrazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxinilo, benzo[*d*][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahydroquinolinilo, 2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]oxatiinilo, isoindolinilo, y otros. En algunas formas de realización, el heteroarilo se selecciona de tienilo, piridinilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindolinilo, piranilo, pirazinilo, y pirimidinilo.

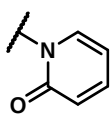
El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo saturado mono-, bi-, tri-, o policíclico con 3-16 átomos de anillo (p. ej., sistema de anillo monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros) que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico o policíclico, donde dichos heteroátomos se seleccionan de O, N, o S (p. ej., átomos de carbono y 1-3, 1-6, o 1-9 heteroátomos de N, O, o S si es monocíclico, bicíclico, o tricíclico, respectivamente), donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, y similares. Heterociclilo puede incluir múltiples anillos fusionados y puenteados. Ejemplos no limitativos de heterociclilo fusionados/puenteados incluyen: 2-azabicyclo[1.1.0]butanilo, 2-azabicyclo[2.1.0]pentanilo, 2-azabicyclo[1.1.1]pentanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 5-azabicyclo[2.1.1]hexanilo, 3-azabicyclo[3.2.0]heptanilo, octahidrociclopenta[*c*]pirrolilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 7-azabicyclo[4.2.0]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 2-oxabicyclo[1.1.0]butanilo, 2-oxabicyclo[2.1.0]pentanilo, 2-oxabicyclo[1.1.1]pentanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo, 5-oxabicyclo[2.1.1]hexanilo, 3-oxabicyclo[3.2.0]heptanilo, 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 6-oxabicyclo[3.1.1]heptanilo, 7-oxabicyclo[4.2.0]octanilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octanilo, 3-oxabicyclo[3.2.1]octanilo, y similares. Heterociclilo además incluye anillos espirocíclico (p. ej., bicyclo espirocíclico donde dos anillos están conectados solo a través de un átomo). Ejemplos no limitativos de heterociclos espirocíclicos incluyen 2-azaspiro[2.2]pentanilo, 4-azaspiro[2.5]octanilo, 1-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-azaspiro[3.5]nonanilo, 7-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-azaspiro[4.4]nonanilo, 6-azaspiro[2.6]nonanilo, 1,7-diazaspiro[4.5]decanilo, 7-

azaspiro[4.5]decanilo 2,5-diazaspiro[3.6]decanilo, 3-azaspiro[5.5]undecanilo, 2-
 oxaspiro[2.2]pentanilo, 4-oxaspiro[2.5]octanilo, 1-oxaspiro[3.5]nonanilo, 2-
 oxaspiro[3.5]nonanilo, 7-oxaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxaspiro[4.4]nonanilo, 6-
 oxaspiro[2.6]nonano, 1,7-dioxaspiro[4.5]decanilo, 2,5-dioxaspiro[3.6]decanilo, 1-

5 oxaspiro[5.5]undecanilo, 3-oxaspiro[5.5]undecanilo, 3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecanilo y
 similares. El término "saturado" como se usa en este contexto significa que solo están presentes
 enlaces simples entre átomos de anillo constituyentes y otras valencias disponibles ocupadas por
 hidrógeno y/u otros sustituyentes como se define en el presente documento.

El término "heterocicloalquenilo" como se usa en el presente documento significa un
 10 sistema de anillo cíclico parcialmente insaturado con 3-16 átomos en el anillo (p. ej., sistema de
 anillo monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros)
 que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9
 heteroátomos si es tricíclico o policíclico, donde dichos heteroátomos son seleccionados de O, N
 o S (p. ej., átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O S si es monocíclico, bicíclico
 15 o tricíclico, respectivamente), donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos con
 un sustituyente. Ejemplos de grupos heterocicloalquenilo incluyen, sin limitación,
 tetrahidropiridilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo, dihidrofuranilo y
 dihidrotiofenilo. Como grupos cíclicos parcialmente insaturados, los grupos heterocicloalquenilo
 pueden presentar cualquier grado de insaturación, siempre que existan uno o más dobles enlaces
 20 en el anillo, ninguno de los anillos del sistema sea aromático, y el grupo heterocicloalquenilo no
 esté completamente saturado. El heterocicloalquenilo puede incluir múltiples anillos fusionados,
 y/o puenteados y/o espirocíclicos.



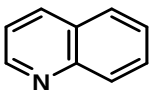
Ciertos grupos, tales como , pueden ser considerados o bien: (i) un
 heterocicloalquenilo que está sustituido con un grupo oxo; o (ii) un grupo heteroarilo.

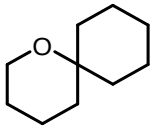
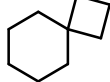
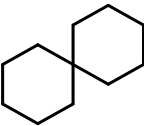
25 Como se usa en el presente documento, cuando un anillo se describe como "aromático",
 significa que dicho anillo tiene un sistema de electrones π continuo y deslocalizado. Típicamente,
 el número de electrones π fuera del plano corresponde a la regla de Hückel ($4n+2$). Ejemplos de
 tales anillos incluyen: benceno, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, pirrol, pirazol,
 oxazol, tioazol, isoxazol, isotiazol y similares.

30 Como se usa en el presente documento, cuando un anillo se describe como "parcialmente
 insaturado", significa que dicho anillo tiene uno o más grados adicionales de insaturación (además
 del grado de insaturación atribuido al propio anillo; por ejemplo, uno o más enlaces dobles o triples
 entre los átomos constituyentes del anillo), siempre que el anillo no sea aromático. Ejemplos de

tales anillos incluyen: ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirrol, dihidrofurano, dihidrotiofeno y similares.

A fin de evitar cualquier duda, y a menos que se especifique lo contrario, para anillos y grupos cíclicos (p. ej., arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquilo y similares descriptos en este documento) que contienen un número suficiente de átomos en el anillo para formar sistemas de anillos bicíclicos o de orden superior (p. ej., sistemas de anillos tricíclicos y policíclicos), se entiende que dichos anillos y grupos cíclicos abarcan aquellos que tienen anillos fusionados, incluidos aquellos en los que los puntos de fusión se encuentran (i) en átomos adyacentes de anillo (p. ej., sistemas de anillos [x.x.0], en los que 0

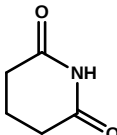
representa un puente de átomo cero) (p. ej., )); (ii) un solo átomo de anillo (sistemas

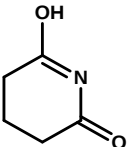
de anillos espiro-fusionados) (p. ej., , , o , o (iii) una disposición contigua de átomos de anillo (sistemas de anillos puenteados que tienen todas las longitudes de

puente > 0) (p. ej., , , o ).

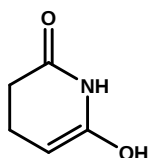
Además, los átomos que componen los compuestos de las presentes formas de realización incluyen todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, como se usan en este documento, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

Además, los compuestos divulgados, genérica o específicamente, en este documento incluyen todas las formas tautoméricas, o "tautómeros", de dichos compuestos. A modo de ejemplo

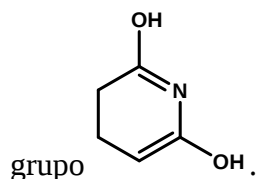
no limitativo, una divulgación de un compuesto con el grupo  es también una divulgación

de un compuesto con el grupo . A modo de otro ejemplo no limitativo, una divulgación

de un compuesto con el grupo



es también una divulgación de un compuesto con el

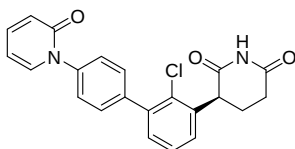


grupo

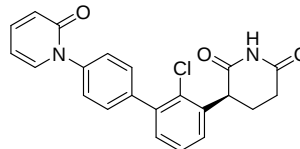
Los compuestos descritos aquí, o bien de forma genérica o específica, incluyen todas las formas estereoisómeras, que incluyen todas las formas diastereoméricas y enantioméricas, a menos que se establezca específicamente o que el contexto indique lo contrario. Los compuestos con centros quirales pueden presentarse como racematos, enantiómeros individuales (p. ej., como el enantiómero (R) o el enantiómero (S)) o diastereómeros, y mezclas de los mismos. Todas estas formas estereoisómeras se incluyen dentro de las formas de realización descritas aquí, que incluyen sus mezclas.

Además, los compuestos de una forma enantiomérica pueden epimerizar en la otra forma enantiomérica. Por lo tanto, a menos que se establezca específicamente o que el contexto indique lo contrario, la descripción de un enantiómero abarca el enantiómero aislado y una mezcla, tal como una mezcla racémica, de los enantiómeros (R) y (S) si los enantiómeros epimerizan. Por

ejemplo, una divulgación de

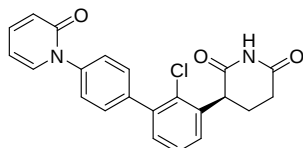


abarca tanto

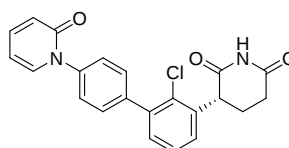


aislado

como una mezcla de



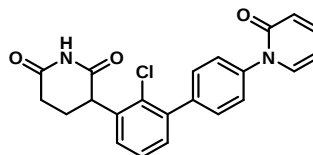
y



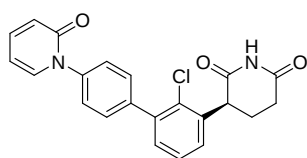
, que incluye una mezcla

racémica de los dos enantiómeros. De manera similar, un compuesto que comprende un centro quiral divulgado en este documento, sin su forma enantiomérica indicada, abarca el enantiómero aislado y una mezcla, tal como una mezcla racémica, de los enantiómeros (R) y (S) si los

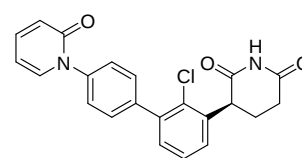
enantiómeros epimerizan. Por ejemplo,



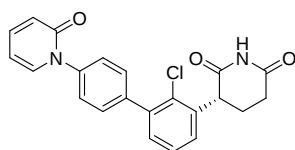
abarca tanto



aislado como una mezcla de



y



, que incluye una mezcla racémica de los dos enantiómeros.

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "opcionalmente sustituido", cuando se usa junto con un resto estructural (p. ej., alquilo), abarca tanto el resto estructural no sustituido (es decir, ninguno de los átomos de hidrógeno sustituibles se reemplaza con uno o más sustituyentes no hidrógeno) como los restos estructurales sustituidos con el rango indicado de sustituyentes no hidrógeno. Por ejemplo, "C₁–C₄ alquilo opcionalmente sustituido con 1–4 R^a" abarca tanto el C₁–C₄ alquilo no sustituido como el C₁–C₄ alquilo sustituido con 1–4 R^a.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aceptor de enlaces de hidrógeno" pretende incluir cualquier grupo funcional que contenga un heteroátomo, generalmente oxígeno o nitrógeno, que tiene uno o más pares solitarios adecuados para la formación de enlaces de hidrógeno con un átomo de hidrógeno polarizado. Para una discusión más detallada de los aceptores de enlaces de hidrógeno y una lista de los aceptores de enlaces de hidrógeno aceptados, ver Laurence et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 4073–4086, y Kenny et al., J. Med Chem. 2016, 59, 4278–4288, ambos incorporados por referencia en su totalidad.

Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo" abarca una inmunoglobulina, ya sea natural o producida parcial o totalmente de forma sintética, y sus fragmentos. El término también abarca cualquier proteína que tiene un dominio de unión homólogo a un dominio de unión de inmunoglobulina. "Anticuerpo" incluye además un polipéptido que comprende una región de marco de un gen de inmunoglobulina o sus fragmentos que se une y reconoce específicamente a un antígeno. El uso del término anticuerpo pretende incluir anticuerpos completos, policlonales, monoclonales y recombinantes, sus fragmentos, e incluye además anticuerpos monocatenarios, anticuerpos humanizados, anticuerpos murinos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos monoclonales de ratón–humano, de ratón–primate, de primate–humano, anticuerpos antiidiotipo, fragmentos de anticuerpos, tales como, por ejemplo, fragmentos scFv, (scFv)₂, Fab, Fab' y F(ab')₂, F(ab)₂, Fv, dAb y Fd, diacuerpos y polipéptidos relacionados con anticuerpos. El término anticuerpo incluye anticuerpos biespecíficos y anticuerpos multiespecíficos, siempre que presenten la actividad o función biológica deseada.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "fragmento de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo intacto, generalmente su región de unión al antígeno o región

variable. Ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab').sub.2 y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; fragmentos producidos por una genoteca de expresión Fab, anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id), CDR (región determinante de la complementariedad, por sus siglas en inglés) y fragmentos de unión a epítomos de cualquiera de los anteriores que se unen
5 inmunoespecíficamente a antígenos de células cancerosas, antígenos virales o antígenos microbianos, moléculas de anticuerpos monocatenarios; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

Como se usa en el presente documento, el término "conjugado de anticuerpo-fármaco" se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo unido, por ejemplo, covalentemente, a un
10 compuesto de la divulgación.

Los detalles de una o más formas de realización de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción a continuación. Otras características y ventajas de la invención se desprenderán de la descripción, los dibujos y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra una representación esquemática de ciertos aspectos de la relación de VAV1 con ciertas proteínas implicadas en la activación del receptor de células T. VAV1 es un regulador positivo de la señalización del receptor de células T, que incluye la producción de interferón gamma y la secreción de IL-2.

La Figura 2A muestra una disminución dependiente de la dosis, de los niveles de VAV1 en células T humanas primarias luego de un tratamiento de 24 h con un compuesto presentado en la Tabla 1 ("MGD de VAV1 seleccionado") en relación con el control de DMSO, según la evaluación mediante citometría de flujo (el eje y representa los niveles normalizados de VAV1 respecto del control de DMSO; el eje x representa las dosis del MGD de VAV1 seleccionado).

La Figura 2B muestra que VAV1 es degradada de forma significativa y selectiva por el MGD de VAV1 seleccionado en células Jurkat luego de un tratamiento de 24 h, según la evaluación mediante proteómica cuantitativa con TMT (el eje y representa el valor p de confianza $[-\log_{10}]$; el eje x representa el cambio en veces de la proteína $[\log_2]$ en relación con las muestras de control con DMSO).

Las Figuras 3A-3C muestran que la degradación de VAV1 produce la inhibición de diversas características de la actividad mediada por TCR luego de la estimulación de TCR de células T humanas primarias. Las células se trataron con el MGD de VAV1 seleccionado durante 24 h, seguido de estimulación de TCR (anticuerpos anti-CD3/anti-CD28). Se evaluaron la expresión superficial de CD69 (24 h), la secreción de IL-2 (48 h) y la proliferación (96 h) en
35 diversos puntos de tiempo luego de la estimulación de TCR (el eje y representa el porcentaje de

activación de CD69, secreción de IL-2 o proliferación en relación con el control de DMSO estimulado en TCR; el eje x representa las dosis del MGD de VAV1 seleccionado).

La Figura 4 muestra la concentración plasmática del MGD de VAV1 seleccionado a lo largo del tiempo y la disminución asociada de los niveles normalizados de proteína VAV1 a β -actina en relación con el pretratamiento luego de una dosis oral única del MGD de VAV1 seleccionado en 10 mg/kg (el eje y representa las horas luego de una dosis oral única del MGD de VAV1 seleccionado [hora]; el eje y izquierdo representa la concentración plasmática del MGD de VAV1 seleccionado en ng/mL (rombos rellenos); el eje y derecho representa el porcentaje [%] de los niveles de proteína VAV1 normalizados a los niveles de proteína β -actina y en relación con los de predosis en las células sanguíneas (triángulos rellenos)

La Figura 5 muestra que la administración oral del MGD de VAV1 seleccionado en un modelo de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) inducida por MOG₃₅₋₅₅ inhibió la progresión de la enfermedad. Los ratones fueron inmunizados por inyección subcutánea el día 0 con una mezcla emulsionada que consistía en el péptido sintético derivado de la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG₃₅₋₅₅) y *M. tuberculosis* mezclado con coadyuvante incompleto de Freund. Además, los ratones fueron inyectados intraperitonealmente con toxina Pertussis a las 0 y 48 horas. Los ratones fueron monitoreados para establecer el desarrollo de síntomas y calificados para los signos clínicos de la enfermedad de EAE (0 = sin signos de enfermedad; 1 = cola flácida o debilidad de las extremidades traseras; 2 = cola flácida y debilidad de las extremidades traseras; 3 = parálisis parcial de las extremidades traseras; 4 = parálisis completa de las extremidades traseras; 5 = moribundo); la dosis una vez por día (QD) comenzó el día 12 y terminó el día 18. Dexametasona dosificada QD por vía oral del día 12 al día 18 se utilizó como tratamiento comparativo. La administración de 10 mg/kg del MGD de VAV1 seleccionado previno la progresión de la enfermedad de EAE, como se observó en ratones tratados con dexametasona a 1 mg/kg (el eje x representa los días después del inicio de la inmunización [días]; el eje y representa la puntuación clínica de EAE, [media $\pm$ EEM]; círculo vacío: vehículo, PO, QD; triángulos rellenos invertidos: 10 mg/kg de MGD de VAV1, PO, QD; cuadrado relleno: Dexametasona 1 mg/kg, PO, QD).

La Figura 6A muestra que la administración oral de MGD de VAV1 en un modelo de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) inducida por MOG₃₅₋₅₅ condujo a la inhibición de la progresión de la enfermedad de manera dependiente de la dosis. Los ratones fueron inmunizados por inyección subcutánea el día -12 con una mezcla emulsionada que consistía en el péptido sintético derivado de la glucoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG₃₅₋₅₅) y *M. tuberculosis* mezclado con coadyuvante incompleto de Freund. Además, los ratones fueron inyectados intraperitonealmente con toxina Pertussis los días -12 y -10. Los ratones fueron

monitoreados para establecer el desarrollo de síntomas y calificados para los signos clínicos de la enfermedad de EAE (0 = sin signos de enfermedad; 1 = cola flácida o debilidad de las extremidades traseras; 2 = cola flácida y debilidad de las extremidades traseras; 3 = parálisis parcial de las extremidades traseras; 4 = parálisis completa de las extremidades traseras; 5 = moribundo) cada 3 días hasta el día 0. La dosificación comenzó el día 0 y terminó el día 13 con vehículo (PO, QD); dexametasona (1 mg/kg, PO QD) y MGD de VAV1 (1, 0,1, 0,01 mg/kg, PO, QD). La administración de 1 mg/kg de MGD de VAV1 previno la progresión de la enfermedad de EAE, como se observó en ratones tratados con dexametasona a 1 mg/kg (el eje x representa los días luego del inicio de la inmunización [días]; el eje y representa la puntuación clínica de EAE, [media $\pm$ SEM]; círculo cerrado: vehículo; triángulo continuo hacia arriba: 1 mg/kg de MGD de VAV1; triángulo cerrado hacia abajo: 0,1 mg/kg de MGD de VAV1; triángulo abierto: 0,01 mg/kg de MGD de VAV1; círculo abierto: dexametasona 1 mg/kg).

La Figura 6B muestra que la administración oral de MGD de VAV1 degradó la VAV1 en la médula espinal de forma dependiente de la dosis, junto con la reducción de las puntuaciones clínicas. El día 6, se sacrificaron 4 ratones por grupo, se extirparon y homogeneizaron las médulas espinales, y se utilizó transferencia Western para evaluar los niveles de VAV1 normalizados a β -actina, y se muestran en relación con los ratones tratados con vehículo. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional con comparaciones múltiples de Dunnett. ns = no significativo, ***p < 0,001, ****p < 0,0001.

La Figura 7 muestra que la administración oral de MGD de VAV1 en un modelo de colitis inducida por transferencia de células T indujo la inhibición de la progresión de la enfermedad. Se inyectó intraperitonealmente a ratones CD17-SCID $0,5 \times 10^6$ células T CD4⁺ activadas no patógenas CD45RB^{bajo} (grupo de control sin enfermedad) o CD45RB^{alto} patógenas vírgenes (grupos de tratamiento). Desde el día de la transferencia de células (día 0), se monitorizó diariamente el índice de actividad de la enfermedad (DAI, por sus siglas en inglés) de los ratones, que comprende la pérdida de peso y la evaluación de la consistencia de las heces. El día 0, dos horas después de la transferencia de células, los ratones fueron tratados por vía oral (PO) diariamente (QD) con vehículo o MGD de VAV1, 1 mg/kg, durante 42 días. La administración de 1 mg/kg de MGD de VAV1 previno la progresión de colitis (el eje x representa los días posteriores a la inducción de la enfermedad y el inicio del tratamiento [días]; el eje y representa la puntuación DAI [media $\pm$ SEM]; círculos abiertos, control no patógeno; círculos negros cerrados, vehículo; triángulos cerrados, VAV1 MGD 1 mg/kg).

La FIG. 8A muestra que la administración oral de MGD de VAV1 en un modelo de artritis inducida por colágeno condujo a la inhibición de la progresión de la enfermedad. Para inducir la artritis inducida por colágeno (CIA, por sus siglas en inglés), quince ratones DBA/1 fueron

inyectados por vía intravenosa con una mezcla emulsionada que consistía en 100 µg de colágeno II de pollo emulsionado en coadyuvante incompleto de Freund y, 18 días después, fueron inyectados por vía subcutánea con colágeno II de pollo emulsionado en coadyuvante completo de Freund. Esta inmunización induce la activación y expansión de células T y B específicas de colágeno que migran a las articulaciones de las patas. Una vez en las articulaciones de las patas, las células T activadas inducen la destrucción del tejido articular y óseo, lo que provoca enrojecimiento e hinchazón de las falanges, y las células B producen anticuerpos contra el colágeno II. Después de la segunda inmunización, los ratones fueron monitoreados diariamente para detectar signos clínicos de la enfermedad de la siguiente manera: 0 = eritema y enrojecimiento; 1 = eritema o enrojecimiento leve cerca de la oreja, el tarso, el tobillo, el metatarsiano o un dedo del pie con eritema y enrojecimiento; 2 = tobillos y metatarsianos ligeramente eritematosos e hinchados, con dos o más dedos con eritema y enrojecimiento; 3 = eritema moderado e hinchazón del tobillo, las muñecas y los metatarsianos; 4 = tobillos, muñecas, metatarsianos y dedos del pie con enrojecimiento e hinchazón intensos. Al inicio de la enfermedad, los ratones se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento: vehículo (PO, QD), anti-TNF (10 mg/kg, IP, Q3D) o MGD de VAV1 (1 mg/kg, PO, QD) y recibieron tratamiento durante 21 días. La administración de 1 mg/kg de MGD de VAV1 previno la progresión de la artritis (el eje x representa los días tras el inicio de la enfermedad y el inicio del tratamiento [días]; el eje y representa la puntuación clínica [media ± SEM]; círculos, vehículo; triángulos, MGD de VAV1, 1 mg/kg).

La Figura 8B muestra que la administración oral de MGD de VAV1 en un modelo de artritis inducida por colágeno condujo a una disminución de la producción de anticuerpos IgG1 anticolágeno II. Al final del estudio, se recogió suero y se midió la cantidad de anticuerpos IgG1 anticolágeno II mediante ELISA (ensayo inmunsorbente ligado a enzimas, por sus siglas en inglés). El análisis estadístico se realizó mediante una prueba de la t bilateral no pareada. *p < 0,05.

La Figura 9 muestra VAV1 como un mediador clave corriente descendente del receptor de células B (BCR). Las características distintivas de la participación de la vía del BCR incluyen la activación de superficie de CD69 y la secreción de IL-6 e IgG.

Las Figuras 10A–10C muestran que la degradación de VAV1 mediada por MGD reduce la expresión de CD69 mediada por BCR y la secreción de IL-6 e IgG de células B humanas primarias. Las células B humanas primarias purificadas se trataron con MGD de VAV1 durante 24 horas, seguido de estimulación con anti-IgM e IL-4 humana recombinante durante 24 horas (para la expresión de CD69 y la secreción de IL-6) o con anti-IgM, BAFF, IL-21 y sCD40L durante 5 días (para la secreción de IgG). La Figura 10A muestra la expresión de CD69, que se

evaluó posteriormente en células B CD19+ mediante citometría de flujo. La expresión de CD69 se muestra como un cambio porcentual (%) en relación con los controles de DMSO estimulados. El eje y muestra el porcentaje relativo de células B CD19+ que expresan CD69, y el eje x muestra la concentración de MGD de VAV1. La Figura 10B muestra la secreción de IL-6, que se evaluó en el sobrenadante mediante AlphaLisa. La secreción de IL-6 se muestra como un cambio porcentual (%) con respecto a los controles de DMSO estimulados. El eje y muestra el porcentaje relativo del nivel de IL-6, y el eje x muestra la concentración de MGD de VAV1. La Figura 10C muestra la secreción de IgG evaluada en el sobrenadante mediante AlphaLisa. La secreción de IgG se muestra como un cambio porcentual (%) con respecto a los controles de DMSO estimulados. El eje y muestra el porcentaje relativo del nivel de IgG, y el eje x muestra la concentración de MGD de VAV1.

La Figura 11 muestra que el tratamiento con MGD de VAV1 de líneas celulares de linfoma de células B seleccionadas disminuye el crecimiento al aumentar la concentración. Las células REC-1, OCI-LY10 y SLVL se trataron durante 5 días con las concentraciones indicadas de MGD de VAV1. A los 5 días de tratamiento, se midió el crecimiento celular mediante la luminiscencia de la valoración celular y se normalizó a T₀ y DMSO.

La Figura 12 muestra que el tratamiento con MGD de VAV1 de REC-1 CDX implantado subcutáneamente disminuye el crecimiento *in vivo*. Se inocularon ratones SCID CB17 (10 por grupo) por vía subcutánea en el flanco derecho con 5 x 10⁶ células REC-1. Una vez que el volumen tumoral promedio de todos los ratones alcanzó los 100–150 mm³, se trató a los ratones con vehículo o con 10 mg/kg de MGD de VAV1 PO QD. A los días indicados luego del inicio del tratamiento, se midió el volumen tumoral. Los ratones se sacrificaron cuando el volumen tumoral alcanzó los 2000 mm³.

La Figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la forma cristalina A del compuesto 185.

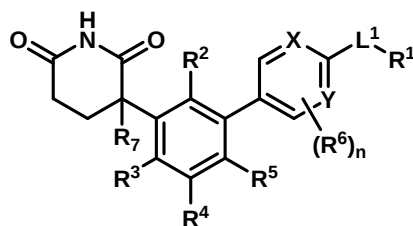
DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta divulgación presenta entidades químicas (p. ej., un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que degradan y/o inhiben la proteína del protooncogén VAV 1 (VAV1). Dichas entidades químicas son útiles, p. ej., para el tratamiento de un sujeto (p. ej., un sujeto humano) con un trastorno o enfermedad asociado con polimorfismos de VAV1 o linfocitos desregulados (p. ej., células T). Esta divulgación también presenta composiciones que contienen dichas entidades, así como métodos para su uso y fabricación.

Compuestos.

Compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III) y (IV).

Esta divulgación presenta compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



Fórmula (I)

donde:

L^1 es:

- un enlace;
- $^*O(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, $^*S(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, $^*C_1-C_4 \text{ alquileo}-$, o $^*NR'(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, $-(C_1-C_4 \text{ alquileo})-C(=O)-^*$, $^*-(C_1-C_4 \text{ alquileo})-C(=O)-$, donde el alquileo está opcionalmente sustituido con 1-2 R^a , y donde * indica el punto de unión de L^1 al anillo que comprende X e Y;

- $-(C=O)-$; o

- tomado junto con Y para formar un anillo adicional fusionado con el anillo que contiene X e Y, donde el sistema de anillo fusionado incluye 9 o 10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo en el anillo adicional son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d) y O, donde el anillo adicional está sustituido con R_1 y está en forma opcional además sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c ;

y cada uno de X e Y es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en N y CH;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, R^b , $-OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^b$, $-N(R')R^b$, CN, halo, y $-NR'C(O)R''$;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , OMe, F, Cl y Br;

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y R^c ;

cada uno de R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: deuterio, halo; ciano; C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1-6 grupos

seleccionados de manera independiente $\mathbf{R}^a$; C_{3-6} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente $\mathbf{R}^a$; C_{2-6} alquenilo; C_{2-6} alquinilo; C_{1-4} alcoxi; $-S(O)_{0-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ alquilo); $-C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)OH$; $-N(R')C(=O)(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)NR'R''$, $\mathbf{R}^g$, y $-(CH_2)_{1-2}$

5 $\mathbf{R}^g$;

n se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , OMe , F , Cl y Br ;

cada ocurrencia de $\mathbf{R}^a$ es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

10 $-OH$; $-halo$; $-NR^eR^f$; C_{1-4} alcoxi; C_{1-4} haloalcoxi; $-C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)OH$; $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ alquilo); y ciano;

cada ocurrencia de $\mathbf{R}^b$ es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

15 • C_{3-10} cicloalquilo o C_{3-10} cicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y $\mathbf{R}^c$;

20 • heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N , $N(H)$, $N(\mathbf{R}^d)$, O , y $S(O)_{0-2}$, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y $\mathbf{R}^c$;

25 • heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N , $N(H)$, $N(\mathbf{R}^d)$, O , y $S(O)_{0-2}$, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo y $\mathbf{R}^c$; y

• C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente $\mathbf{R}^c$;

cada ocurrencia de $\mathbf{R}^c$ es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

30 deuterio; halo; ciano; C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente $\mathbf{R}^a$; C_{3-6} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente $\mathbf{R}^a$; C_{2-6} alquenilo; C_{2-6} alquinilo; C_{1-4} alcoxi; $-S(O)_{0-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ alquilo); $-C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)OH$; $-N(R')C(=O)(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)NR'R''$, $\mathbf{R}^g$, y $-(CH_2)_{1-2}$ $\mathbf{R}^g$;

cada ocurrencia de $\mathbf{R}^d$ es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con de 1–3 grupos seleccionados de manera independiente $\mathbf{R}^a$; $-\text{C}(\text{O})(C_{1-4} \text{ alquilo})$; $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_{1-4} \text{ alquilo})$; $-\text{CONR}'\mathbf{R}''$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\mathbf{NR}'\mathbf{R}''$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(C_{1-4} \text{ alquilo})$; $-\text{OH}$; y C_{1-4} alcoxi;

5 cada ocurrencia de $\mathbf{R}^e$ y $\mathbf{R}^f$ es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: H; deuterio; C_{1-6} alquilo; $-\text{C}(\text{O})(C_{1-4} \text{ alquilo})$; $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_{1-4} \text{ alquilo})$; $-\text{CONR}'\mathbf{R}''$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\mathbf{NR}'\mathbf{R}''$; $-\text{S}(\text{O})_{1-2}(C_{1-4} \text{ alquilo})$; $-\text{OH}$; y C_{1-4} alcoxi; y

cada ocurrencia de $\mathbf{R}^g$ es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

10 • C_{3-7} cicloalquilo o C_{3-7} cicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y $\mathbf{R}^a$;

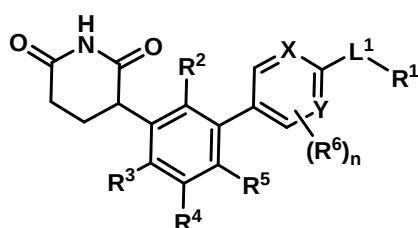
• heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–7 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $\mathbf{N}(\mathbf{R}^d)$, O, y $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y $\mathbf{R}^a$;

15 • heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $\mathbf{N}(\mathbf{R}^d)$, O, y $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 oxo o $\mathbf{R}^a$; y

• C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con de 1–4 $\mathbf{R}^a$;

cada ocurrencia de $\mathbf{R}'$ y $\mathbf{R}''$ es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno; y C_{1-4} alquilo.

25 Esta divulgación además presenta compuestos de Fórmula (II) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



Fórmula (II)

donde:

L es:

- un enlace;
- $^{*}\text{O}(\text{C}_0\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--}$, $^{*}\text{S}(\text{C}_0\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--}$, $^{*}\text{C}_1\text{--C}_4 \text{ alquileo--}$, o $^{*}\text{--NR}'(\text{C}_0\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--}$, $^{*}\text{--NR}'(\text{C}=\text{O})(\text{C}_0\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--}$, $\text{--}(\text{C}_1\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--C}(\text{=O})\text{--}^{*}$,
5 $^{*}\text{--}(\text{C}_1\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--C}(\text{=O})\text{--}$, donde el alquileo está opcionalmente sustituido con 1–2 **R^a** y donde * indica el punto de unión de **L¹** al anillo que comprende **X** e **Y**;

- $\text{--}(\text{C}=\text{O})\text{--}$; o
- tomado junto con **Y** para formar un anillo adicional fusionado con el anillo
que contiene **X** e **Y**, donde el sistema de anillo fusionado incluye 9 o 10 átomos de anillo,
10 donde de 1–4 átomos de anillo en el anillo adicional son heteroátomos, cada uno, de manera
independiente seleccionado del grupo que consiste en **N**, **N(H)**, **N(R^d)** y **O**, donde el anillo
adicional está sustituido con **R₁** y está en forma opcional además sustituido con de 1–4
sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c** ;

y

15 cada uno de **X** e **Y** es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en **N**
y **CH**;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, **R^b**, --OR^b , $\text{--S(O)}_{0-2}\text{R}^b$, $\text{--N(R}')R^b$, **CN**, halo, y $\text{--NR}'\text{C(O)R}''$;

20 **R²** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, **CH₃**, **CHF₂**, **CF₃**, **OMe**, **F**,
Cl y **Br**;

cada uno de **R³**, **R⁴** y **R⁵** es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste
en hidrógeno y **R^c**;

cada uno de **R⁶** es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en:
deuterio, halo; ciano; **C₁₋₁₀** alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos
25 seleccionados de manera independiente **R^a**; **C₃₋₆** cicloalquilo que está opcionalmente sustituido
con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente **R^a**; **C₂₋₆** alqueno; **C₂₋₆** alquino; **C₁₋₄**
alcoxi; $\text{--S(O)}_{0-2}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$; $\text{--NR}^e\text{R}^f$; --OH ; $\text{--S(O)}_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$; --NO_2 ; $\text{--C(=O)}(\text{C}_{1-10} \text{ alquilo})$; $\text{--C(=O)O}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$;
 --C(=O)OH ; $\text{--N(R}')C(=O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$, $\text{--C(=O)NR}'\text{R}''$, **R^g**, y $\text{--}(\text{CH}_2)_{1-2}$
R^g;

30 **n** se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

cada ocurrencia de **R^a** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:
 --OH ; halo; $\text{--NR}^e\text{R}^f$; **C₁₋₄** alcoxi; **C₁₋₄** haloalcoxi; $\text{--C(=O)O}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$; $\text{--C(=O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$;
 --C(=O)OH ; $\text{--CONR}'\text{R}''$; $\text{--S(O)}_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$; $\text{--S(O)}_{1-2}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$; y ciano;

cada ocurrencia de **R^b** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

- C_{3-10} cicloalquilo o C_{3-10} cicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c ;

- heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c ;

- heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo y R^c ; y

- C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c ;

cada ocurrencia de R^c es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: deuterio; halo; ciano; C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente R^a ; C_{3-6} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente R^a ; C_{2-6} alquenilo; C_{2-6} alquinilo; C_{1-4} alcoxi; $-S(O)_{0-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ alquilo); $-C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)OH$; $-N(R')C(=O)(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)NR'R''$, R^g , y $-(CH_2)_{1-2}R^g$;

cada ocurrencia de R^d es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con de 1–3 seleccionados de manera independiente R^a ; $-C(O)(C_{1-4}$ alquilo); $-C(O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-OH$; y C_{1-4} alcoxi;

cada ocurrencia de R^e y R^f es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: H; deuterio; C_{1-6} alquilo; $-C(O)(C_{1-4}$ alquilo); $-C(O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-OH$; y C_{1-4} alcoxi; y

cada ocurrencia de R^g es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

- C_{3-7} cicloalquilo o C_{3-7} cicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^a ;

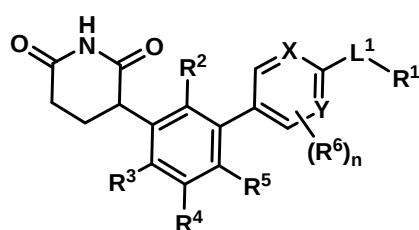
• heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–7 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^a**;

• heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 oxo o **R^a**; y

• C_{6–10} arilo opcionalmente sustituido con de 1–4 **R^a**;

cada ocurrencia de **R'** y **R''** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno; y C_{1–4} alquilo.

Esta divulgación además presenta compuestos de Fórmula (III) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



Fórmula (III)

donde:

L¹:

• es un enlace;

• es *–O(C₀–C₄ alquilenos)–, *–S(C₀–C₄ alquilenos)–, *–C₁–C₄ alquilenos–, o *–NR'(C₀–C₄ alquilenos)–, *–NR'(C=O)(C₀–C₄ alquilenos)–, –(C₁–C₄ alquilenos)–C(=O)–*, *–(C₁–C₄ alquilenos)–C(=O)–, donde el alquilenos está opcionalmente sustituido con 1–2 **R^a** y donde * indica el punto de unión de **L¹** al anillo que comprende **X e Y**;

• es –(C=O)–;

cada uno de **X e Y** es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en N y CH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, **R^b**, –OR^b, –S(O)_{0–2}**R^b**, –N(**R'**)**R^b**, CN, halo, y –NR'C(O)**R''**;

siempre que $-L^1-R^1$ no incluye enlaces O-O, N-O, N-N, O-S, S-S, o N-S; además siempre que L^1 debe ser un enlace cuando R^1 es CN, halo, o $-NR'C(O)R''$; y además siempre que L^1 no puede ser un enlace cuando R^1 es hidrógeno;

5 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , OMe, F, Cl y Br;

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y R^c ;

10 cada uno de R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: deuterio; halo; ciano; C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1-6 grupos seleccionados de manera independiente R^a ; C_{3-6} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente R^a ; C_{2-6} alqueno; C_{2-6} alquino; C_{1-4} alcoxi; $-S(O)_{0-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ alquilo); $-C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)OH$; $-N(R')C(=O)(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)NR'R''$, R^g , y $-(CH_2)_{1-2}R^g$;

15 n se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

cada ocurrencia de R^a es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: $-OH$; $-halo$; $-NR^eR^f$; C_{1-4} alcoxi; C_{1-4} haloalcoxi; $-C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)OH$; $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ alquilo); y ciano;

20 cada ocurrencia de R^b es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

- C_{3-10} cicloalquilo o C_{3-10} cicloalqueno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c ;

- heterociclilo o heterocicloalqueno que incluye 3-10 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heterociclilo o heterocicloalqueno está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c ;

- heteroarilo que incluye 5-10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo y R^c ; y

- C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c ;

cada ocurrencia de **R^c** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: deuterio; halo; ciano; C₁₋₁₀ alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1-6 grupos seleccionados de manera independiente **R^a**; C₃₋₆ cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente **R^a**; C₂₋₆ alqueniilo; C₂₋₆ alquinilo; C₁₋₄ alcoxi; -S(O)₀₋₂(C₁₋₄ alquilo); -NR^eR^f; -OH; -S(O)₁₋₂NR'R''; -NO₂; -C(=O)(C₁₋₁₀ alquilo); -C(=O)O(C₁₋₄ alquilo); -C(=O)OH; -N(R')C(=O)(C₁₋₄ alquilo), -C(=O)NR'R'', **R^g**, y -(CH₂)₁₋₂ **R^g**;

cada ocurrencia de **R^d** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con de 1-3 seleccionados de manera independiente **R^a**; -C(O)(C₁₋₄ alquilo); -C(O)O(C₁₋₄ alquilo); -CONR'R''; -S(O)₁₋₂NR'R''; -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ alquilo); -OH; y C₁₋₄ alcoxi;

cada ocurrencia de **R^e** y **R^f** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: H; C₁₋₆ alquilo; -C(O)(C₁₋₄ alquilo); -C(O)O(C₁₋₄ alquilo); -CONR'R''; -S(O)₁₋₂NR'R''; -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ alquilo); -OH; y C₁₋₄ alcoxi; y

cada ocurrencia de **R^g** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

- C₃₋₇ cicloalquilo o C₃₋₇ cicloalqueniilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^a**;

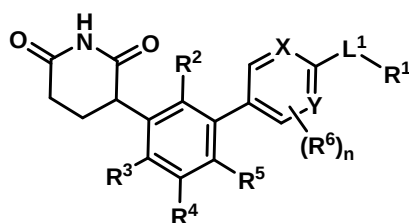
- heterociclilo o heterocicloalqueniilo que incluye 3-7 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo o heterocicloalqueniilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^a**;

- heteroarilo que incluye 5-10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 oxo o **R^a**; y

- C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido con de 1-4 **R^a**;

cada ocurrencia de **R'** y **R''** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno; y C₁₋₄ alquilo.

Esta divulgación además presenta compuestos de Fórmula (IV) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



Fórmula (IV)

donde:

L¹ es:

- un enlace;
- $^{*}\text{--O}(\text{C}_0\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--}$, $^{*}\text{--S}(\text{C}_0\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--}$, $^{*}\text{--C}_1\text{--C}_4 \text{ alquileo--}$, o $^{*}\text{--NR}'(\text{C}_0\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--}$, $^{*}\text{--NR}'(\text{C=O})(\text{C}_0\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--}$, $\text{--}(\text{C}_1\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--C(=O)--}^{*}$, $^{*}\text{--}(\text{C}_1\text{--C}_4 \text{ alquileo})\text{--C(=O)--}$, donde el alquileo está opcionalmente sustituido con 1–2 **R^a** y donde * indica el punto de unión de **L¹** al anillo que comprende **X e Y**; o
- $\text{--}(\text{C=O})\text{--}$;

cada uno de **X e Y** es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en N y CH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, **R^b**, --OR^b , --SR^b , --N(R')^b , CN, halo, y $\text{--NR}'\text{C(O)R}''$;

siempre que $\text{--L}^1\text{--R}^1$ no incluye enlaces O–O, N–O, N–N, O–S, S–S, o N–S; además siempre que **L¹** debe ser un enlace cuando **R¹** es CN, halo, o $\text{--NR}'\text{C(O)R}''$; y además siempre que **L¹** no puede ser un enlace cuando **R¹** es hidrógeno;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, CH₃, CHF₂, CF₃, OMe, F, y Cl;

cada uno de **R³**, **R⁴** y **R⁵** es de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y **R^c**;

cada uno de **R⁶** es de manera independiente seleccionado **R^c**;

n se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

cada ocurrencia de **R^a** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: --OH ; --halo ; $\text{--NR}^e\text{R}^f$; C_{1-4} alcoxi; C_{1-4} haloalcoxi; $\text{--C(=O)O}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$; $\text{--C(=O)}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$; --C(=O)OH ; $\text{--CONR}'\text{R}''$; $\text{--S(O)}_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$; $\text{--S(O)}_{1-2}(\text{C}_{1-4} \text{ alquilo})$; y ciano;

cada ocurrencia de **R^b** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

- C_{3-10} cicloalquilo o C_{3-10} cicloalqueno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**;

- heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**;
 - heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**; y
 - C_{6–10} arilo opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**;
- cada ocurrencia de **R^c** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: halo; ciano; C_{1–10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente **R^a**; C_{2–6} alquenilo; C_{2–6} alquinilo; C_{1–4} alcoxi; –S(O)_{0–2}(C_{1–4} alquilo); –NR^eR^f; –OH; –S(O)_{1–2}NR'R''; –NO₂; –C(=O)(C_{1–10} alquilo); –C(=O)O(C_{1–4} alquilo); –C(=O)OH; –N(**R'**)C(=O)(C_{1–4} alquilo), –C(=O)NR'R'', **R^g**, y –(CH₂)_{1–2} **R^g**;
- cada ocurrencia de **R^d** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno, C_{1–6} alquilo opcionalmente sustituido con de 1–3 seleccionados de manera independiente **R^a**; –C(O)(C_{1–4} alquilo); –C(O)O(C_{1–4} alquilo); –CONR'R''; –S(O)_{1–2}NR'R''; –S(O)_{1–2}(C_{1–4} alquilo); –OH; y C_{1–4} alcoxi;
- cada ocurrencia de **R^e** y **R^f** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: H; C_{1–6} alquilo; –C(O)(C_{1–4} alquilo); –C(O)O(C_{1–4} alquilo); –CONR'R''; –S(O)_{1–2}NR'R''; –S(O)_{1–2}(C_{1–4} alquilo); –OH; y C_{1–4} alcoxi; y
- cada ocurrencia de **R^g** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:
- C_{3–7} cicloalquilo o C_{3–7} cicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^a**;
 - heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–7 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^a**;
 - heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que

consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 **R^a**; y

- C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido con de 1-4 **R^a**;

5 cada ocurrencia de **R'** y **R''** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno; y C₁₋₄ alquilo.

En ciertas formas de realización, **L¹-R¹** no incluye enlaces O-O, N-O, N-N, O-S, S-S, o N-S.

En ciertas formas de realización, **L¹** debe ser un enlace cuando **R¹** es CN, halo, o -NR'C(O)R''.

10 En ciertas formas de realización, **L¹** no puede ser un enlace cuando **R¹** es hidrógeno.

En ciertas formas de realización, **L¹-R¹** no incluye enlaces O-O, N-O, N-N, O-S, S-S, o N-S, **L¹** debe ser un enlace cuando **R¹** es CN, halo, o -NR'C(O)R''; y **L¹** no puede ser un enlace cuando **R¹** es hidrógeno.

En ciertas formas de realización:

15 **L¹** es un enlace, -(C=O)-, *-O(C₀-C₄ alquilen)-, *-C₁-C₄ alquilen-, *-NR'(C₀-C₄ alquilen)-, *-NR'(C=O)(C₀-C₄ alquilen)-, o *-(C₁-C₄ alquilen)-C(=O)-, donde el alquilen está opcionalmente sustituido con 1-2 **R^a** y donde * indica el punto de unión de **L¹** al anillo; o

cuando es tomado junto con Y forma un anillo heteroarilo que incluye 9 o 10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente
20 seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**) y O, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**;

X e Y son ambos CH, o uno de X e Y es N y el otro es CH;

R¹ es **R^b**;

25 **R²** es hidrógeno, cloro, fluoro o metilo;

R³, **R⁴** y **R⁵** son hidrógeno o halo;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en deuterio, halo y C₁₋₁₀ alquilo no sustituido; y

R^b es:

• heterociclilo o heterocicloalqueno que incluye 3-10 átomos de anillo, donde de
30 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo o heterocicloalqueno está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**; o

• heteroarilo que incluye 5-10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son
35 heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H),

$N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo y R^c .

En ciertas formas de realización:

5 L^1 es un enlace, $-(C=O)-$, $*-O(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, $*-C_1-C_4 \text{ alquileo}-$, $*-NR'(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, $*-NR'(C=O)(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, o $*-(C_1-C_4 \text{ alquileo})-C(=O)-$, donde el alquileo está opcionalmente sustituido con 1–2 R^a y donde * indica el punto de unión de L^1 al anillo; o

10 L^1 cuando es tomado junto con Y forma un anillo heteroarilo que incluye 9 o 10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$ y O, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c ;

X e Y son ambos CH, o uno de X e Y es N y el otro es CH;

R^1 es R^b ;

15 R^2 es hidrógeno, cloro, fluoro o metilo;

R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno o halo;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en deuterio, halo y no sustituido C_{1-10} alquilo; y

R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno dentro de siete átomos del átomo de carbono entre X e Y.

20 En ciertas formas de realización:

L^1 es un enlace, $-(C=O)-$, $*-O(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, $*-C_1-C_4 \text{ alquileo}-$, $*-NR'(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, $*-NR'(C=O)(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, o $*-(C_1-C_4 \text{ alquileo})-C(=O)-$, donde el alquileo está opcionalmente sustituido con 1–2 R^a y donde * indica el punto de unión de L^1 al anillo; o

25 cuando es tomado junto con Y forma un anillo heteroarilo que incluye 9 o 10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$ y O, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c ;

X e Y son ambos CH, o uno de X e Y es N y el otro es CH;

30 R^1 es R^b ;

R^2 es hidrógeno, cloro, fluoro o metilo;

R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno o halo;

n es 0; y

R^b es:

• heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**; o

• heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo y **R^c**.

Identidad de **R^c**

En ciertas formas de realización, **R^c** es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: halo; C_{1–10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente **R^a**; C_{1–4} alcoxi; **R^g**, y $-(CH_2)_{1–2} R^g$.

Identidad de **L¹**

En ciertas formas de realización, **L¹** es un enlace, $-(C=O)-$, $*-O(C_0-C_4 \text{ alquilenos})-$, $*-C_1-C_4 \text{ alquilenos}-$, $*-NR'(C_0-C_4 \text{ alquilenos})-$, $*-NR'(C=O)(C_0-C_4 \text{ alquilenos})-$, o $*-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-C(=O)-$, donde el alquilenos está opcionalmente sustituido con 1–2 **R^a** y donde * indica el punto de unión de **L¹** al anillo.

En ciertas formas de realización, **L¹** es un enlace, $-(C=O)-$, $*-O(C_0-C_4 \text{ alquilenos})-$, $*-C_1-C_4 \text{ alquilenos}-$, $*-NR'(C_0-C_4 \text{ alquilenos})-$, $*-NR'(C=O)(C_0-C_4 \text{ alquilenos})-$, o $*-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-C(=O)-$.

En ciertas formas de realización, **L¹** es un enlace, $-(C=O)-$, $*-O(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-$, $*-C_1-C_4 \text{ alquilenos}-$, $*-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-C(=O)-$, $*-NH'(C_0-C_4 \text{ alquilenos})-$, o $*-NH'(C=O)(C_0-C_4 \text{ alquilenos})-$, donde el alquilenos está opcionalmente sustituido con 1–2 **R^a** y donde * indica el punto de unión de **L¹** al anillo.

En ciertas formas de realización, **L¹** es un enlace, $-(C=O)-$, $*-O(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-$, $*-C_1-C_4 \text{ alquilenos}-$, o $*-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-C(=O)-$.

En ciertas formas de realización, **L¹** es un enlace, $*-OCH_2-$, $*-OCH_2CH_2-$, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-(C=O)-$ o $*-(CH_2)-C(=O)-$.

En ciertas formas de realización, **L¹** es un enlace o $-CH_2-$.

En ciertas formas de realización, **L¹** es un enlace.

En ciertas formas de realización, **L¹** es tomado junto con Y para formar un anillo adicional fusionado con el anillo que contiene X e Y, donde el sistema de anillo fusionado incluye 9 o 10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo en el anillo adicional son heteroátomos, cada uno,

de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**) y O, donde el anillo adicional está sustituido con **R¹** y está en forma opcional además sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**.

Identidad de X e Y

5 En ciertas formas de realización, X e Y son ambos CH, o uno de X e Y es N y el otro es CH.

En ciertas formas de realización, **X e Y** son ambos CH.

Identidad de **R¹**

En ciertas formas de realización, **R¹** es **R^b**.

10 En ciertas formas de realización, **R^b** comprende un aceptor de enlace de hidrógeno dentro de siete átomos del átomo de carbono entre X e Y.

En ciertas formas de realización, **R^b** comprende un aceptor de enlace de hidrógeno dentro de siete átomos del átomo de carbono entre X e Y, y el aceptor de enlace de hidrógeno se selecciona de un grupo carbonilo, un grupo sulfonilo, un grupo heteroaromático que contiene nitrógeno, un
15 grupo heteroaromático que contiene oxígeno y un grupo alifático o cicloalifático que contiene oxígeno.

En ciertas formas de realización, **R^b** comprende un aceptor de enlace de hidrógeno dentro de siete átomos del átomo de carbono entre X e Y, y donde el aceptor de enlace de hidrógeno se selecciona de un grupo amida, lactama, carbamato, piridona, pirimidinona, piperazinona,
20 piridazinona, urea, sulfonamida, sulfona, pirimidina, pirazina, piridazina, piridina, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano o metoxi alquilo.

En ciertas formas de realización, **R^b** es:

- heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–10 átomos de anillo, donde de
25 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**; o

- heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son
30 heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo y **R^c**.

En ciertas formas de realización, **R^b** es:

• heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**; o

• heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo y **R^c**.

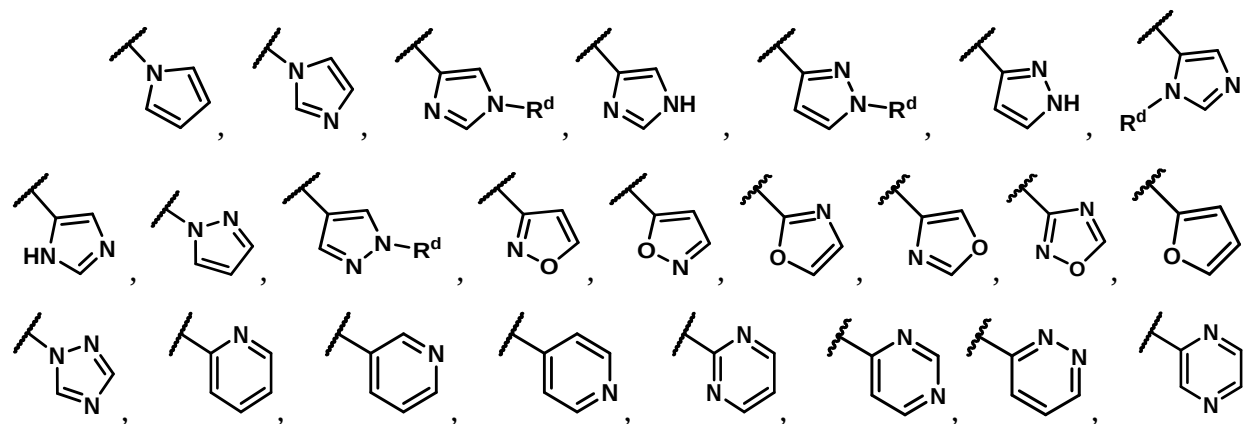
En ciertas formas de realización, **R^b** es:

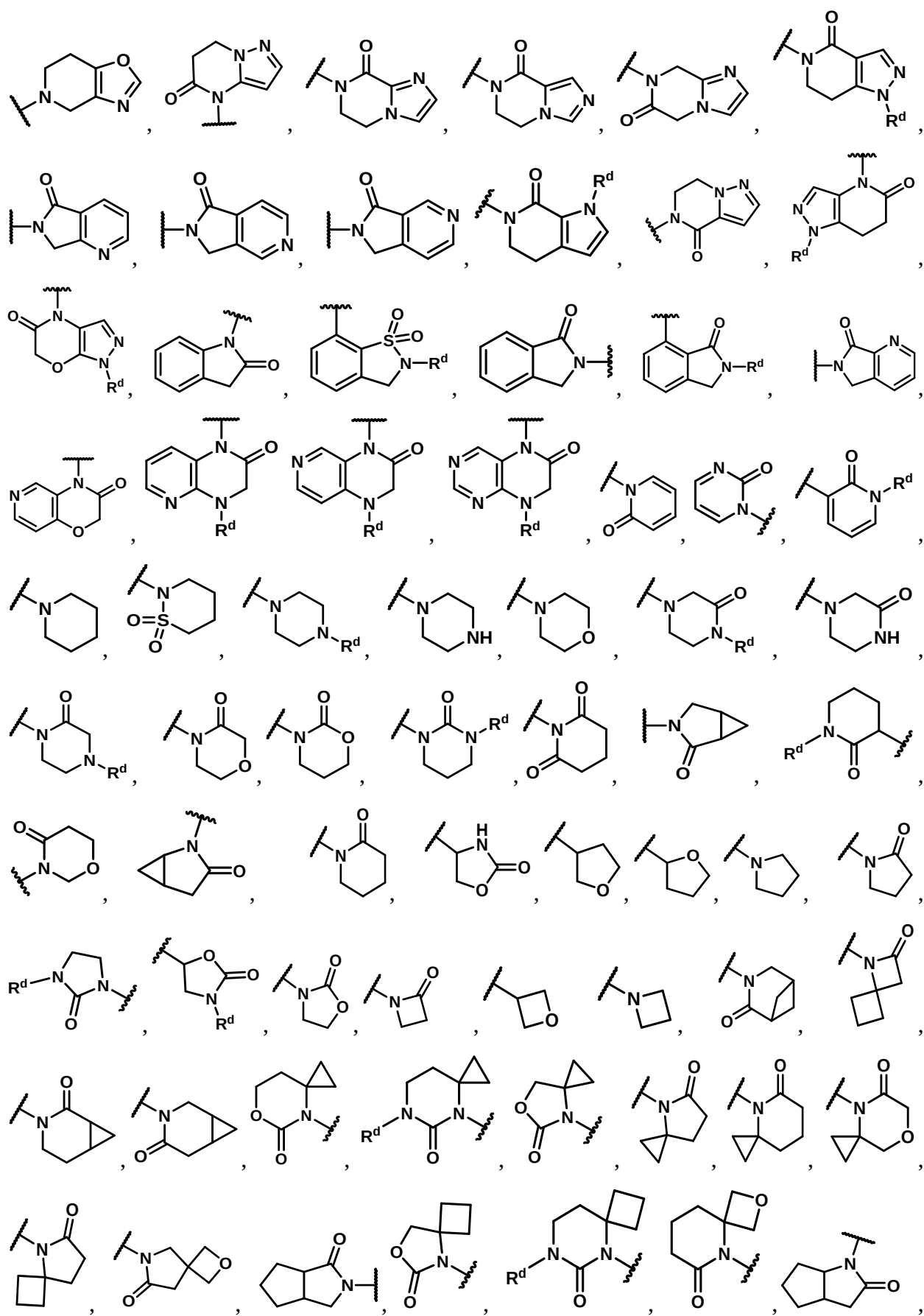
• heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, donde por lo menos uno heteroátomo es N o N(**R^d**), y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**; o

• heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, donde por lo menos uno heteroátomo es N o N(**R^d**), donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo y **R^c**.

En ciertas formas de realización, **R^c** es seleccionados de manera independiente de halo, C_{1–4} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–3 seleccionados de manera independiente halo átomos y C_{1–4} alcoxi.

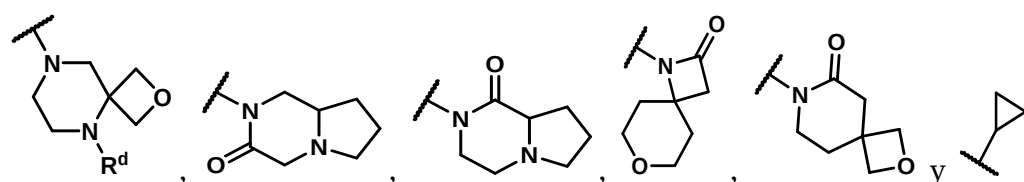
En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en:





5

10


, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c .

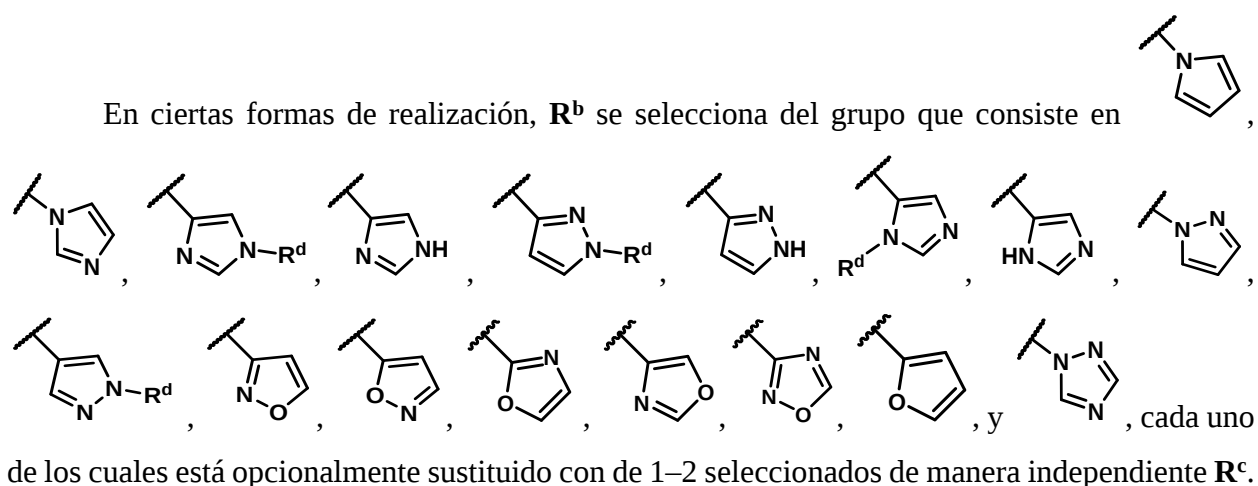
En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente R^c .

En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 5–6 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente R^c .

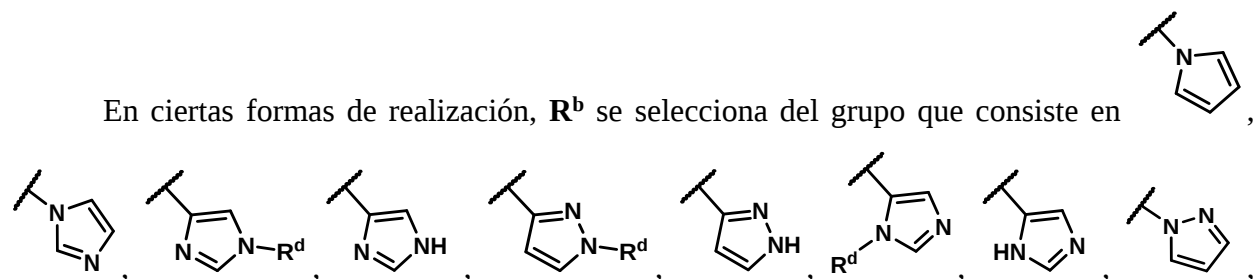
En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–2 seleccionados de manera independiente R^c .

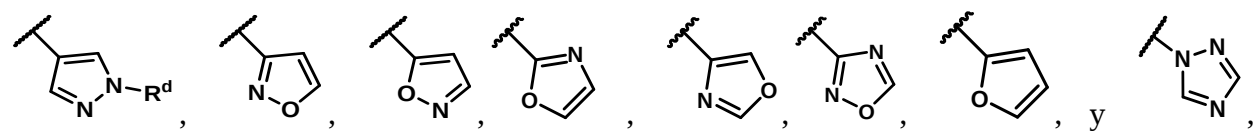
En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}.

En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

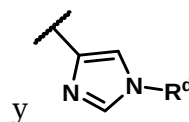


En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

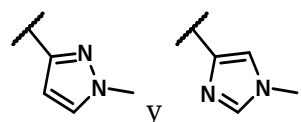



, opcionalmente donde R^d es CH_3 .

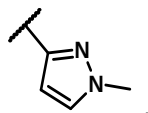
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en


, opcionalmente donde R^d es CH_3 .

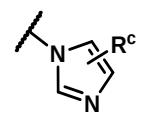
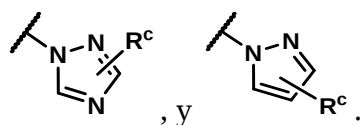
5 En ciertas formas de realización, R^b se selecciona de



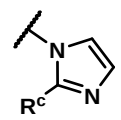
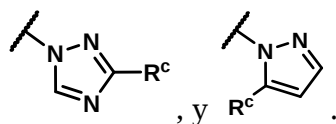
En ciertas formas de realización, R^b es



En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

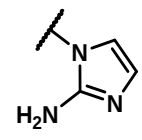
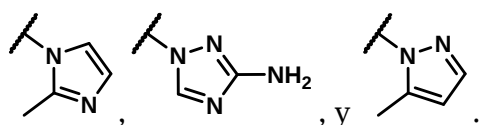


En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



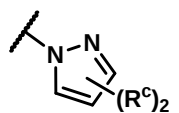
10 En ciertas formas de realización, R^c se selecciona del grupo que consiste en C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente R^a y $-NR^eR^f$, opcionalmente donde R^c es metilo, o $-NH_2$.

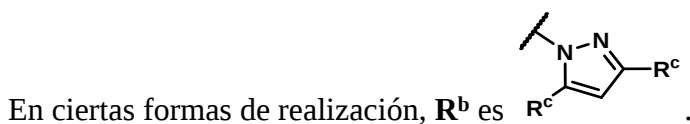
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



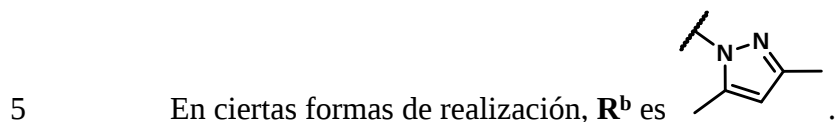
15

En ciertas formas de realización, R^b es



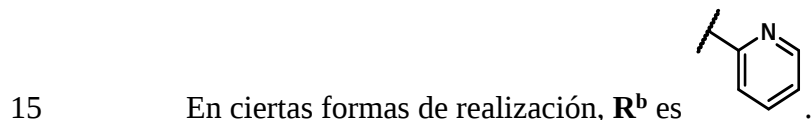
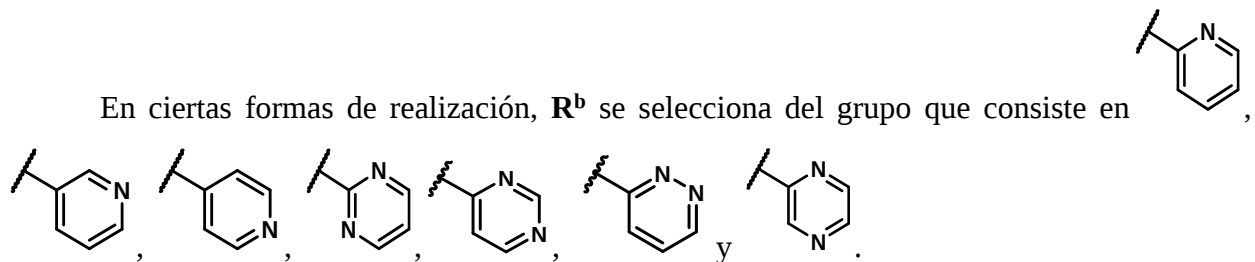


En ciertas formas de realización, R^c es C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente R^a y $-NR^eR^f$, opcionalmente donde R^e es metilo.



En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c .

10 En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$.



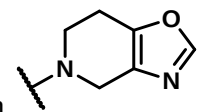
En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 7–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente oxo o R^c .

20 En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 9–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente oxo o R^c .

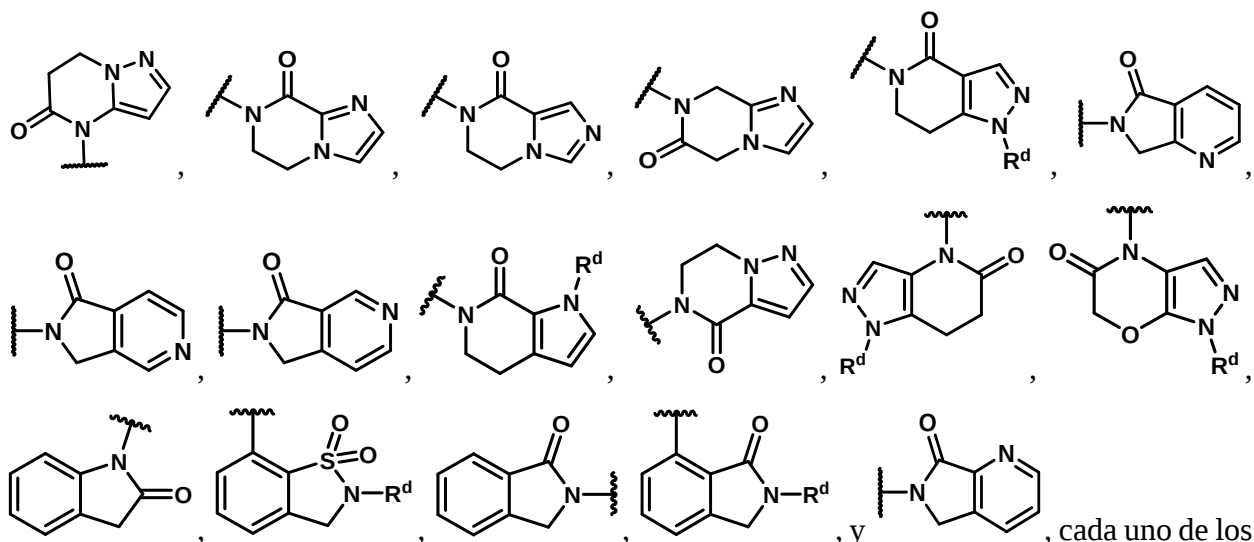
25 En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 9 átomos de anillo, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos,

cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente del listado que consiste en oxo y **R^c**.

En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en



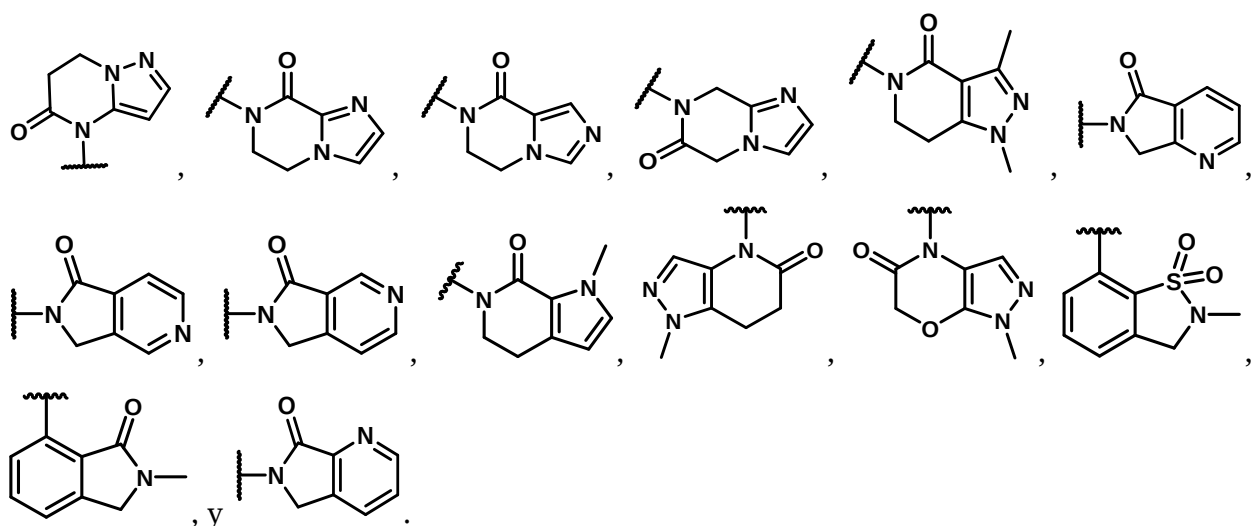
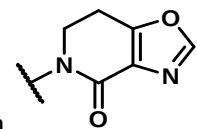
5



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente **R^c**.

10

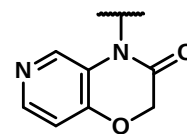
En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en



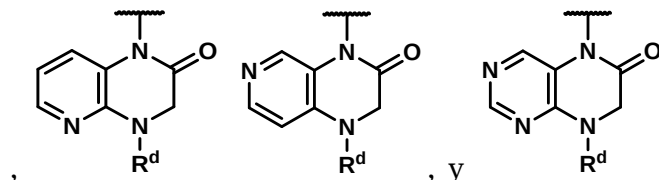
15

En ciertas formas de realización, **R^b** es heteroarilo que incluye 10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, donde por lo menos un anillo en el sistema

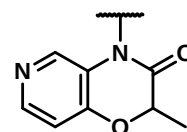
es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente oxo o R^c .



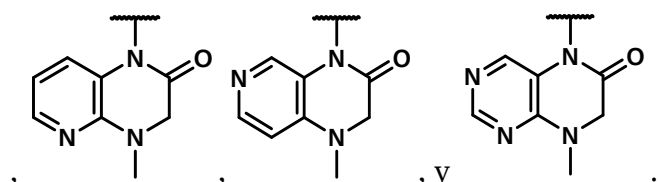
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



5 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente R^c .



En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



10 En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

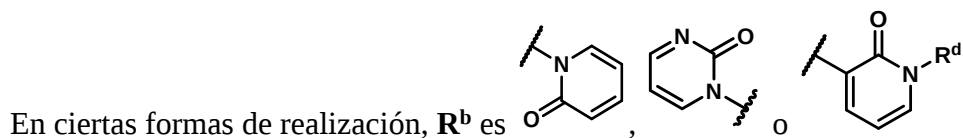
15 En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 4–6 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

20 En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 5–6 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

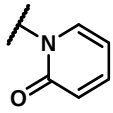
25 En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el

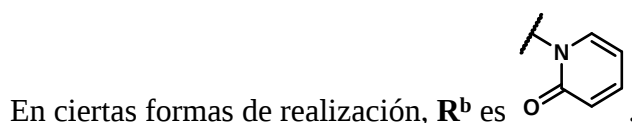
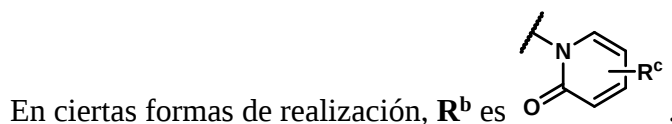
heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y $\mathbf{R}^c$.

En ciertas formas de realización, $\mathbf{R}^b$ es heterocicloalquenilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N($\mathbf{R}^d$), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterocicloalquenilo está
5 opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y $\mathbf{R}^c$.



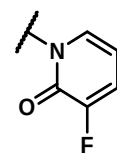
En ciertas formas de realización, $\mathbf{R}^d$ es CH₃.

10 En ciertas formas de realización, $\mathbf{R}^b$ es , opcionalmente sustituido con de 1–2 sustituyentes $\mathbf{R}^c$ seleccionados de manera independiente.

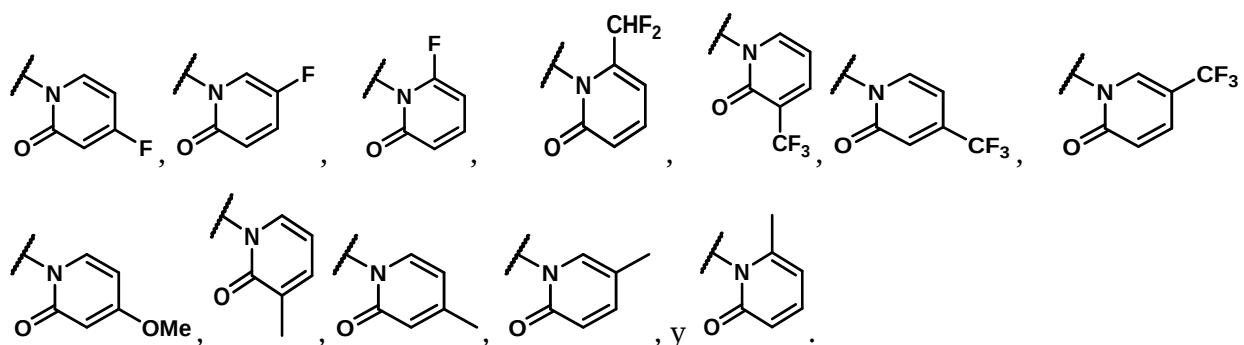


15 En ciertas formas de realización, $\mathbf{R}^c$ o cada ocurrencia de $\mathbf{R}^c$ se selecciona del grupo que consiste en C_{1–10} alquilo opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente $\mathbf{R}^a$, C_{1–4} alcoxi, halo, y –NR^eR^f.

En ciertas formas de realización, $\mathbf{R}^c$ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, –CHF₂, –CF₃, metoxi, fluoro, cloro, y NH₂.



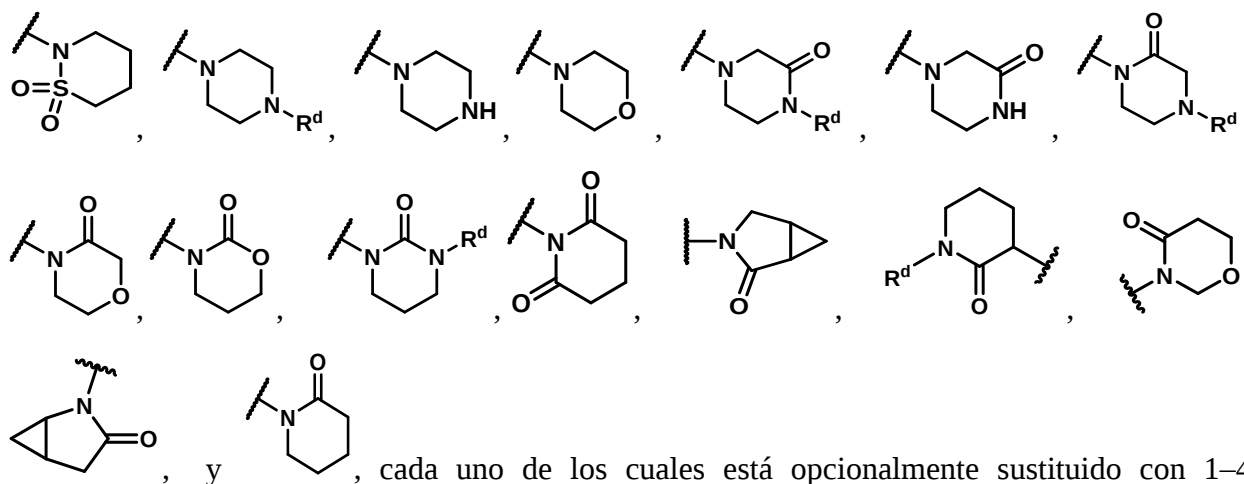
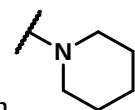
En ciertas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en



En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

10

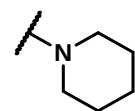
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



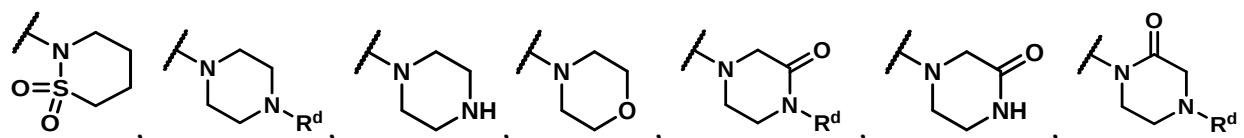
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

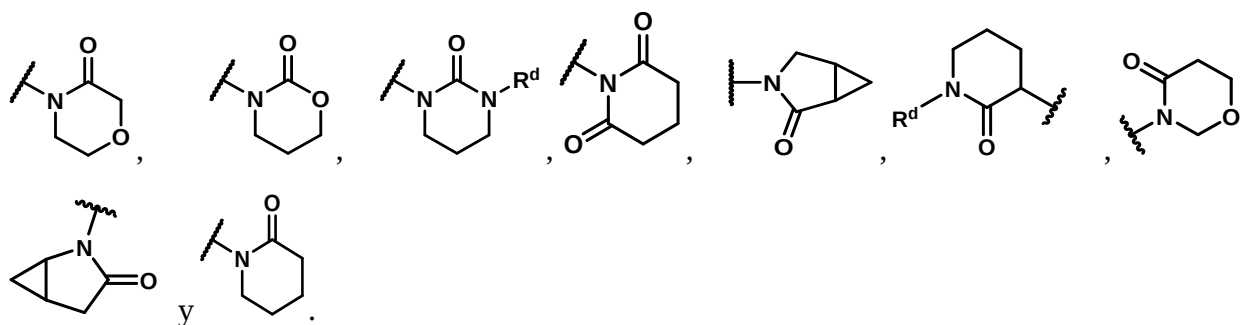
15

En ciertas formas de realización, R^c es metilo, halo, metoxi o CF₃.

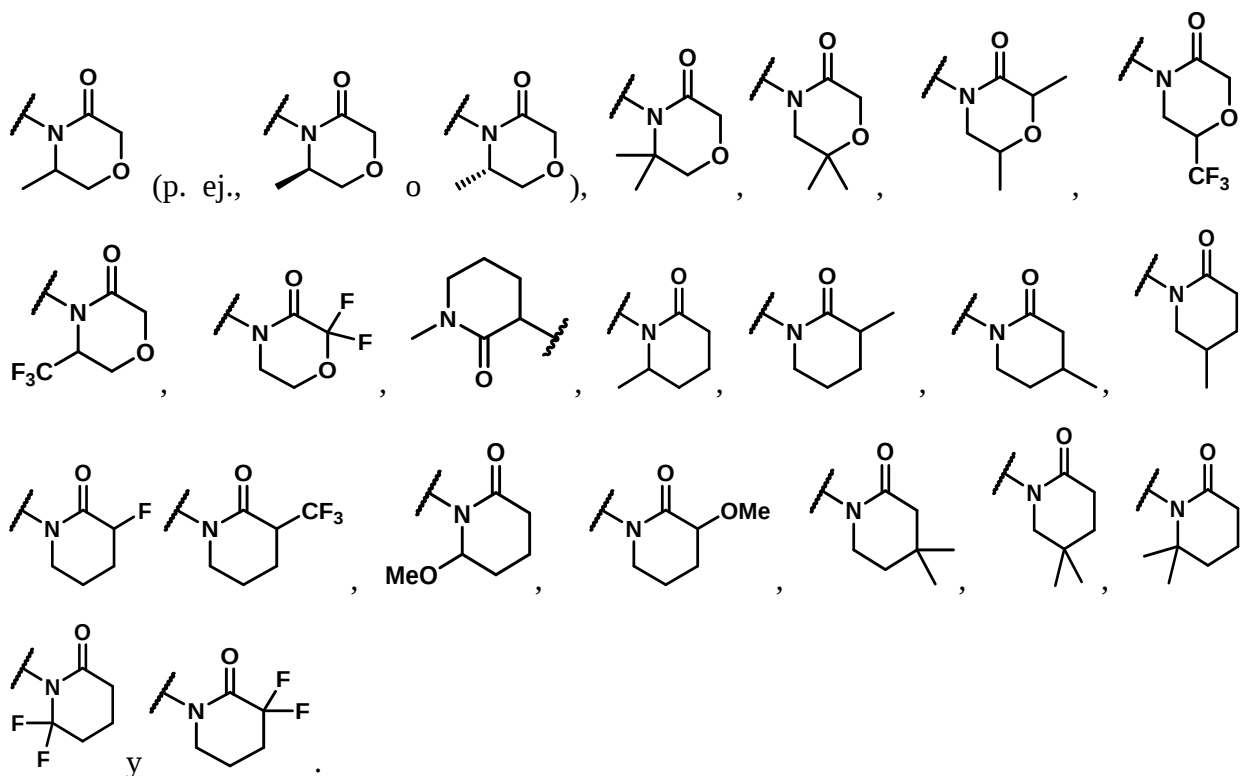
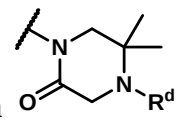


En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

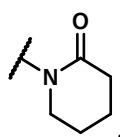




En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



En ciertas formas de realización, R^d es CH_3 .



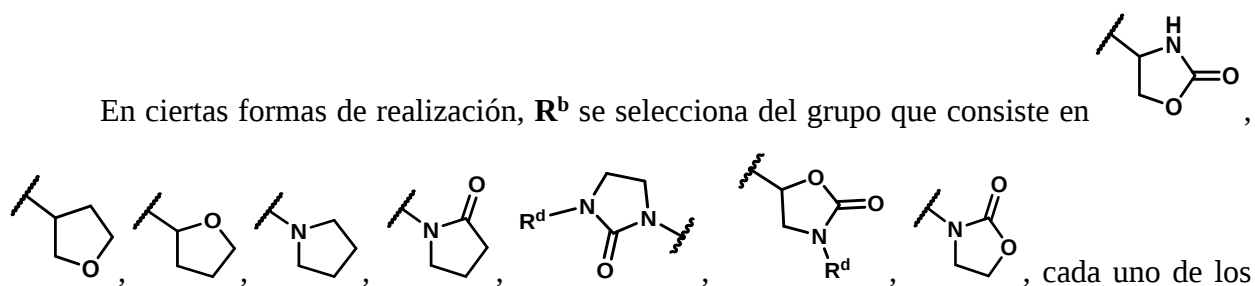
En ciertas formas de realización, R^b es

En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo está opcionalmente

sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

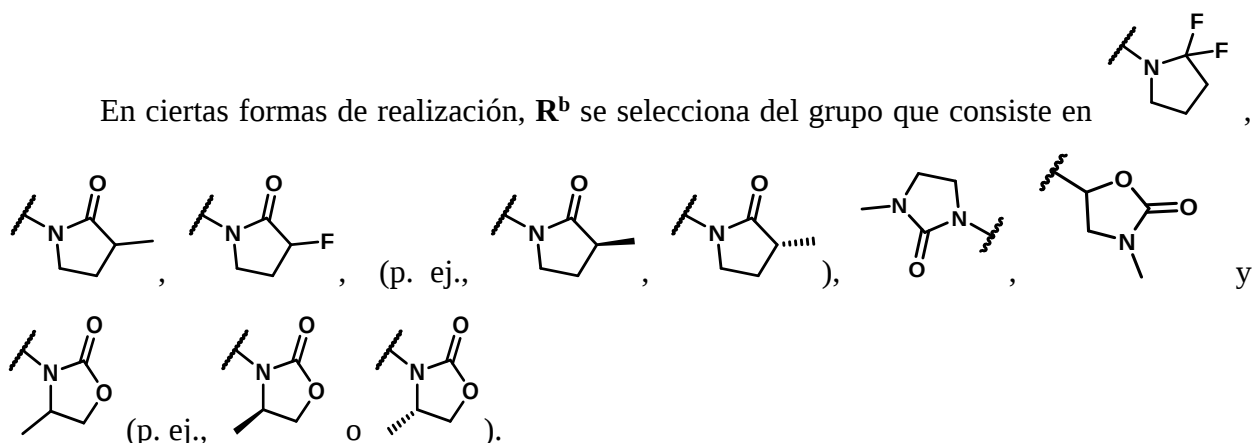
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



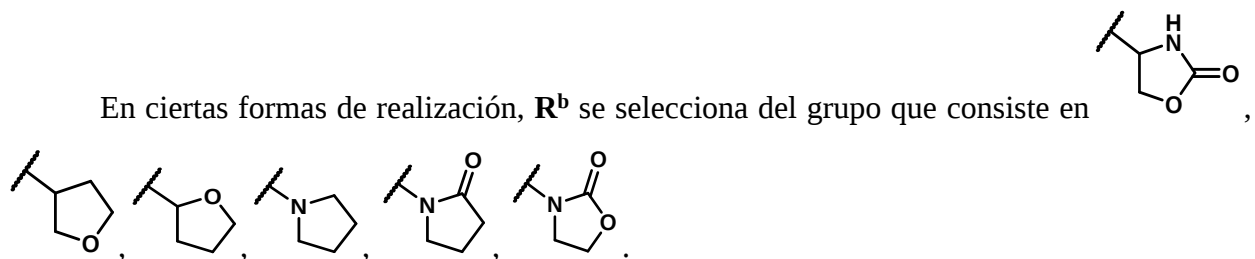
cuales está opcionalmente sustituido con 1–4 R^c .

En ciertas formas de realización, R^c es halo, o C_{1-6} alquilo.

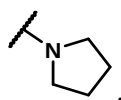
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



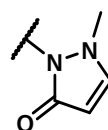
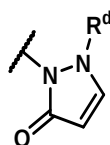
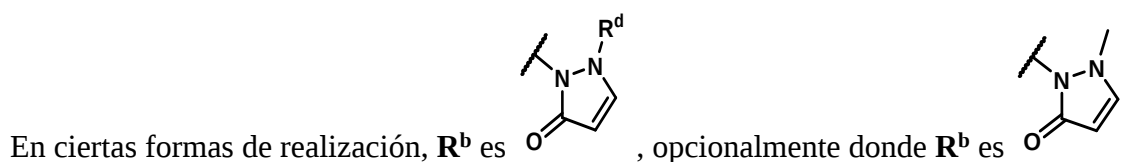
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



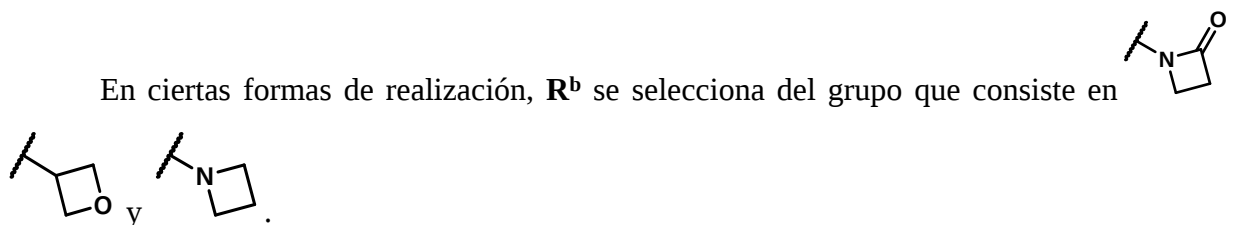
En ciertas formas de realización, R^b es



En ciertas formas de realización, R^b es heterocicloalquenilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .



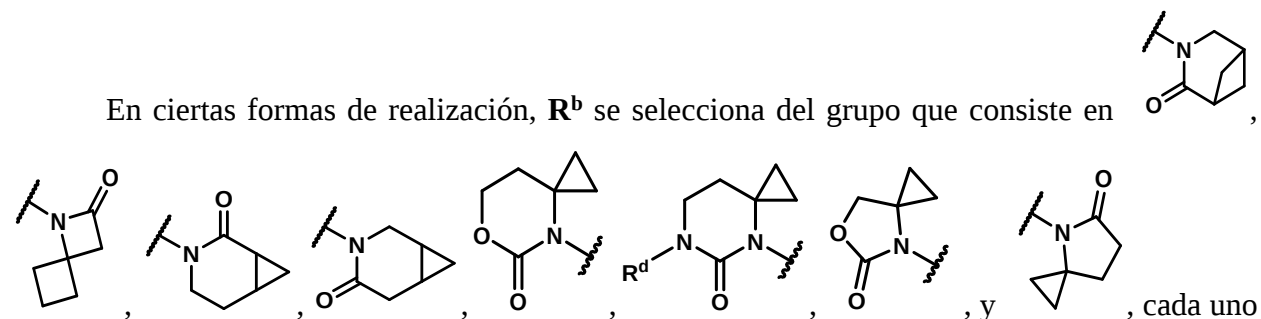
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



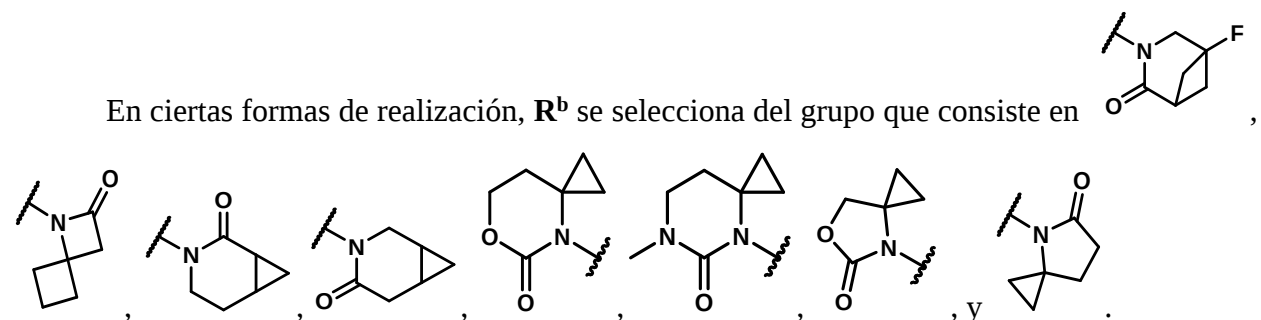
En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 7–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 7–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 7 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c .

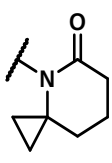


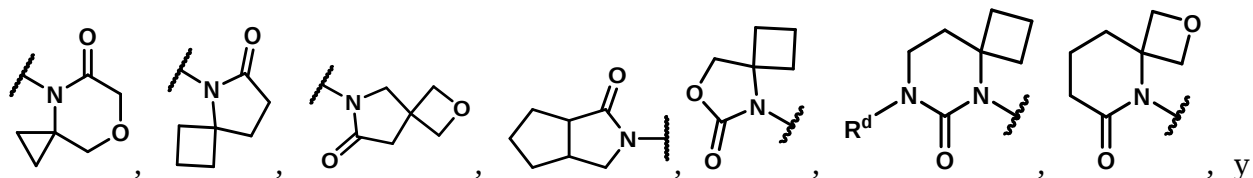
de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c .

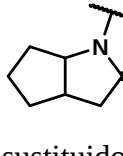
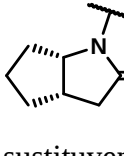
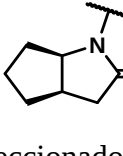


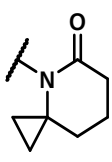
En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 8 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del

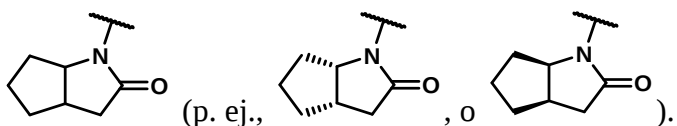
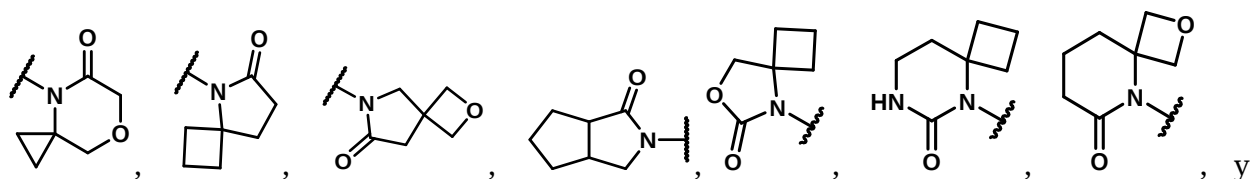
grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**.

En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en ,



5 , (p. ej., , o ) , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**.

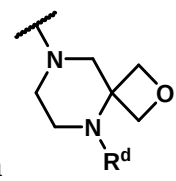
En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en ,



10 En ciertas formas de realización, **R^b** es heterociclilo que incluye 9 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste

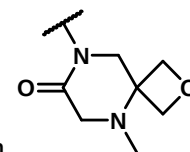
15 en oxo y **R^c**.

En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

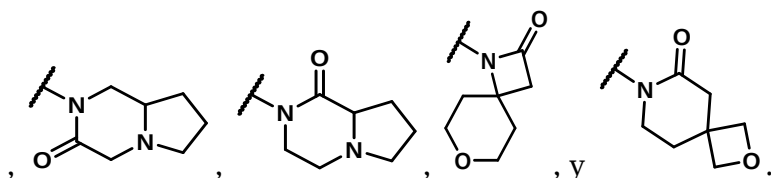


, , , y , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c .

En ciertas formas de realización, R^d es CH_3 .



5 En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



En ciertas formas de realización, R^b es C_{3-10} cicloalquilo o C_{3-10} cicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

10 En ciertas formas de realización, R^b es , opcionalmente sustituido con un R^c .

Identidad de R^2

En ciertas formas de realización, R^2 es hidrógeno, cloro, fluoro o metilo.

En ciertas formas de realización, R^2 es cloro.

15 **Identidad de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 y valor de n .**

En ciertas formas de realización, R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno o halo.

En ciertas formas de realización, R^3 es halo o hidrógeno y R^4 y R^5 son hidrógeno.

En ciertas formas de realización, R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno.

En ciertas formas de realización, R^2 es cloro, y R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno.

20 En ciertas formas de realización, n es 0.

En ciertas formas de realización, n es 0 y R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno; y/o

L^1 es un enlace, $-(C=O)-$, $^*-C_1-C_4$ alquileo-, $^*-NR'(C_0-C_4$ alquileo)-, $^*-NR'(C=O)(C_0-C_4$ alquileo)-, o $^*-(C_1-C_4$ alquileo)- $C(=O)-$, donde el alquileo está opcionalmente sustituido con 1–2 R^a y donde $*$ indica el punto de unión de L^1 al anillo.

En ciertas formas de realización, **n** es 1 o 2.

Identidad de **R**⁶

En ciertas formas de realización, **R**⁶ se selecciona del grupo que consiste en deuterio, halo; ciano; C₁₋₁₀ alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1-6 grupos seleccionados de manera independiente **R**^a; C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi; y -**NR**^e**R**^f; opcionalmente donde **R**⁶ se selecciona del grupo que consiste en deuterio, ciano, cloro, fluoro, metilo, etilo, -CHF₂, metoxi, -OCHF₂, y -NH₂.

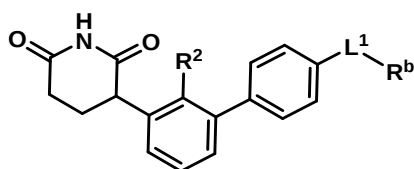
En ciertas formas de realización, **R**⁶ se selecciona del grupo que consiste en deuterio, halo y no sustituido C₁₋₁₀ alquilo.

En ciertas formas de realización, **R**⁶ se selecciona del grupo que consiste en deuterio, fluoro y metilo.

En ciertas formas de realización, **R**⁶ es deuterio, opcionalmente donde **n** es 4.

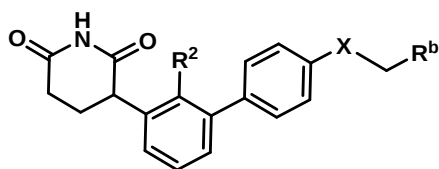
Fórmulas I-1, I-2, I-3 y I-4.

En ciertas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-1)



Fórmula (I-1).

En ciertas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-2)

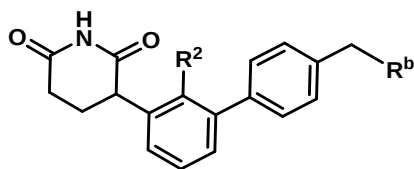


Fórmula (I-2),

donde **X** es -NH- o -O-.

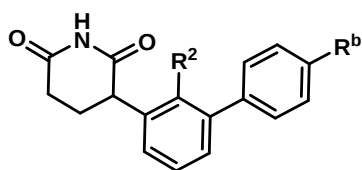
En ciertas formas de realización, **X** es -O-.

En ciertas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-3)



Fórmula (I-3).

En ciertas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-4)



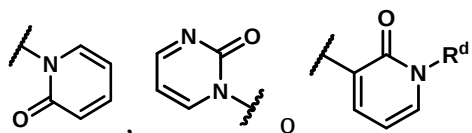
Fórmula (I-4).

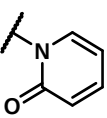
En ciertas formas de realización, **R**² es cloro.

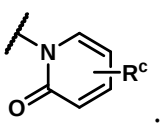
En ciertas formas de realización, **R^b** es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**; o

heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de oxo y **R^c**.

En ciertas formas de realización, **R^b** es heterocicloalquenilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**.

En ciertas formas de realización, **R^b** es , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–2 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**.

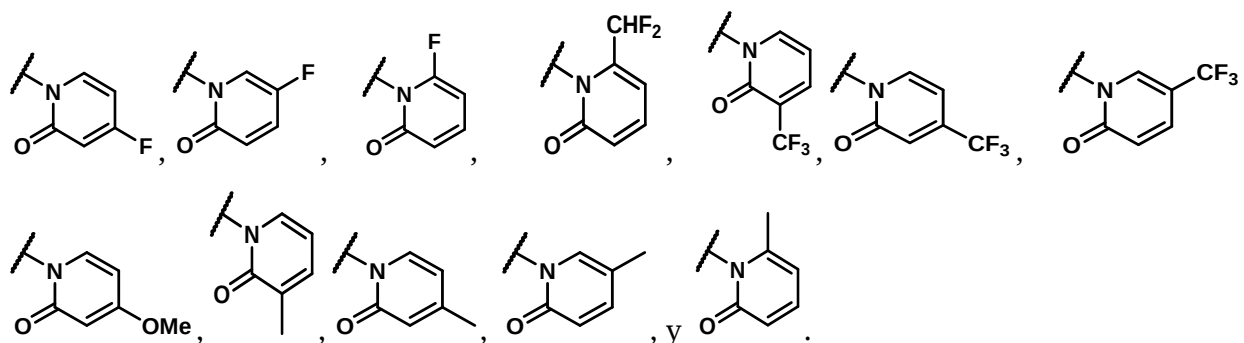
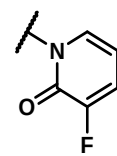
En ciertas formas de realización, **R^b** es , que está opcionalmente sustituido con de 1–2 seleccionados de manera independiente **R^c**.

En ciertas formas de realización, **R^b** es .

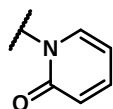
En ciertas formas de realización, **R^c** o cada ocurrencia de **R^c** se selecciona del grupo que consiste en C_{1–10} alquilo opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente **R^a**, C_{1–4} alcoxi, halo, y –NR^eR^f.

En ciertas formas de realización, **R^c** se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, –CHF₂, –CF₃, metoxi, fluoro, cloro, y NH₂.

En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

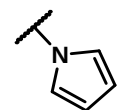


En ciertas formas de realización, R^b es

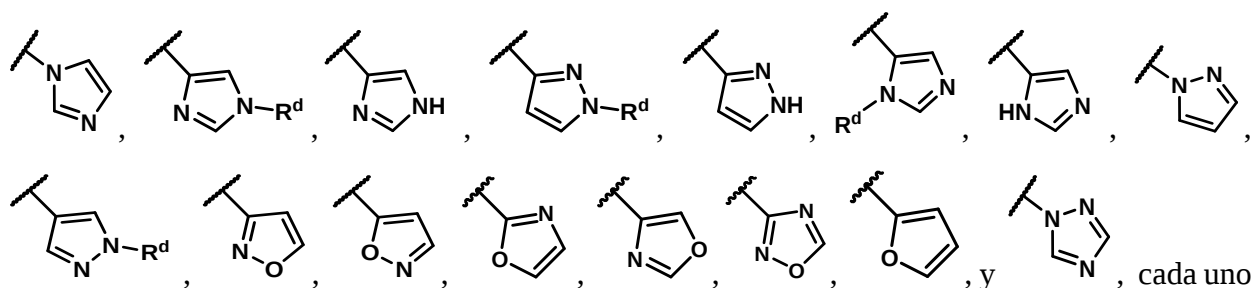


- 5 En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c .

En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

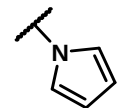


10

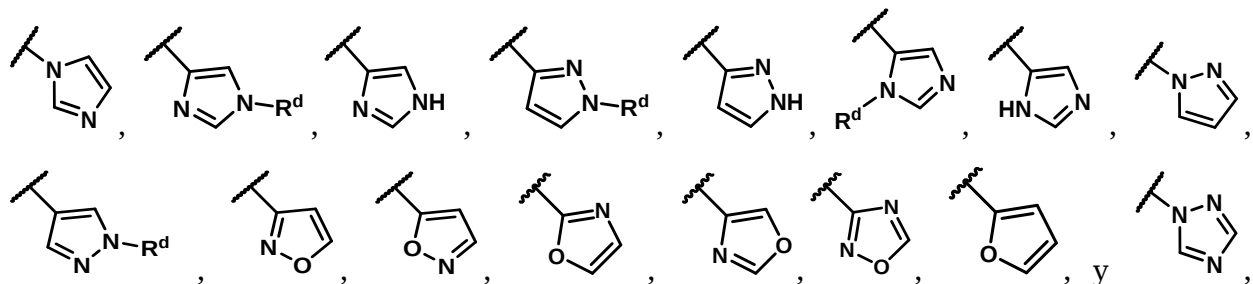


de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–2 seleccionados de manera independiente R^c .

En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

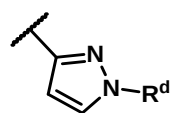


15



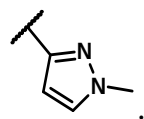
opcionalmente donde R^d es CH₃.

En ciertas formas de realización, R^b es



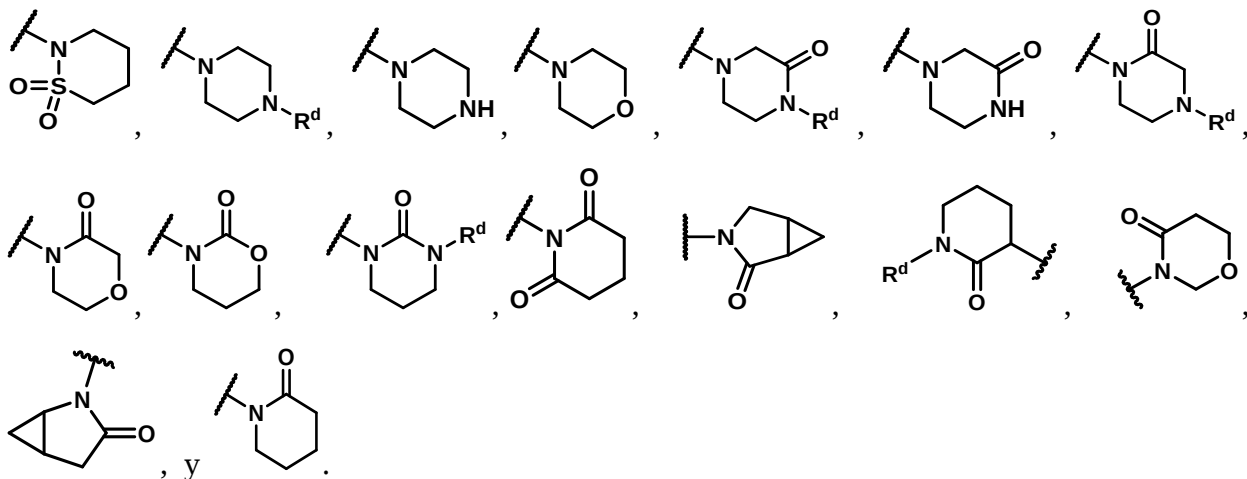
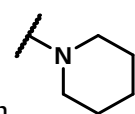
, opcionalmente donde R^d es CH_3 .

En ciertas formas de realización, R^b es

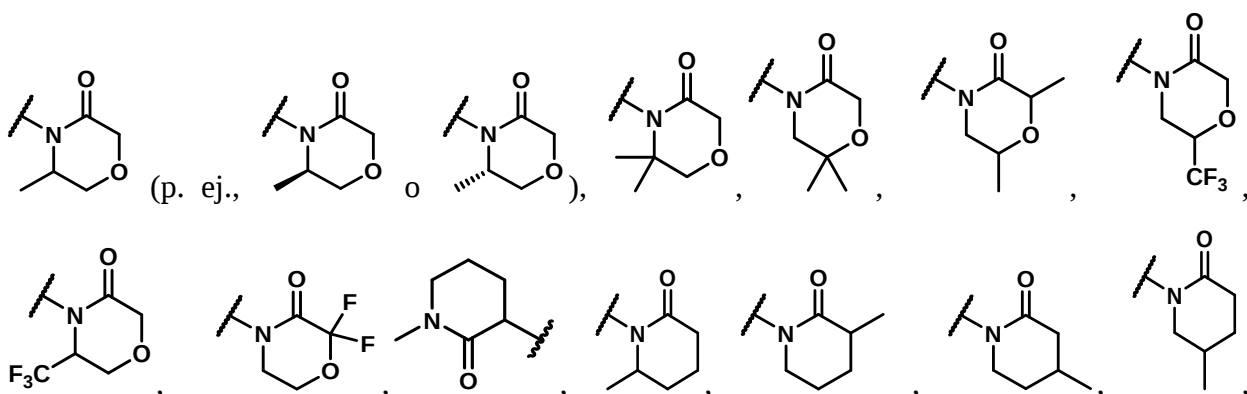
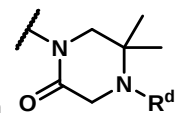


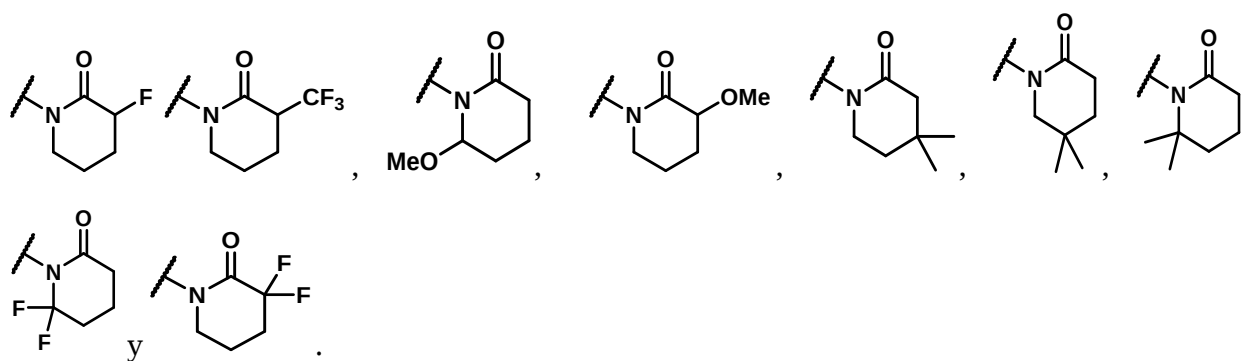
En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



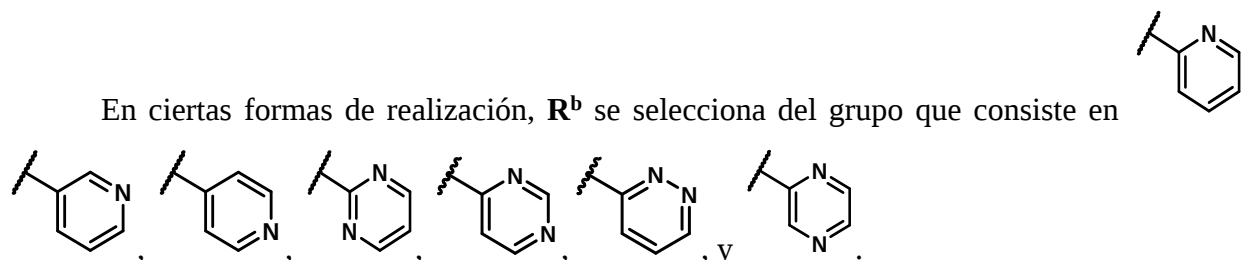


En ciertas formas de realización, R^d es CH_3 .

En ciertas formas de realización, R^b es

- 5 En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente R^c .

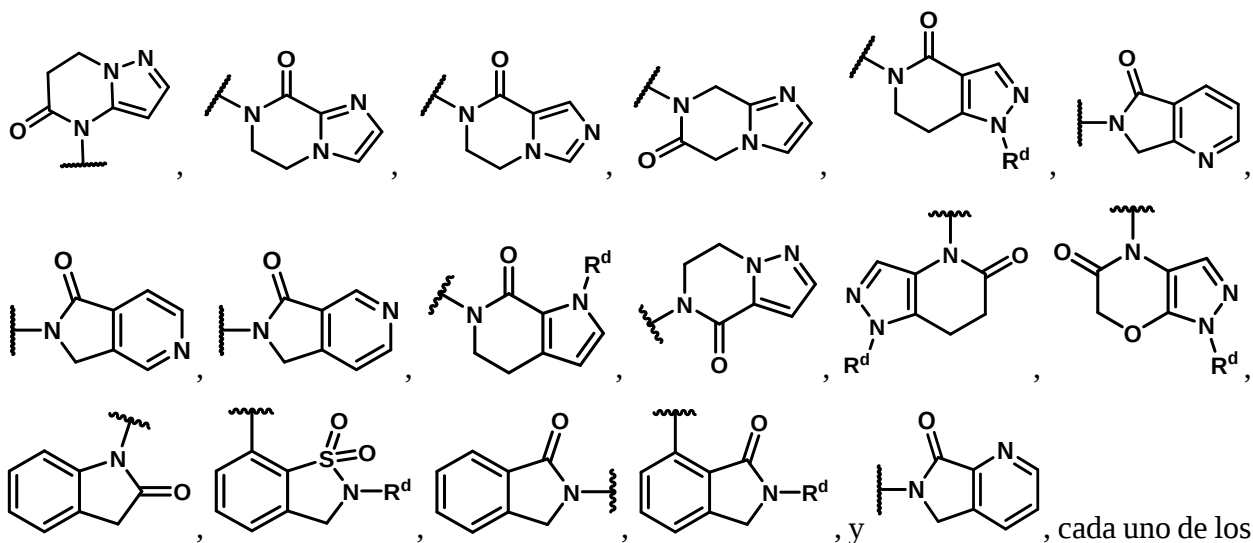
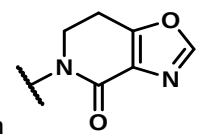
- 10 En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂.



- 15 En ciertas formas de realización, R^b es

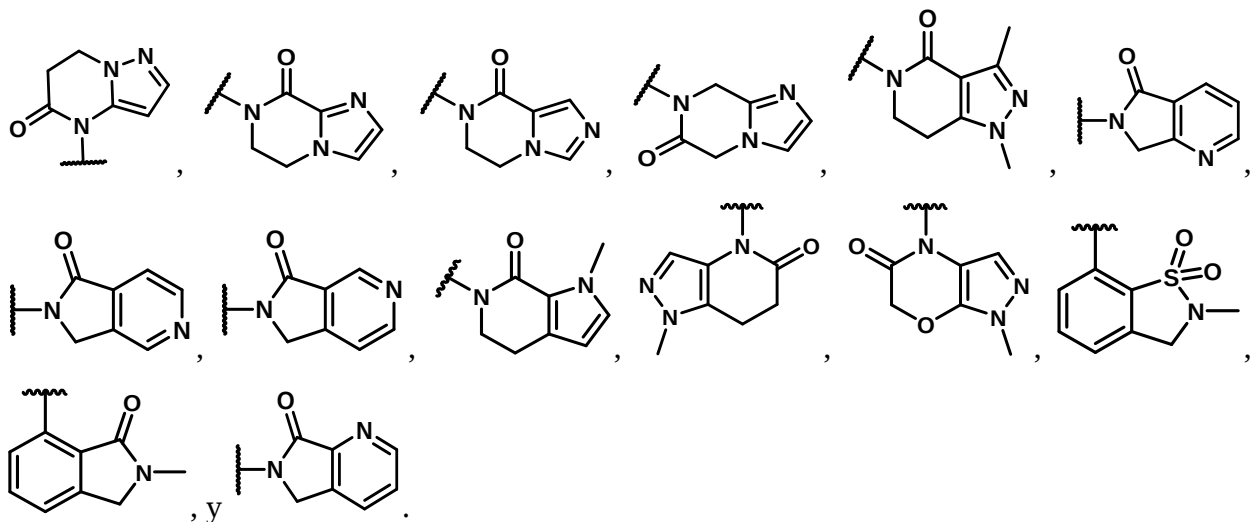
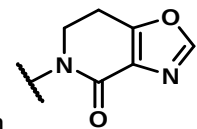
- 20 En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 9 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



5 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente R^c .

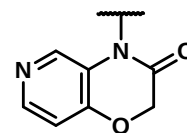
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



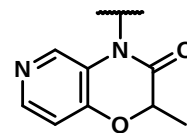
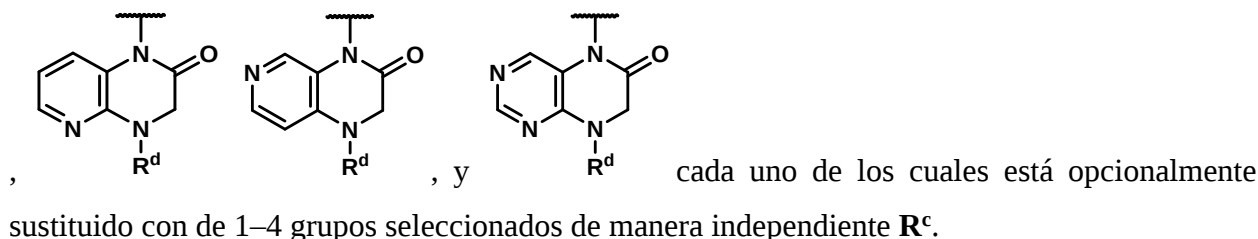
10

En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados

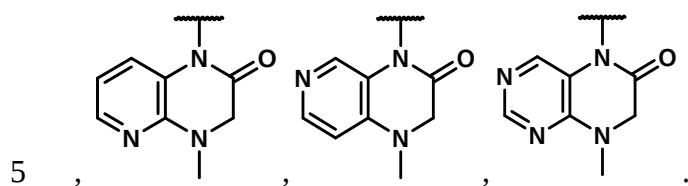
15 de manera independiente oxo y R^c .



En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en

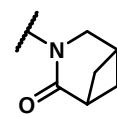


En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en

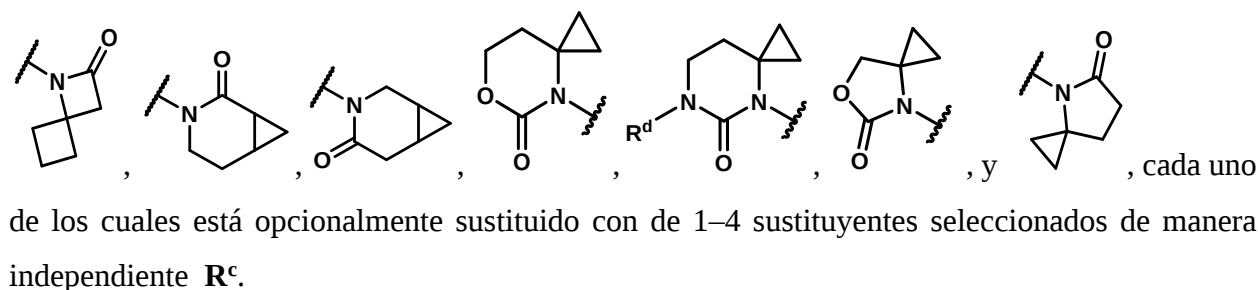


En ciertas formas de realización, **R^b** es heterociclilo que incluye 7–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, donde y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**.

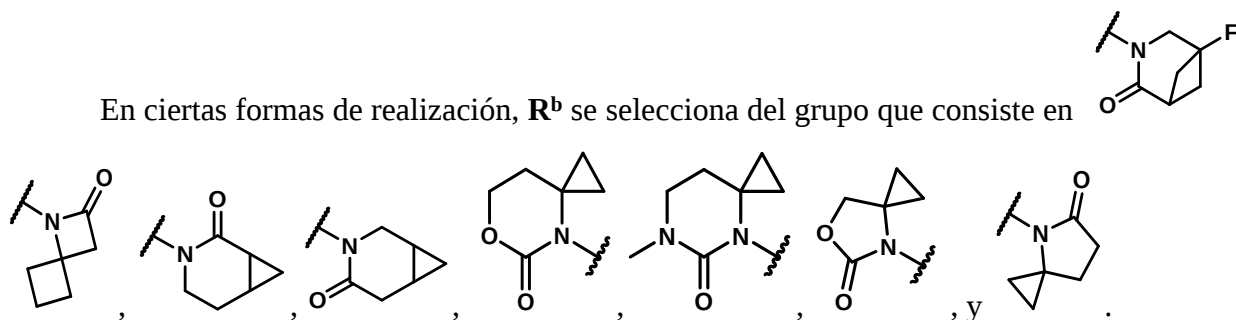
En ciertas formas de realización, **R^b** es heterociclilo que incluye 7 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**.



15 En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en

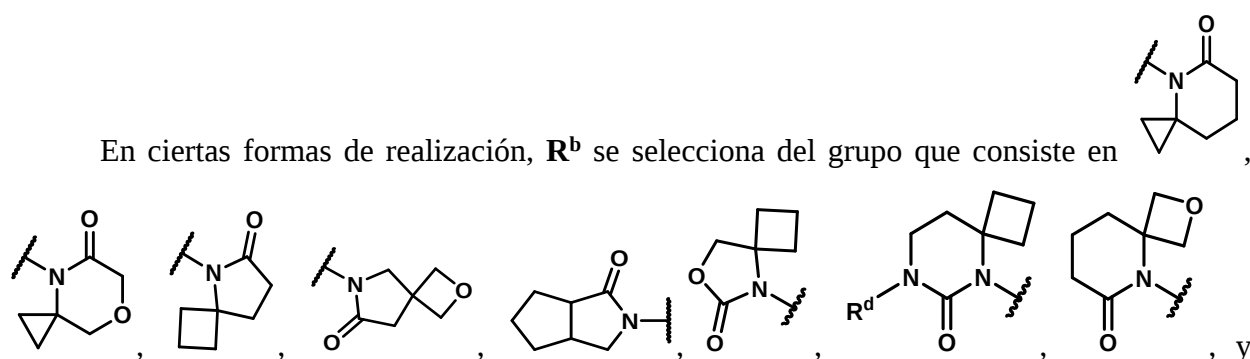


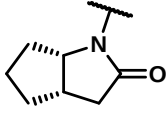
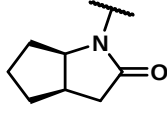
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



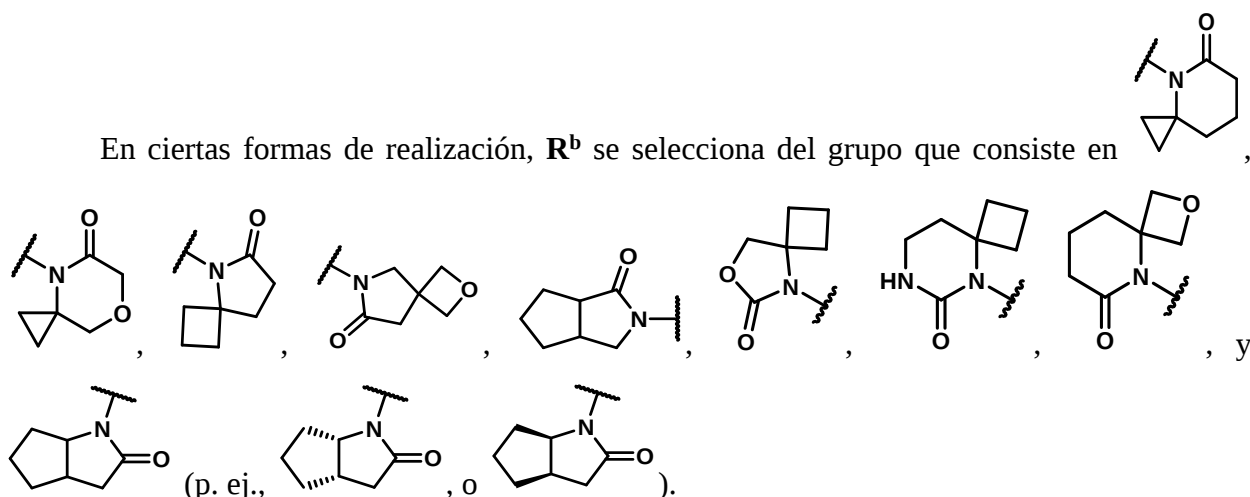
En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 8 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c .

En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



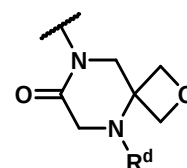
(p. ej., , o ), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c .

En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

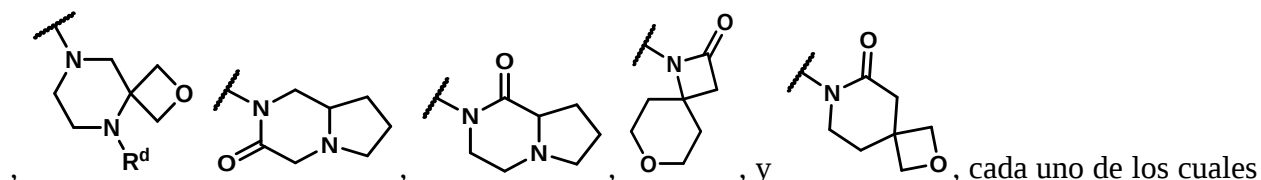


En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 9 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo está opcionalmente

sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

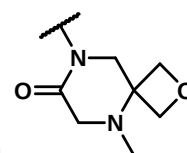


En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

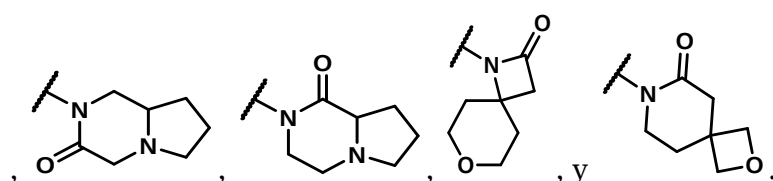


5 está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

En ciertas formas de realización, R^d es CH_3 .



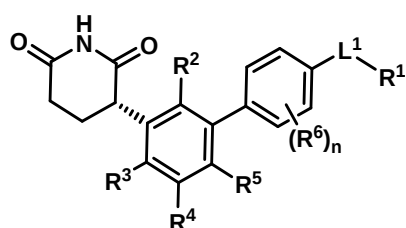
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



10 En ciertas formas de realización, R^2 es cloro.

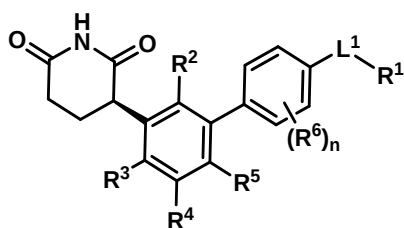
Fórmulas (Ia) y (Ib).

En ciertas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ia)



Fórmula (Ia).

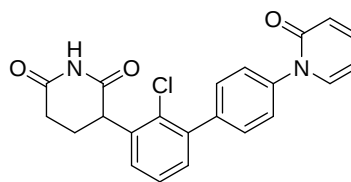
En ciertas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib)



Fórmula (Ib).

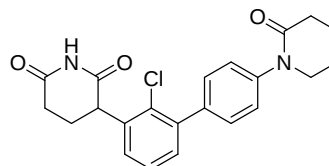
Compuestos particulares de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V).

En ciertas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos en la **Tabla C1**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

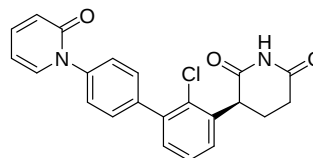


En ciertas formas de realización, el compuesto es o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

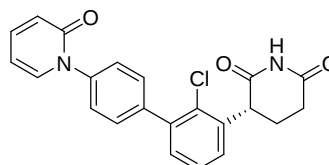
5 En ciertas formas de realización, el compuesto es o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



En ciertas formas de realización, el compuesto es o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

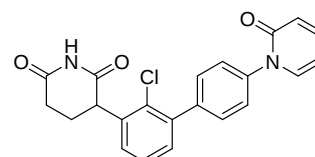


10 En ciertas formas de realización, el compuesto es o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

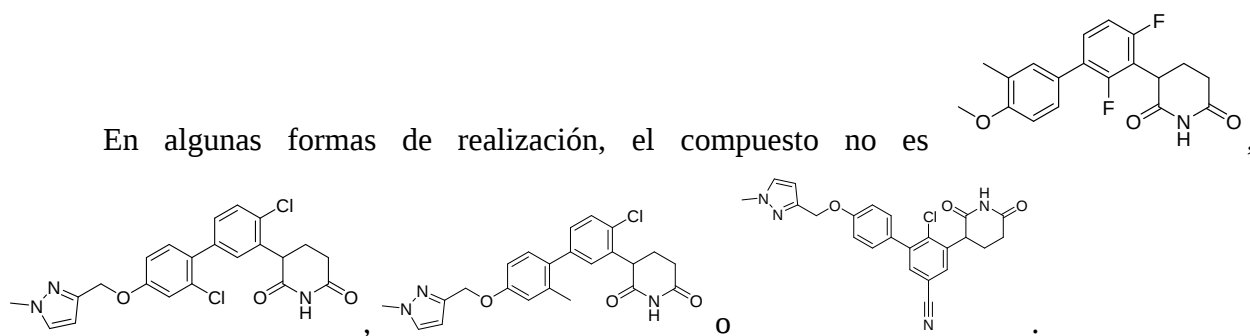


En ciertas formas de realización, el compuesto se presenta en una mezcla racémica. En

ciertas formas de realización, el compuesto en una mezcla racémica es o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



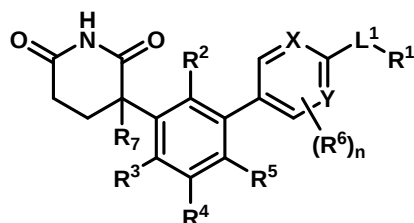
15 En ciertas formas de realización, esta divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.



En algunas formas de realización, el compuesto tiene un Dmax% de 20 % o mayor.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de

5 Fórmula (V):



Fórmula (V)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

L¹ es:

- 10 • un enlace;
- $^{*}\text{-O}(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-}$, $^{*}\text{-S}(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-}$, $^{*}\text{-C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos}$ -, o $^{*}\text{-NR}'(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-}$, $^{*}\text{-NR}'(\text{C}=\text{O})(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-C}(\text{=O})\text{-}^{*}$, $^{*}\text{-(C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilenos})\text{-C}(\text{=O})\text{-}$, donde el alquilenos está opcionalmente sustituido con 1-2 **R^a** y donde * indica el punto de unión de **L¹** al anillo que comprende **X** e **Y**;
- 15 • $-(\text{C}=\text{O})\text{-}$; o
- tomado junto con **Y** para formar un anillo adicional fusionado con el anillo que contiene **X** e **Y**, donde el sistema de anillo fusionado incluye 9 o 10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo en el anillo adicional son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**) y O, donde el anillo adicional está sustituido con **R₁** y está en forma opcional además sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**;
- 20 y
- cada uno de **X** e **Y** es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en N y CH;
- 25 **R¹** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, **R^b**, -OR^b , $\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}^b$, $\text{-N(R}')\text{R}^b$, CN, halo, y $\text{-NR}'\text{C(O)R}''$;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , OMe, F, Cl y Br;

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno y R^c ;

5 cada uno de R^6 es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en: deuterio, halo; ciano; C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente R^a ; C_{3-6} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente R^a ; C_{2-6} alqueno; C_{2-6} alquino; C_{1-4} alcoxi; $-S(O)_{0-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ alquilo); $-C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)OH$; $-N(R')C(=O)(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)NR'R''$, R^g , y $-(CH_2)_{1-2}R^g$;

n se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , Ome, F, Cl y Br;

15 cada ocurrencia de R^a es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: $-OH$; $-halo$; $-NR^eR^f$; C_{1-4} alcoxi; C_{1-4} haloalcoxi; $-C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)OH$; $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ alquilo); y ciano;

cada ocurrencia de R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno;

cada ocurrencia de R^c es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: 20 deuterio; halo; ciano; C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente R^a ; C_{3-6} cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente R^a ; C_{2-6} alqueno; C_{2-6} alquino; C_{1-4} alcoxi; $-S(O)_{0-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ alquilo); $-C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)OH$; $-N(R')C(=O)(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)NR'R''$, R^g , y $-(CH_2)_{1-2}R^g$;

cada ocurrencia de R^d es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con de 1–3 seleccionados de manera independiente R^a ; $-C(O)(C_{1-4}$ alquilo); $-C(O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-OH$; y C_{1-4} alcoxi;

30 cada ocurrencia de R^e y R^f es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: H; deuterio; C_{1-6} alquilo; $-C(O)(C_{1-4}$ alquilo); $-C(O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-OH$; y C_{1-4} alcoxi; y

cada ocurrencia de R^g es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

• C₃₋₇ cicloalquilo o C₃₋₇ cicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^a**;

5 • heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–7 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^a**;

10 • heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 oxo o **R^a**; y

15 • C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido con de 1–4 **R^a**;
cada ocurrencia de **R'** y **R''** es seleccionada de manera independiente del grupo que
consiste en: hidrógeno; y C₁₋₄ alquilo.

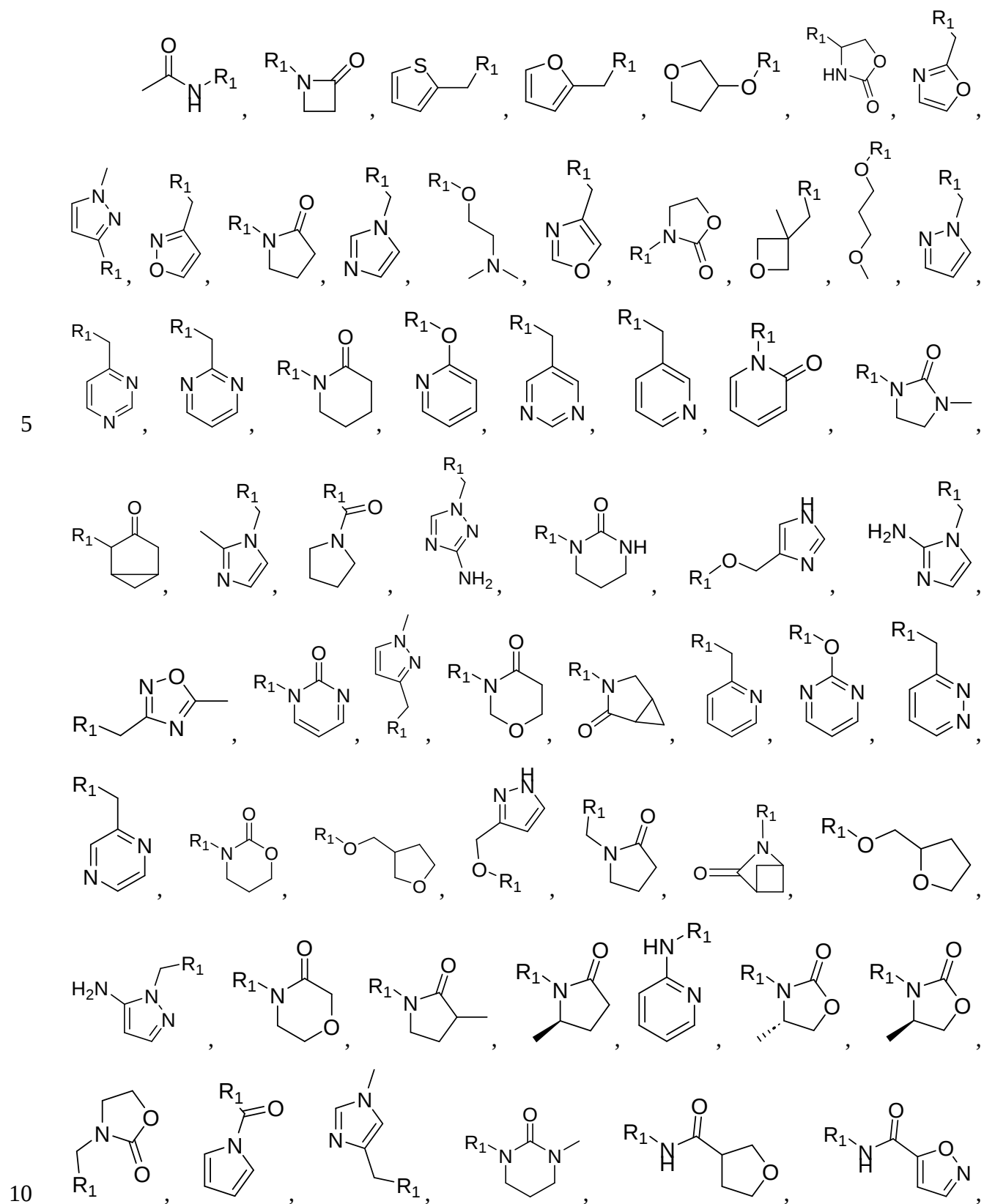
En algunas formas de realización donde R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno, R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno dentro de siete átomos del átomo de carbono entre X e Y. En algunas formas de realización, R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno dentro de seis átomos del átomo de carbono entre X e Y. En algunas formas de realización, R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno dentro de cinco átomos del átomo de carbono entre X e Y. En algunas formas de realización, R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno dentro de cuatro átomos del átomo de carbono entre X e Y. En algunas formas de realización, R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno dentro de tres átomos del átomo de carbono entre X e Y.

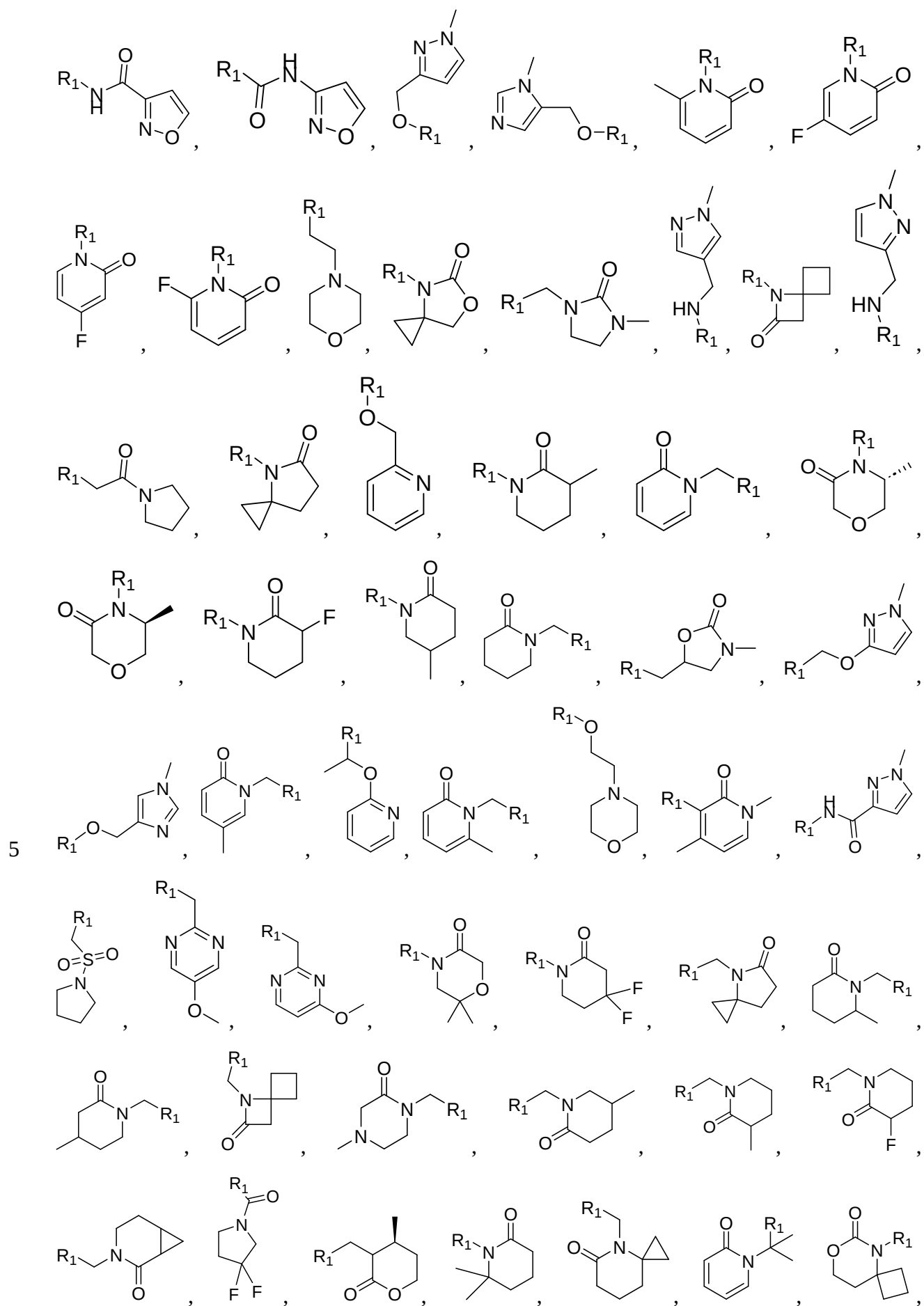
25 **Grupos de aceptor de enlace de hidrógeno.**

En algunas formas de realización donde R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno, el aceptor de enlace de hidrógeno se selecciona de un grupo carbonilo, grupo sulfonilo, grupo heteroaromático que contiene nitrógeno, grupo heteroaromático que contiene oxígeno, y un grupo alifático o cicloalifático que contiene oxígeno.

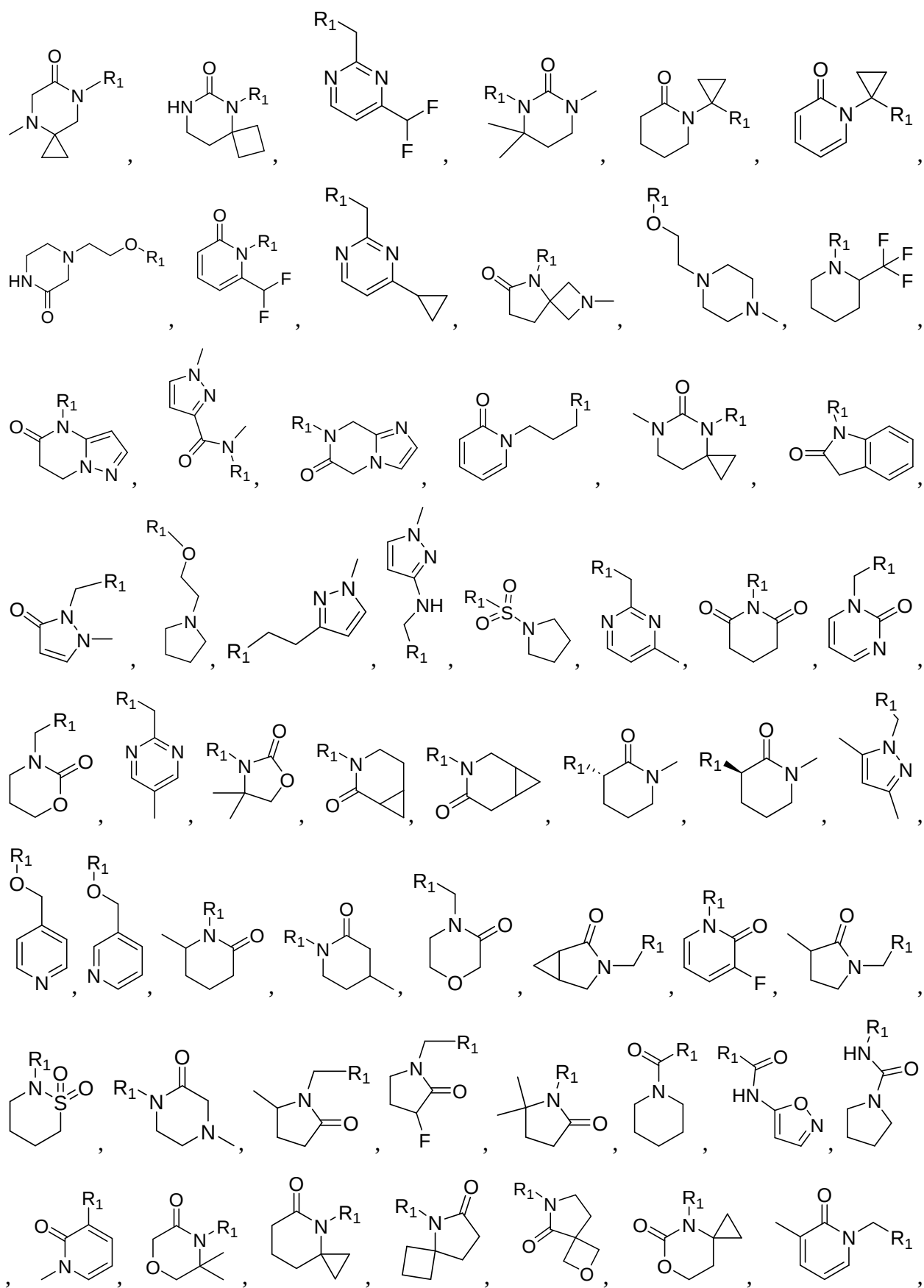
30 En algunas formas de realización donde R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno, el aceptor de enlace de hidrógeno se selecciona de un grupo amida, lactama, carbamato, piridona, pirimidinona, piperazinona, piridazinona, urea, sulfonamida, sulfona, pirimidina, pirazina, piridazina, piridina, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, tiadiazol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano o metoxi alquilo.

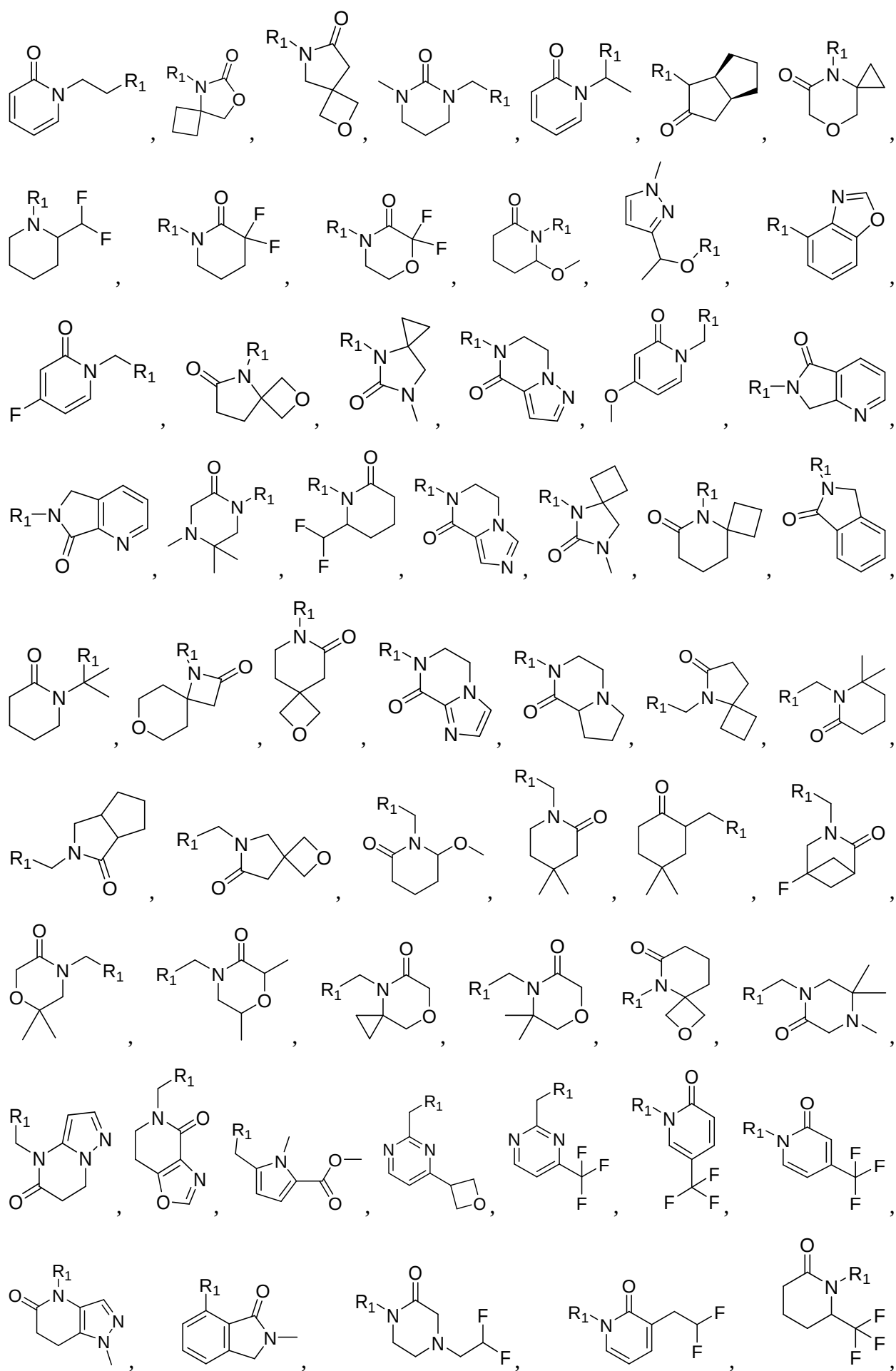
En algunas formas de realización donde R^b comprende un aceptor de enlace de hidrógeno, el aceptor de enlace de hidrógeno se selecciona de:



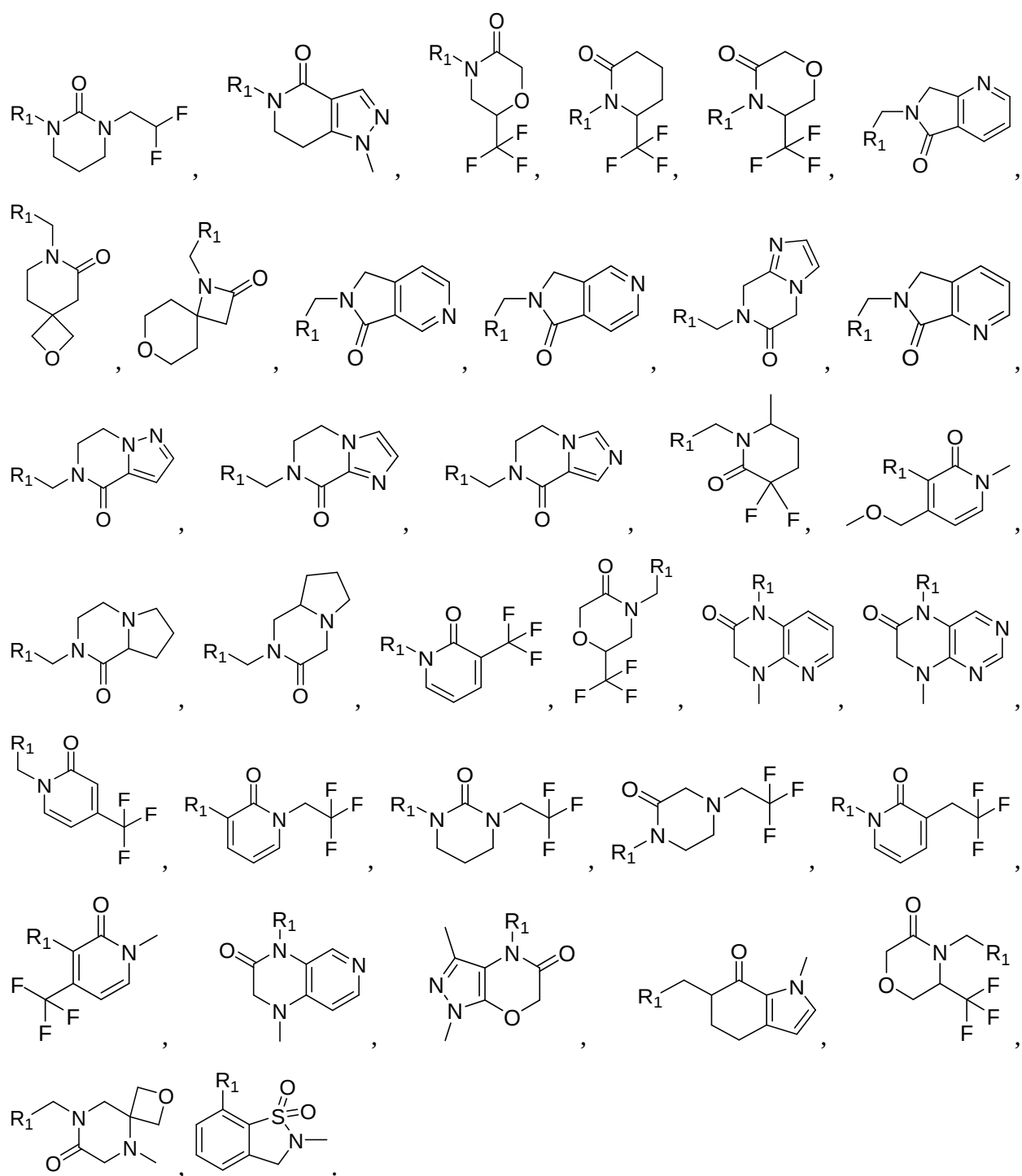


5



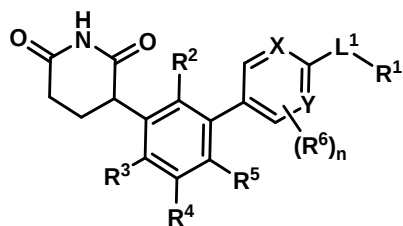


5



Compuestos de Fórmula (IV).

10 En un aspecto, esta divulgación presenta compuestos de Fórmula (IV) o sus sales farmacéuticamente aceptables,



Fórmula (IV)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

L¹ es:

- un enlace;
- $^{*}-O(C_0-C_4 \text{ alquilen})-$, $^{*}-S(C_0-C_4 \text{ alquilen})-$, $^{*}-C_1-C_4 \text{ alquilen}-$, o $^{*}-NR'(C_0-C_4 \text{ alquilen})-$, $^{*}-NR'(C=O)(C_0-C_4 \text{ alquilen})-$, $-(C_1-C_4 \text{ alquilen})-C(=O)-^{*}$, $^{*}-(C_1-C_4 \text{ alquilen})-C(=O)-$, donde el alquilen está opcionalmente sustituido con 1-2 **R^a** y donde ***** indica el punto de unión de **L¹** al anillo que comprende **X e Y**; o

- $-(C=O)-$;

cada uno de **X e Y** es seleccionado de manera independiente del grupo que consiste en N y CH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, **R^b**, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R')R^b$, CN, halo, y $-NR'C(O)R''$;

siempre que $-L^1-R^1$ no incluye enlaces O-O, N-O, N-N, O-S, S-S, o N-S; además siempre que **L¹** debe ser un enlace cuando **R¹** es CN, halo, o $-NR'C(O)R''$; y además siempre que **L¹** no puede ser un enlace cuando **R¹** es hidrógeno;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, CH₃, CHF₂, CF₃, OMe, F, y Cl;

cada uno de **R³**, **R⁴** y **R⁵** es de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y **R^c**;

cada uno de **R⁶** es de manera independiente seleccionado **R^c**;

n se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

cada ocurrencia de **R^a** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: $-OH$; $-halo$; $-NR^eR^f$; $C_{1-4} \text{ alcoxi}$; $C_{1-4} \text{ haloalcoxi}$; $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ alquilo})$; $-C(=O)(C_{1-4} \text{ alquilo})$; $-C(=O)OH$; $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ alquilo})$; y ciano;

cada ocurrencia de **R^b** es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

- C₃₋₁₀ cicloalquilo o C₃₋₁₀ cicloalquilenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**;

- heterociclilo o heterocicloalquilenilo que incluye 3-10 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo o heterocicloalquilenilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**;

- heteroarilo que incluye 5-10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H),

$N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c ; y

- C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c ;

5 cada ocurrencia de R^c es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: halo; ciano; C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente R^a ; C_{2-6} alqueno; C_{2-6} alquino; C_{1-4} alcoxi; $-S(O)_{0-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ alquilo); $-C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-C(=O)OH$; $-N(R')C(=O)(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)NR'R''$, R^g , y $-(CH_2)_{1-2} R^g$;

10 cada ocurrencia de R^d es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con de 1–3 seleccionados de manera independiente R^a ; $-C(O)(C_{1-4}$ alquilo); $-C(O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-OH$; y C_{1-4} alcoxi;

15 cada ocurrencia de R^e y R^f es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: H; C_{1-6} alquilo; $-C(O)(C_{1-4}$ alquilo); $-C(O)O(C_{1-4}$ alquilo); $-CONR'R''$; $-S(O)_{1-2}NR'R''$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ alquilo); $-OH$; y C_{1-4} alcoxi; y

cada ocurrencia de R^g es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en:

- C_{3-7} cicloalquilo o C_{3-7} cicloalqueno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^a ;

20

- heterociclilo o heterocicloalqueno que incluye 3–7 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heterociclilo o heterocicloalqueno está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^a ;

25

- heteroarilo que incluye 5–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 R^a ; y

- C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con de 1–4 R^a ;

30 cada ocurrencia de R' y R'' es seleccionada de manera independiente del grupo que consiste en: hidrógeno; y C_{1-4} alquilo.

Variable L¹

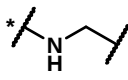
En algunas formas de realización, L^1 es $^*O(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, $^*S(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, $^*C_1-C_4 \text{ alquileo}-$, o $^*NR'(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, donde el alquileo está opcionalmente sustituido con 1-2 R^a y donde $*$ indica el punto de unión de L^1 al anillo fenilo.

En algunas formas de realización, L^1 es $^*O(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, donde la porción alquileo está opcionalmente sustituida con de 1-2 R^a . En algunas formas de realización, L^1 es $^*O(C_1-C_4 \text{ alquileo})-$, la porción alquileo está opcionalmente sustituida con de 1-2 R^a . En algunas formas de realización, L^1 es $^*O(C_1-C_4 \text{ alquileo})-$ no sustituido. Por ejemplo, L^1 puede ser $^*OCH_2-$ o $^*OCH_2CH_2-$.

En ciertas formas de realización, L^1 es $^*OCH_2-$.

En ciertas formas de realización, L^1 es $^*C_1-C_4 \text{ alquileo}-$ opcionalmente sustituido con de 1-2 R^a . En ciertas formas de realización, L^1 es $^*C_1-C_4 \text{ alquileo}$ no sustituido. En ciertas formas de realización, L^1 se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, y $-CH_2CH_2CH_2-$. Por ejemplo, L^1 puede ser $-CH_2-$.

En ciertas formas de realización, L^1 es $^*NR'(C_0-C_4 \text{ alquileo})-$, donde la porción alquileo está opcionalmente sustituida con de 1-2 R^a . En ciertas formas de realización, L^1 es $^*NR'(C_1-C_4 \text{ alquileo})-$, donde la porción alquileo está opcionalmente sustituida con de 1-2 R^a . En ciertas formas de realización, L^1 es $^*NR'(C_1-C_4 \text{ alquileo})-$, donde la porción alquileo está

no sustituida. En ciertas formas de realización, $-R'-$ es H. Por ejemplo, L^1 puede ser . Para aún otro ejemplo, L^1 puede ser $-NH-$.

En ciertas formas de realización, L^1 es $-(C=O)-$.

Variables X e Y.

En ciertas formas de realización, **X e Y** son ambos CH.

En ciertas formas de realización, uno de **X e Y** es N, y el otro uno de **X e Y** es CH.

En ciertas formas de realización, **X** es N, e **Y** es CH.

En ciertas formas de realización, **Y** es N, y **X** es CH.

Variable R^1 .

En algunas formas de realización, R^1 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^1 es R^b .

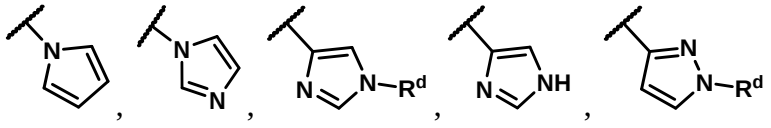
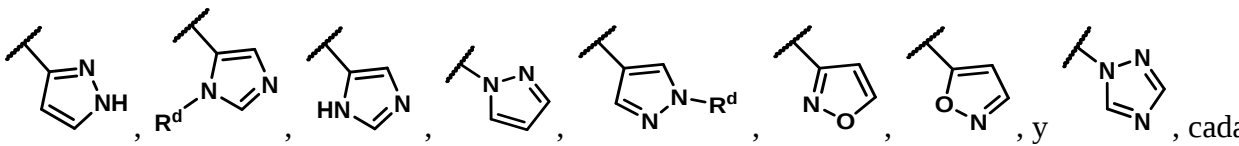
En algunas formas de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-OR^b$, y $N(R')R^b$.

En algunas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 5-10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente R^c . En algunas formas de

realización, R^b es heteroarilo que incluye 5–6 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente R^c .

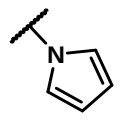
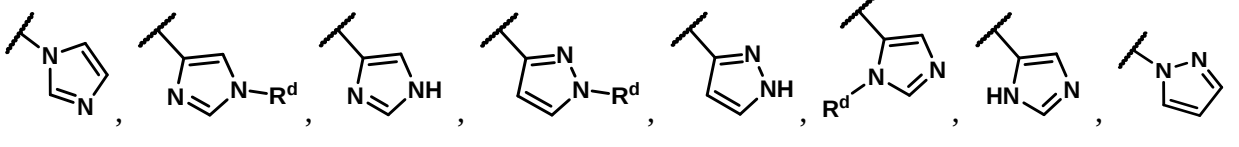
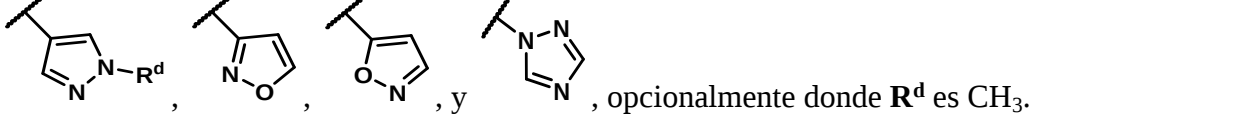
5 En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–2 R^c seleccionados de manera independiente.

10 En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂. En ciertas formas de realización, R^b se

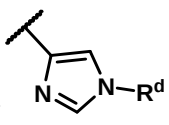
selecciona del grupo que consiste en , , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–2 seleccionados de manera independiente

15 R^c .

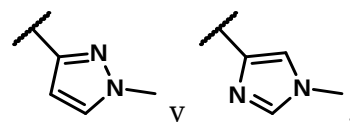
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

, , , opcionalmente donde R^d es CH₃.

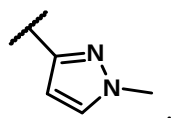
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

20 y , opcionalmente donde R^d es CH₃.

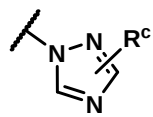
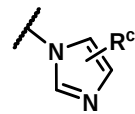
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona de



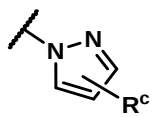
Por ejemplo, R^b puede ser



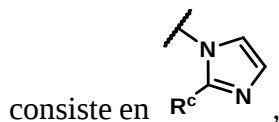
En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



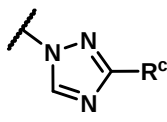
, y



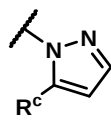
. En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que



,



, y

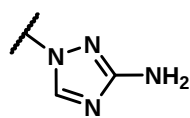
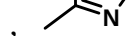
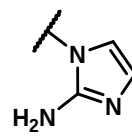


.

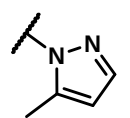
En ciertas formas de realización, R^c se selecciona

del grupo que consiste en C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente R^a y $-NR^eR^f$, opcionalmente donde R^c es metilo o $-NH_2$.

En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

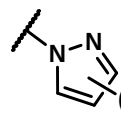


, y

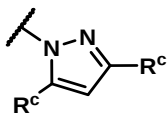


.

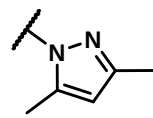
En ciertas formas de realización, R^b es



. En ciertas formas de realización, R^b

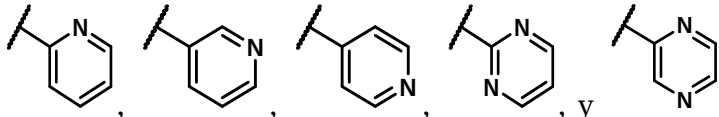
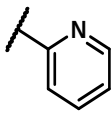
es . En ciertas formas de realización, R^c es C_{1-10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente R^a y $-NR^eR^f$, opcionalmente

donde R^c es metilo. En ciertas formas de realización, R^b es



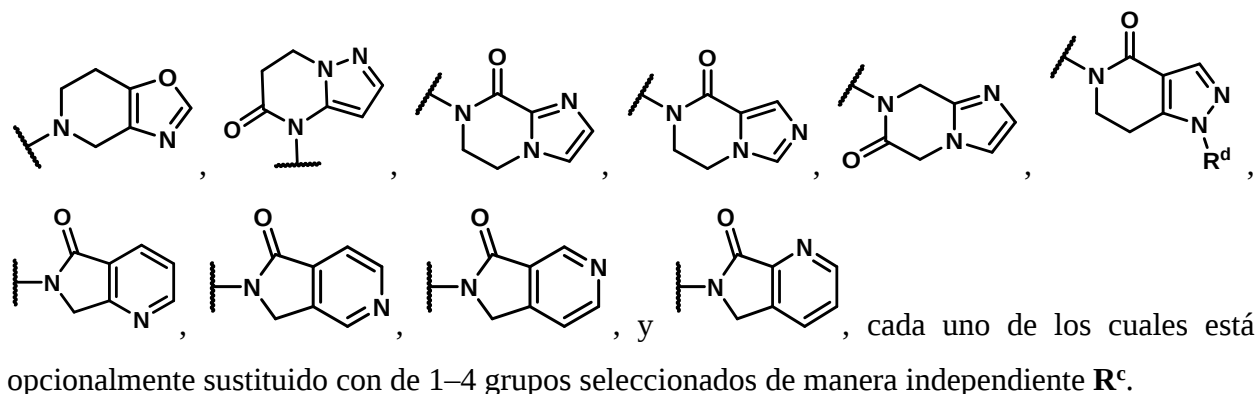
.

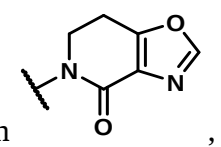
En algunas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c . En ciertas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂. En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que

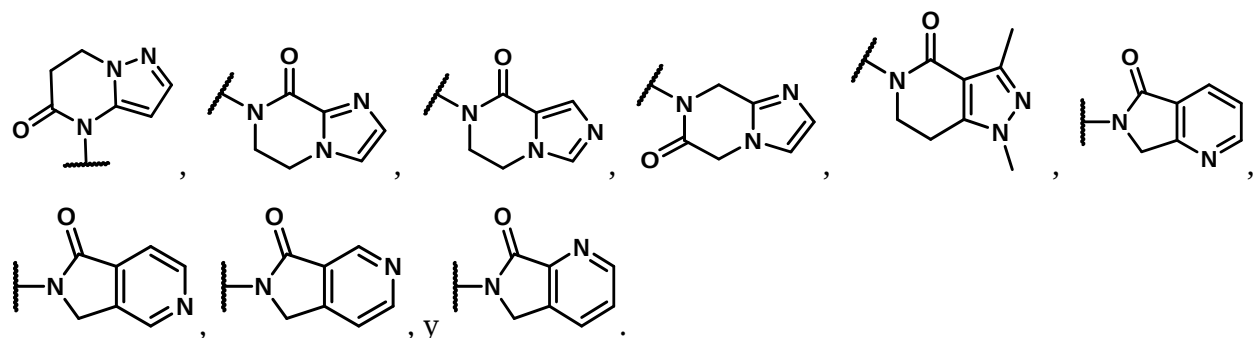
consiste en . Por ejemplo, R^b puede ser .

En algunas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 7–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente R^c . En algunas formas de realización, R^b es heteroarilo que incluye 9–10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente R^c .

En algunas formas de realización, donde R^b es heteroarilo que incluye 9 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente del listado que consiste en oxo y R^c . En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

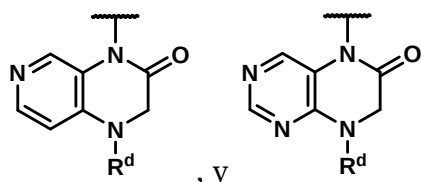
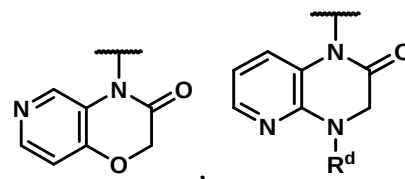


En ciertas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en ,



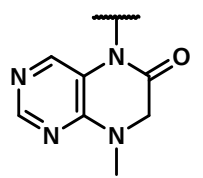
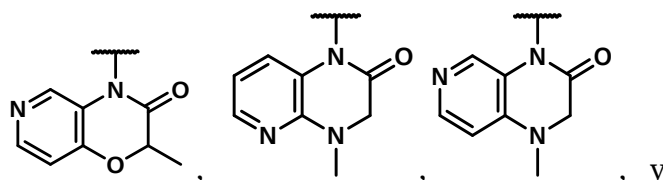
En algunas formas de realización, **R^b** es heteroarilo que incluye 10 átomos de anillo, donde de 1–4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente **R^c**. En ciertas formas de

5 realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en



, y , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 grupos seleccionados de manera independiente **R^c**. En ciertas formas de realización, **R^b** se

selecciona del grupo que consiste en



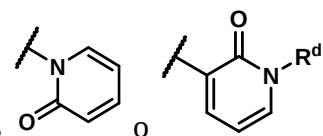
10 En algunas formas de realización, **R^b** es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 3–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**.

15 En algunas formas de realización, **R^b** es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 4–6 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**.

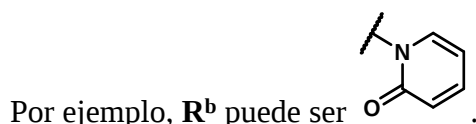
20 En algunas formas de realización, **R^b** es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 5–6 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**.

En ciertas formas de realización, R^b es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

En ciertas formas de realización, R^b es heterocicloalquenilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del



grupo que consiste en oxo y R^c . En ciertas formas de realización, R^b es En ciertas formas de realización, R^d es CH₃.

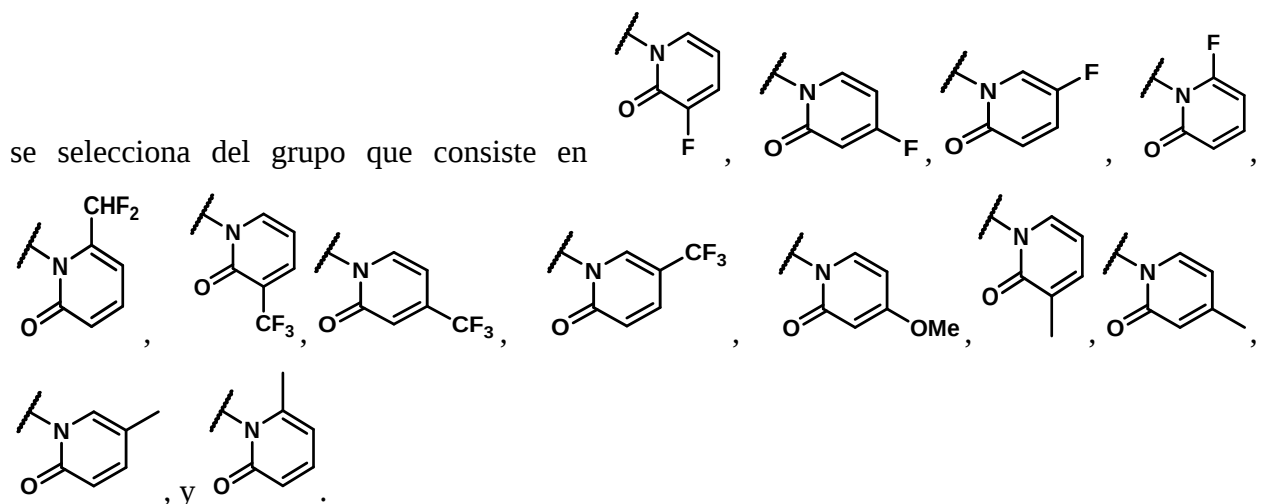


Como otro ejemplo, R^b es

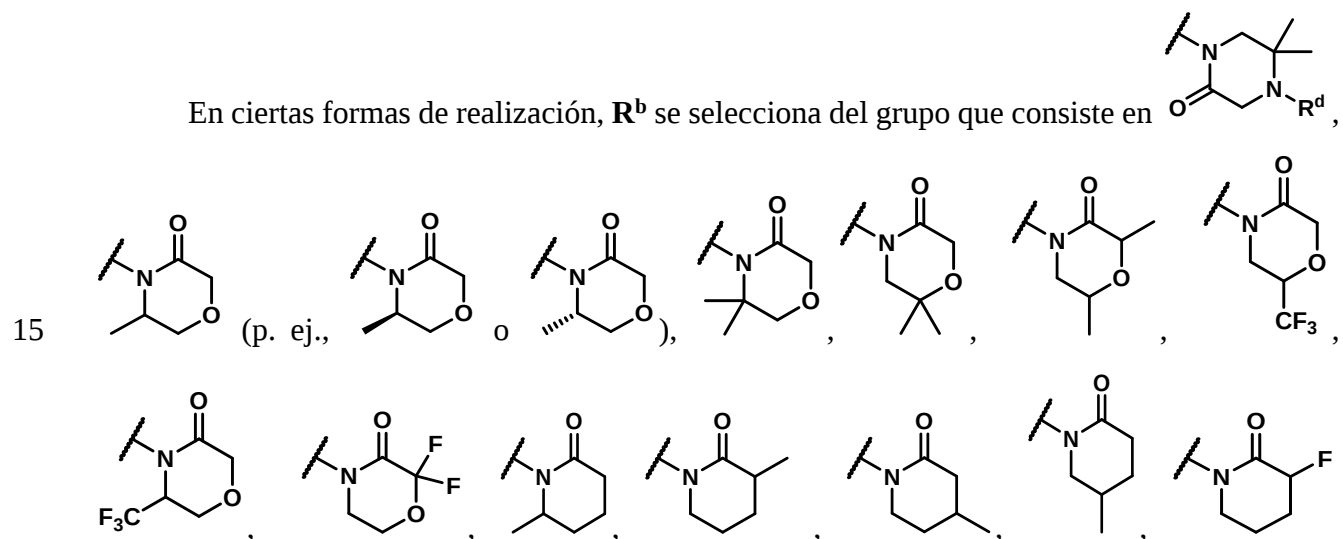
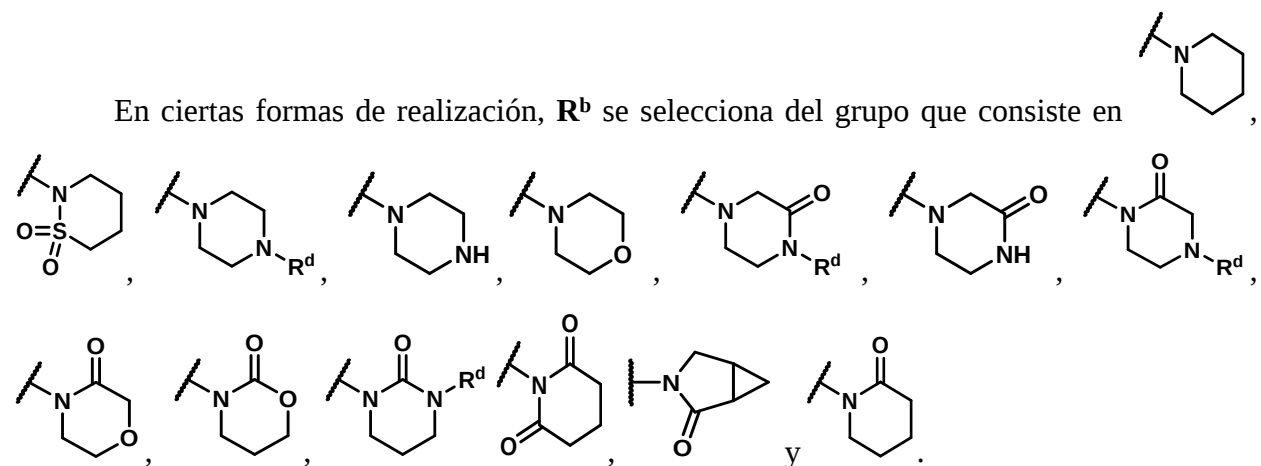
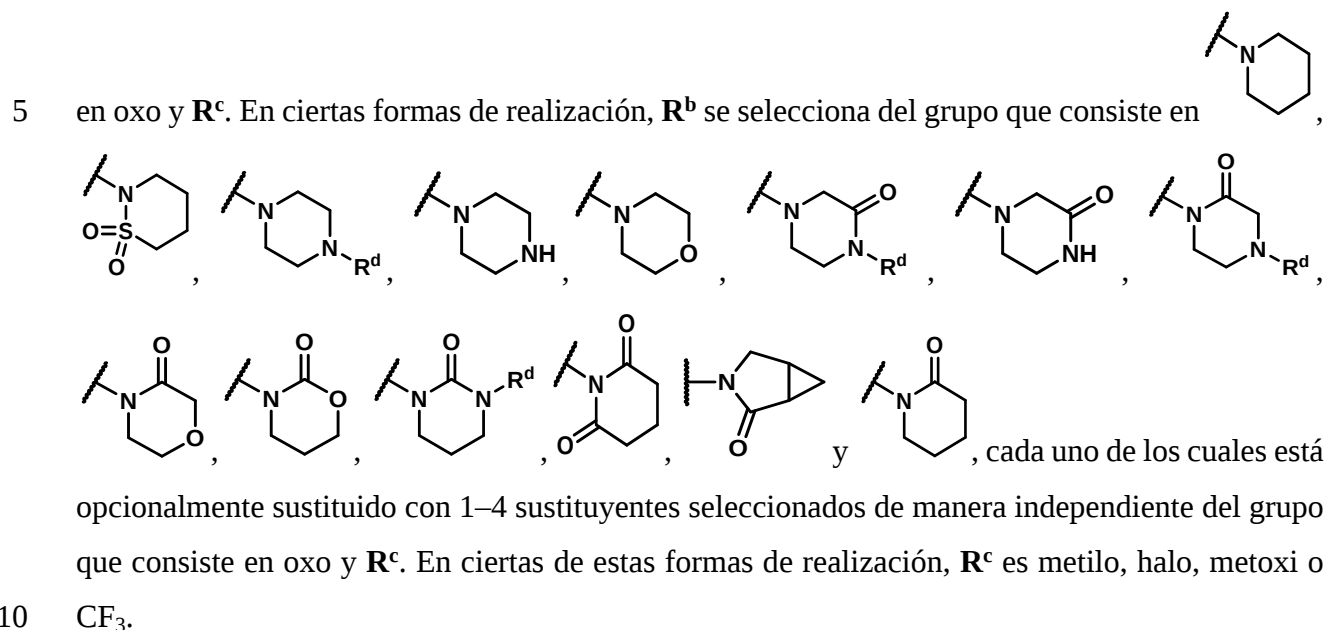
, que está sustituido con de 1–2 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c .

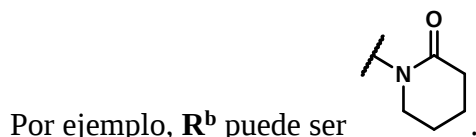
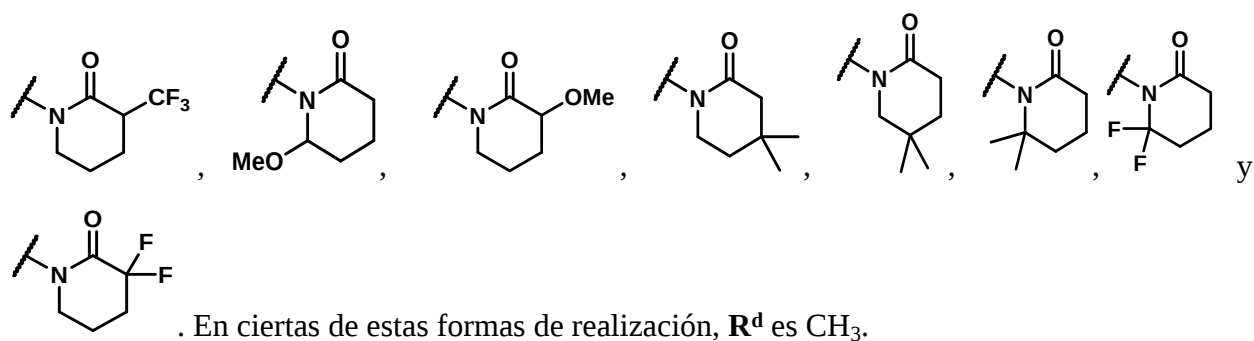
En ciertas formas de realización. R^b es

. En ciertas de estas formas de realización, cada ocurrencia de R^c se selecciona del grupo que consiste en C_{1–10} alquilo opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera independiente R^a , C_{1–4} alcoxi, halo, y $-NR^eR^f$. En ciertas formas de realización, R^c se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, $-CHF_2$, $-CF_3$, metoxi, fluoro, cloro, y NH₂. En ciertas formas de realización, R^b



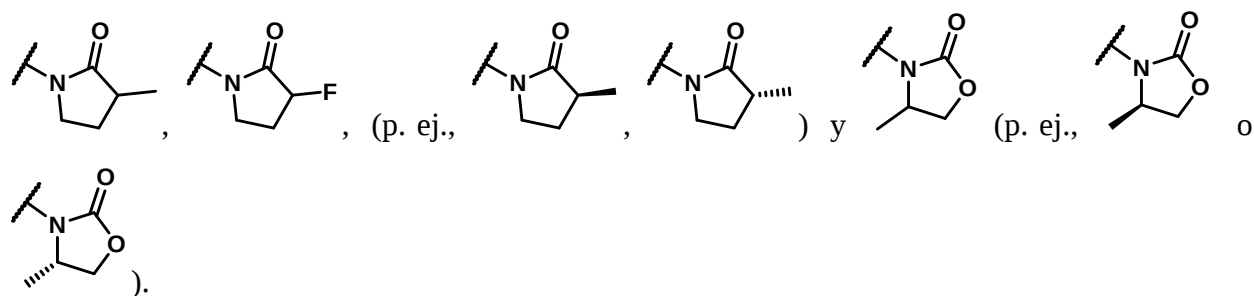
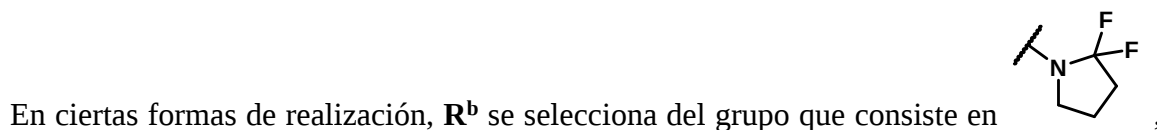
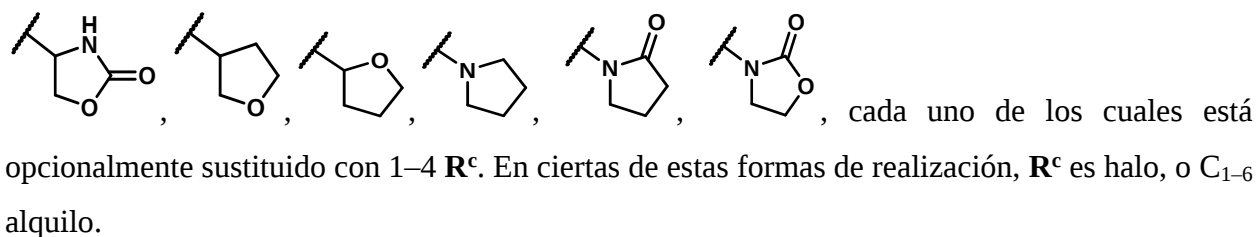
En algunas formas de realización, **R^b** es heterociclilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste



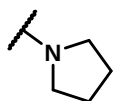
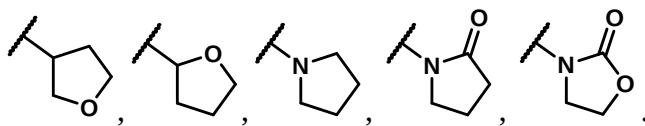
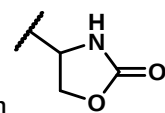


En algunas formas de realización, R^b es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

En algunas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c . En algunas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

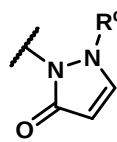


En algunas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

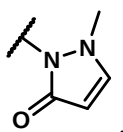


Por ejemplo, R^b puede ser

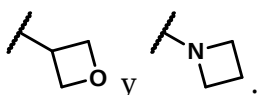
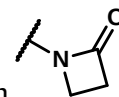
En algunas formas de realización, donde R^b es heterocicloalquenilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .



En ciertas formas de realización, donde R^b es , opcionalmente donde R^b es



En algunas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

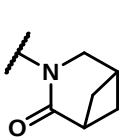
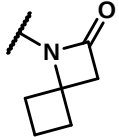
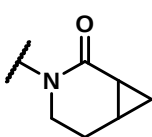


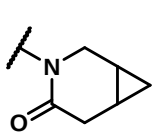
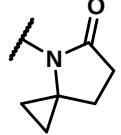
En algunas formas de realización, R^b es heterociclilo o heterocicloalquenilo que incluye 7–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

En algunas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 7–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

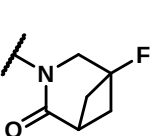
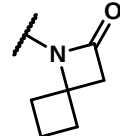
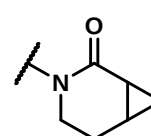
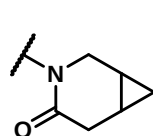
En algunas formas de realización, R^b es heterociclilo que incluye 7 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del

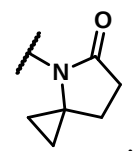
grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**. En ciertas formas

de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en , , ,

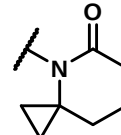
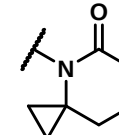
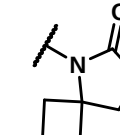
, y , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-4

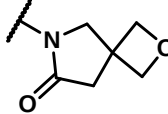
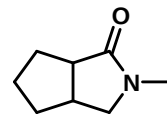
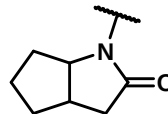
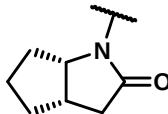
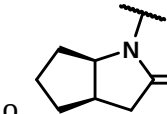
5 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**. En ciertas formas de realización, **R^b** se

selecciona del grupo que consiste en , , , , y

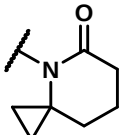
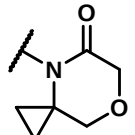
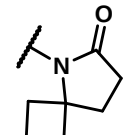
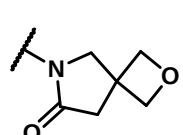
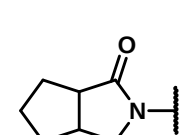
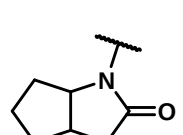
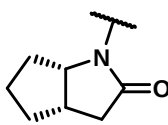
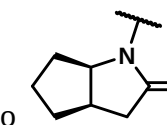


En algunas formas de realización, **R^b** es heterociclilo que incluye 8 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**. En ciertas formas

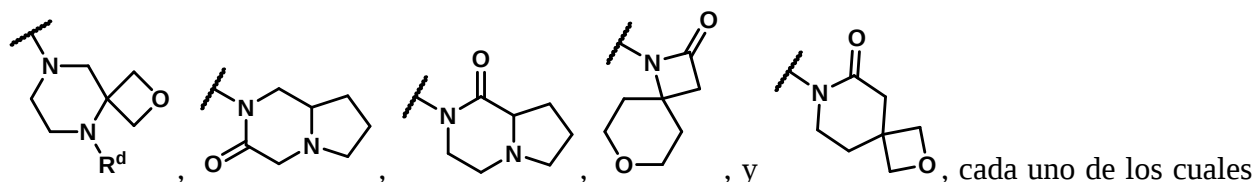
de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en , , ,

, ,  (p. ej., , o ), cada uno de

los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**. En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en

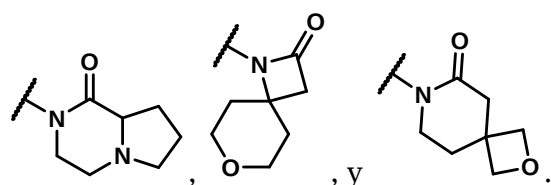
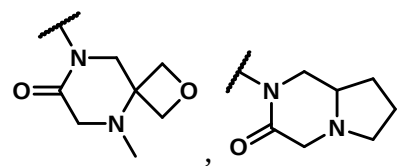
, , , , , y  (p. ej., , o ).

En algunas formas de realización, **R^b** es heterociclilo que incluye 9 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**. En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en

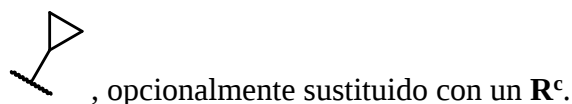


está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**. En ciertas de estas formas de realización, **R^d** es CH₃. En ciertas

formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en



En algunas formas de realización, **R^b** es C_{3–10} cicloalquilo o C_{3–10} cicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**. En ciertas formas de realización, **R^b** puede ser



Variable **R²**, **R³**, **R⁴**, y **R⁵**

En algunas formas de realización, **R²** es hidrógeno.

En algunas formas de realización, **R²** es cloro o fluoro. En ciertas formas de realización, **R²** es cloro.

En algunas formas de realización, **R³**, **R⁴** y **R⁵** son hidrógeno.

En algunas formas de realización, **R²** es cloro, y **R³**, **R⁴** y **R⁵** son hidrógeno.

Variable **n** y **R⁶**

En algunas formas de realización, **n** es 0.

En algunas formas de realización, **n** es 1 o 2.

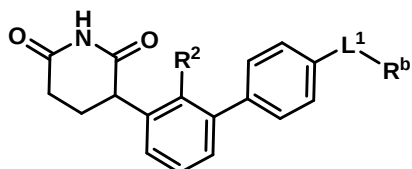
En algunas formas de realización, **R⁶** se selecciona del grupo que consiste en halo; ciano; C_{1–10} alquilo que está opcionalmente sustituido con de 1–6 grupos seleccionados de manera

independiente R^a ; C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi; y $-NR^eR^f$; opcionalmente donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en ciano, cloro, fluoro, metilo, etilo, $-CHF_2$, metoxi, $-OCHF_2$, y $-NH_2$.

Combinaciones no limitantes.

Fórmula (I-1).

- 5 En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (I-1)

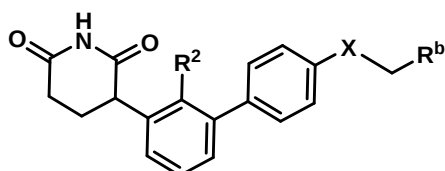


Fórmula (I-1).

Fórmula (I-2)

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de

- 10 Fórmula (I-2)



Fórmula (I-2),

donde X es $-NH-$ o $-O-$.

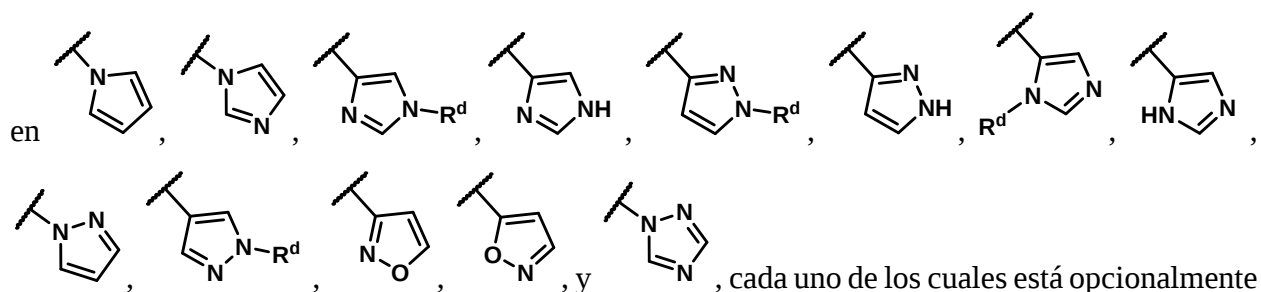
En ciertas formas de realización de Fórmula (I-2), X es $-NH-$.

En ciertas formas de realización de Fórmula (I-2), en X es $-O-$.

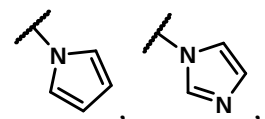
- 15 En ciertas formas de realización de Fórmula (I-2), R^2 es cloro.

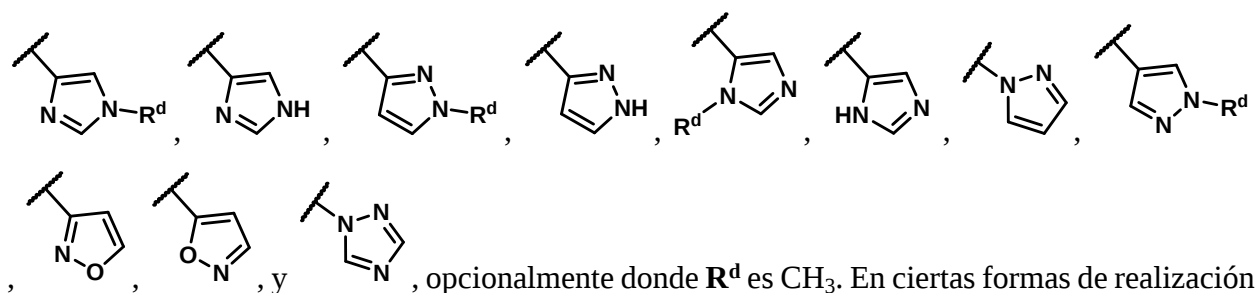
En ciertas formas de realización de Fórmula (I-2), R^b es a heteroarilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente R^c .

- 20 En ciertas formas de realización de Fórmula (I-2), R^b se selecciona del grupo que consiste

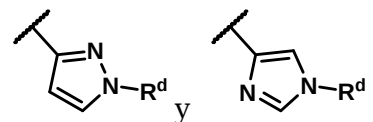


de realización de Fórmula (I-2), R^b se selecciona del grupo que consiste en



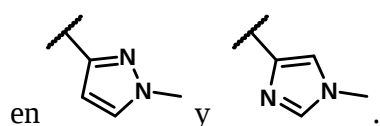


de Fórmula (I-2), R^b se selecciona del grupo que consiste en

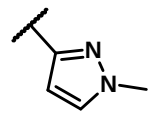


opcionalmente donde R^d es CH_3 .

En ciertas formas de realización de Fórmula (I-2), R^b se selecciona del grupo que consiste

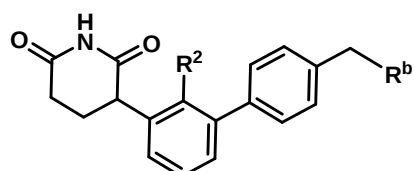


En ciertas formas de realización de Fórmula (I-2), R^b es



Fórmula (I-3)

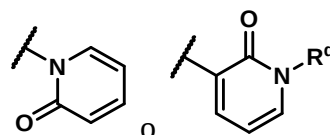
En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (I-3)



Fórmula (I-3).

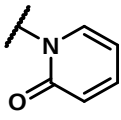
En ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), R^2 es cloro.

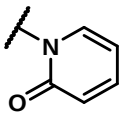
En ciertas formas de realización de Fórmula (I-2), R^b es heterocicloalquenilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

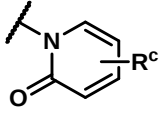


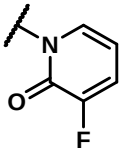
En ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), R^b es

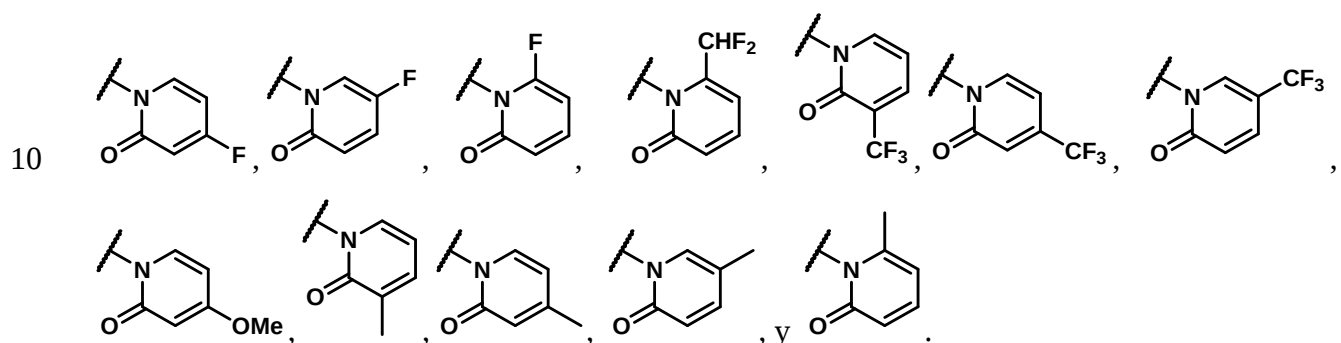
uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-2 sustituyentes seleccionados de manera

independiente R^c . En ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), donde R^b es , que está opcionalmente sustituido con de 1-2 seleccionados de manera independiente R^c .

Por ejemplo, R^b puede ser .

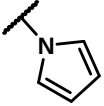
En ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), R^b es . En ciertas de estas formas de realización, cada ocurrencia de R^c se selecciona del grupo que consiste en C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido con de 1-6 grupos seleccionados de manera independiente R^a , C_{1-4} alcoxi, halo, y $-NR^eR^f$. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 121 o 122, donde R^c se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, $-CHF_2$, $-CF_3$, metoxi, fluoro, cloro, y NH_2 .

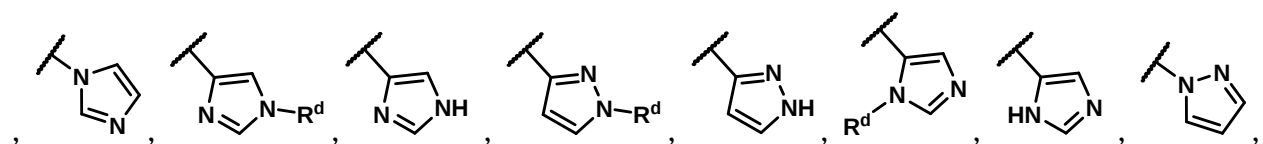
En ciertas de estas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en ,

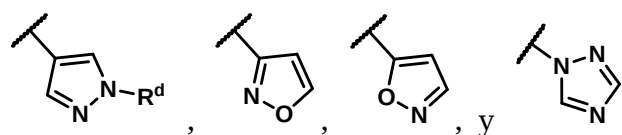


En ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), R^b es heteroarilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heteroarilo está

15 opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c . En

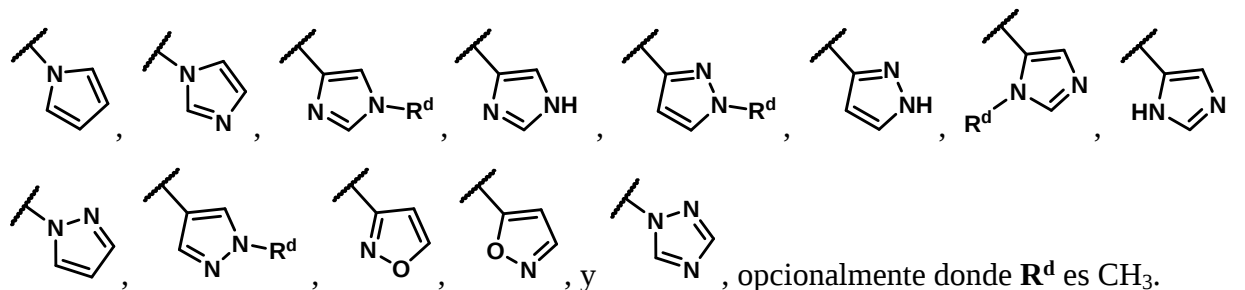
ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), R^b se selecciona del grupo que consiste en ,



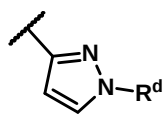


$\text{N}=\text{N}-\text{R}^d$, $\text{N}-\text{O}$, $\text{O}-\text{N}$, y $\text{N}=\text{N}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-2 seleccionados de manera independiente R^e .

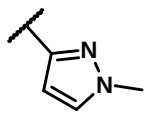
En ciertas de estas formas de realización, $\mathbf{R}^b$ se selecciona del grupo que consiste en



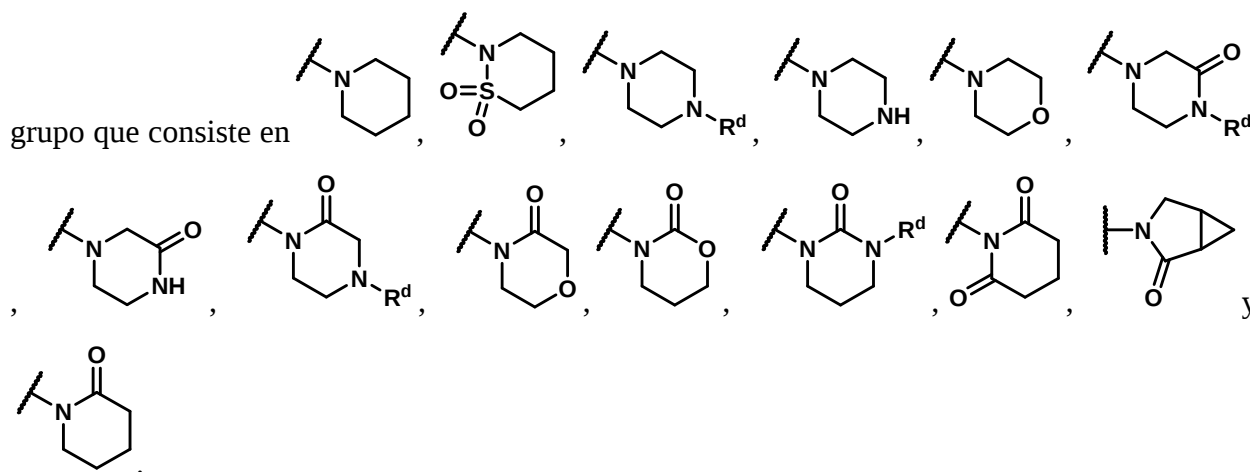
Por ejemplo, $\mathbf{R}^b$ puede ser , opcionalmente donde $\mathbf{R}^d$ es CH_3 .



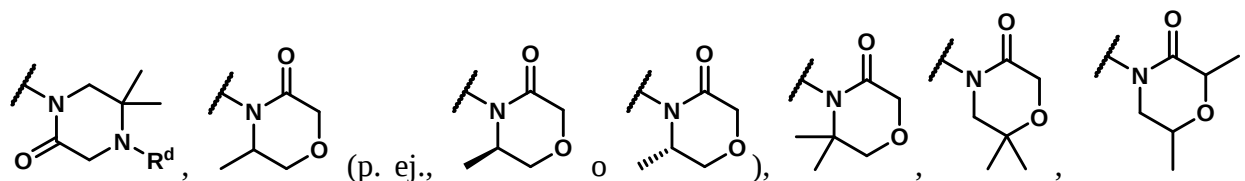
Para aún otro ejemplo, $\mathbf{R}^b$ puede ser

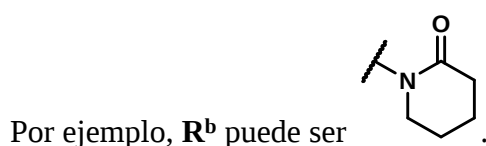
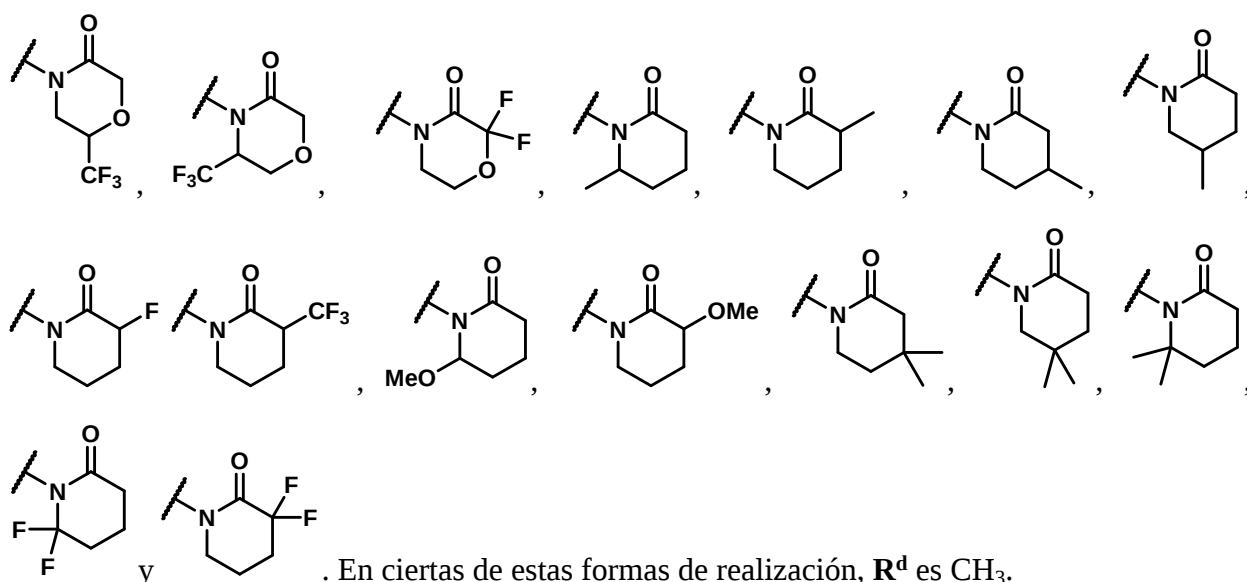


En ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), **R^b** es heterociclilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**. En ciertas de estas formas de realización, **R^b** se selecciona del



En ciertas de estas formas de realización, $\mathbf{R}^b$ se selecciona del grupo que consiste en

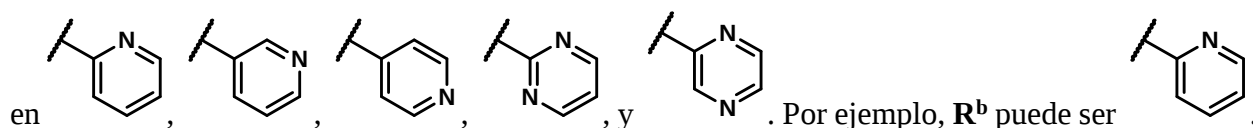




5 En ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), R^b es heteroarilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente R^c .

10 En ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), R^b es heteroarilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), $N(R^d)$, O, y $S(O)_{0-2}$.

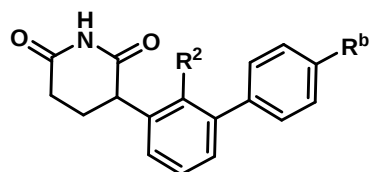
En ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), R^b se selecciona del grupo que consiste



En ciertas formas de realización de Fórmula (I-3), R^2 es cloro.

15 **Fórmula (I-4).**

En algunas formas de realización, compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (I-4)

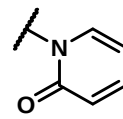


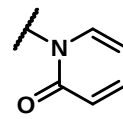
Fórmula (I-4).

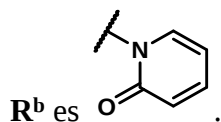
En algunas formas de realización de Fórmula (I-4), R^2 es cloro.

20 En algunas formas de realización de Fórmula (I-4), R^b es heterocicloalquenilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera

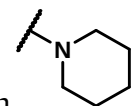
independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**.



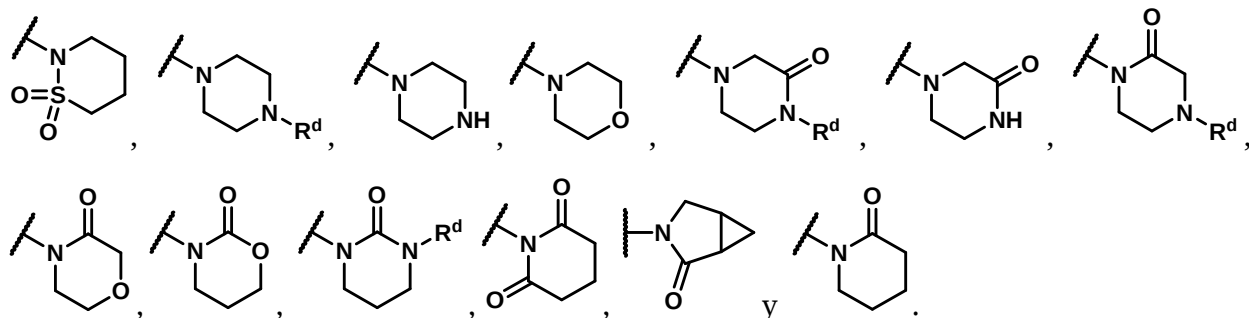
En algunas formas de realización de Fórmula (I-4), **R^b** es , que está
5 opcionalmente sustituido con de 1-4 s seleccionados de manera independiente **R^c**. Por ejemplo,

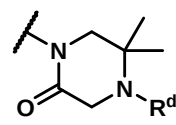


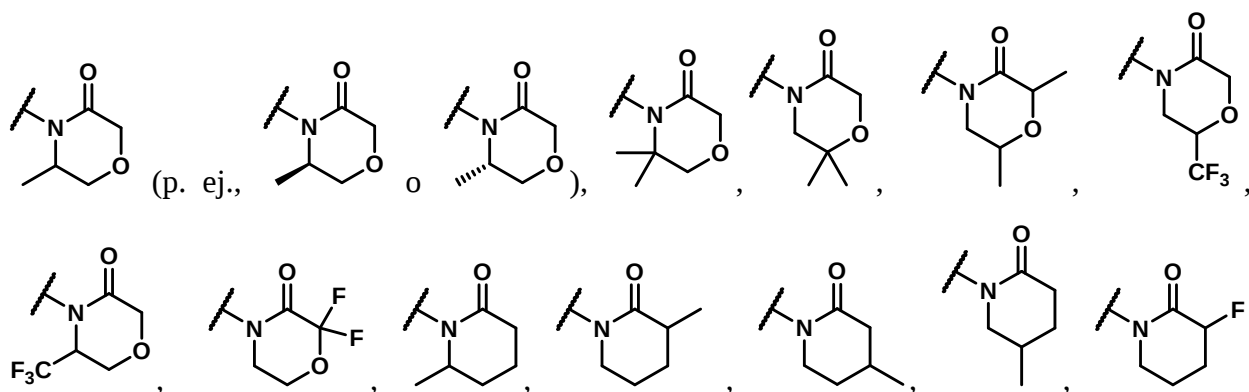
En algunas formas de realización de Fórmula (I-4), **R^b** es heterociclilo que incluye 6 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)₀₋₂, y donde el
10 heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**.

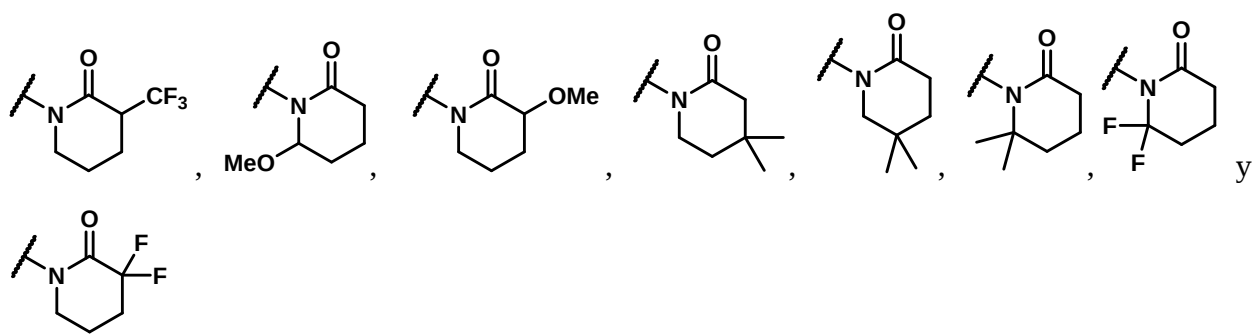


En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en

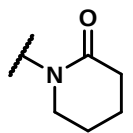


15 En ciertas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en ,





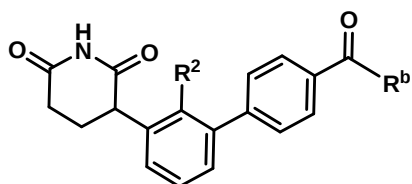
En ciertas de estas formas de realización, R^d es CH_3 .



Por ejemplo, R^b puede ser

5 **Fórmula (I-5)**

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (I-5)

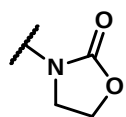
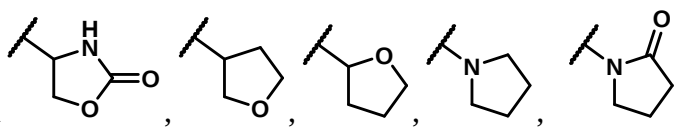


Fórmula (I-5).

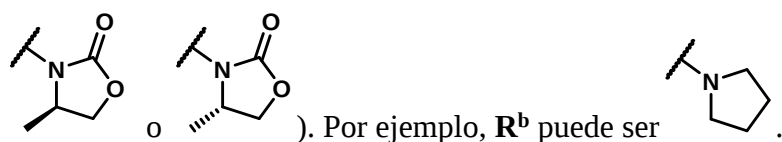
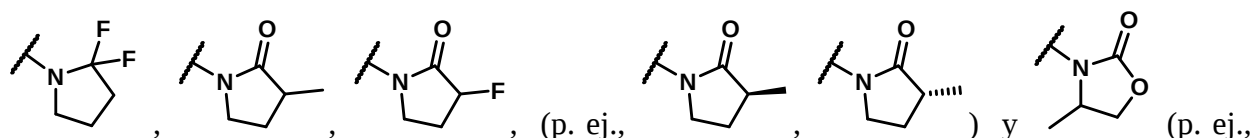
En algunas formas de realización de Fórmula (I-5), R^2 es cloro.

10 En algunas formas de realización de Fórmula (I-5), R^b es heterociclilo que incluye 5 átomos de anillo, donde de 1-3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c . En ciertas de estas formas de realización, R^b se

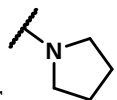
15 selecciona del grupo que consiste en



. En ciertas de estas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en

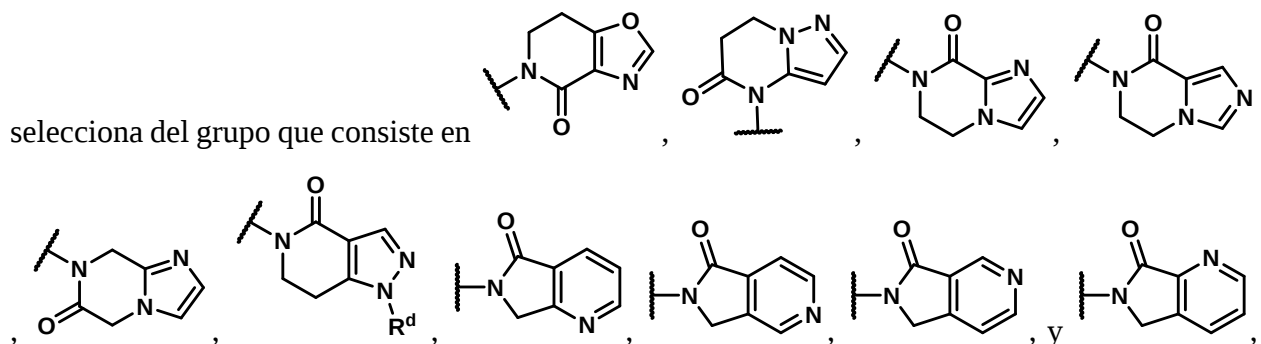


o). Por ejemplo, R^b puede ser

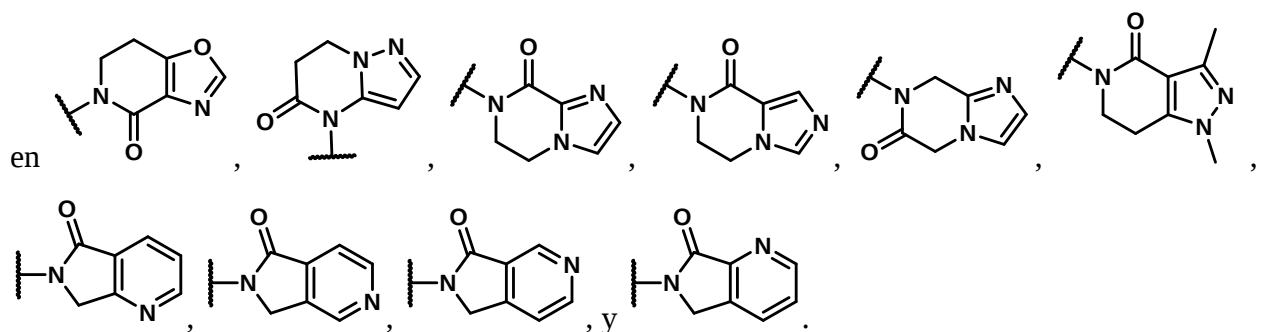


En algunas formas de realización de Fórmula (I-1), (I-2), (I-3) (I-4) o (I-5), R^b es heteroarilo que incluye 9 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

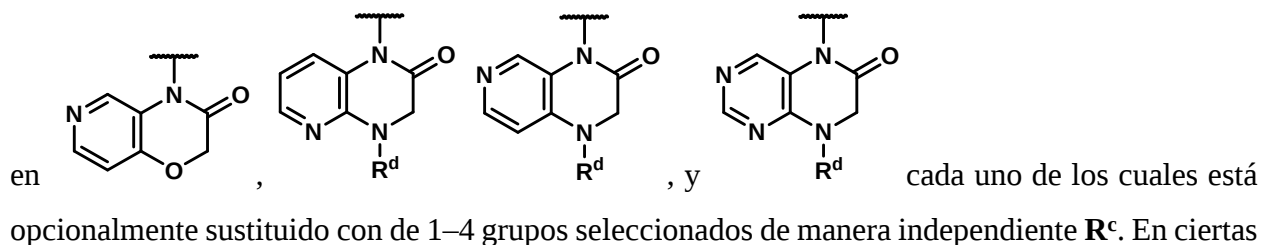
En algunas formas de realización de Fórmula (I-1), (I-2), (I-3) (I-4) o (I-5), R^b se



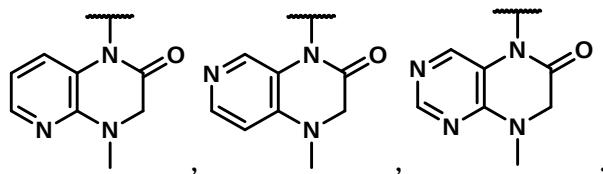
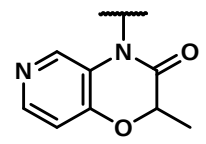
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente R^c . En ciertas de estas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste



En algunas formas de realización de Fórmula (I-1), (I-2), (I-3) (I-4) o (I-5), R^b es heteroarilo que incluye 10 átomos de anillo, donde de 1-4 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)₀₋₂, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1-4 grupos seleccionados de manera independiente R^c . En ciertas de estas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste



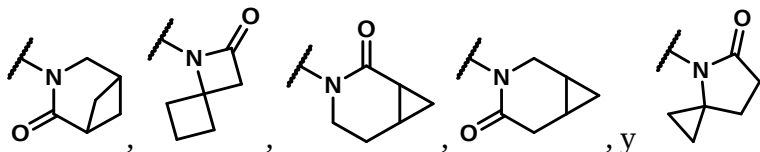
de estas formas de realización, R^b se selecciona del grupo que consiste en



En algunas formas de realización de Fórmula (I-1), (I-2), (I-3) (I-4) o (I-5), R^b es heterociclilo que incluye 7–10 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo o heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y R^c .

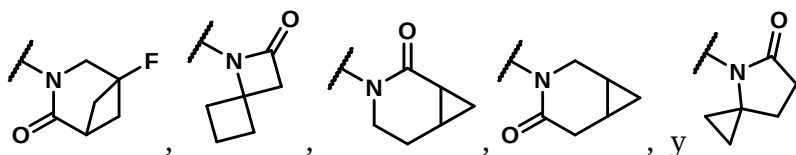
En algunas formas de realización de Fórmula (I-1), (I-2), (I-3) (I-4) o (I-5), R^b es heterociclilo que incluye 7 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c . En ciertas de estas formas de realización, R^b se

selecciona del grupo que consiste en



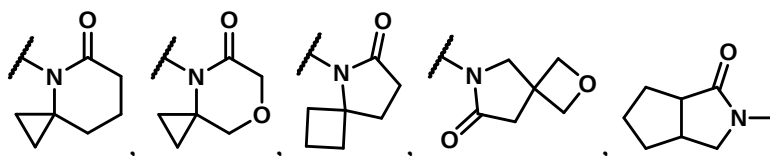
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c . En ciertas de estas formas de realización, R^b se selecciona del grupo

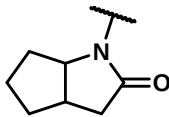
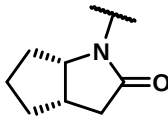
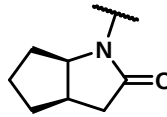
que consiste en

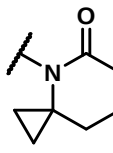
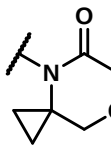
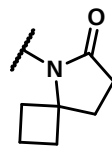
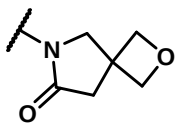
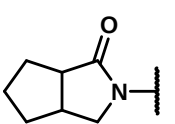
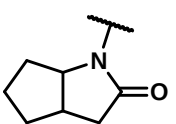
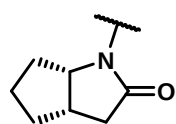
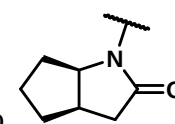


En algunas formas de realización de Fórmula (I-1), (I-2), (I-3) (I-4) o (I-5), R^b es heterociclilo que incluye 8 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(R^d), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente R^c . En ciertas de estas formas de realización, R^b se

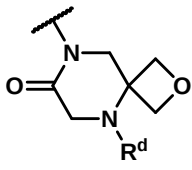
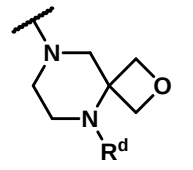
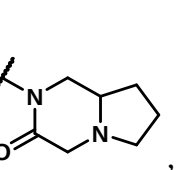
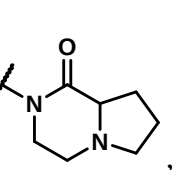
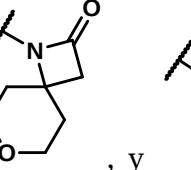
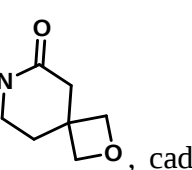
selecciona del grupo que consiste en

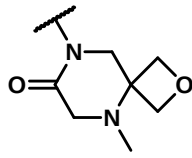


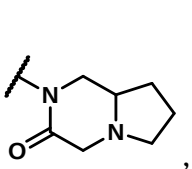
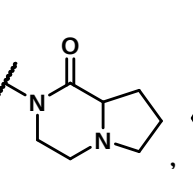
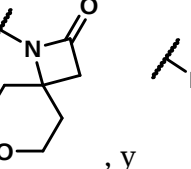
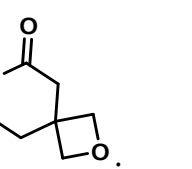
,  (p. ej., , o , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente **R^c**. En ciertas de estas

formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en , , , , , y  (p. ej., , o ).

5 En algunas formas de realización de Fórmula (I-1), (I-2), (I-3) (I-4) o (I-5), **R^b** es heterociclilo que incluye 9 átomos de anillo, donde de 1–3 átomos de anillo son heteroátomos, cada uno, de manera independiente seleccionado del grupo que consiste en N, N(H), N(**R^d**), O, y S(O)_{0–2}, y donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**. En algunas formas de
10 realización de Fórmula (I-1), (I-2), (I-3) (I-4) o (I-5), **R^b** se selecciona del grupo que consiste en

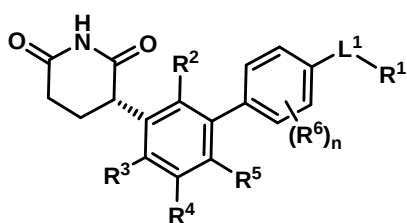
, , , , , y , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1–4 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en oxo y **R^c**. En ciertas de estas realizaciones, **R^d** es CH₃. En

ciertas de estas formas de realización, **R^b** se selecciona del grupo que consiste en ,

15 , , , y .

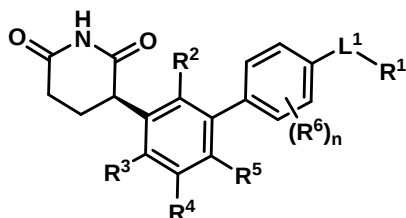
Fórmula (Ia) y (Ib)

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (Ia)



Fórmula (Ia).

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (Ib)



Fórmula (Ib).

5 **Composiciones farmacéuticas.**

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La composición farmacéuticas que se proporcionan en este documento pueden administrarse por diversas vías, que incluyen, entre otras, la administración oral (enteral), la administración parenteral (por inyección), la administración rectal, la administración transdérmica, la administración intradérmica, la administración intratecal, la administración subcutánea (SC), la administración intravenosa (IV), la administración intramuscular (IM) y la administración
15 intranasal.

Las composiciones para la administración oral pueden presentarse en forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o en polvo a granel. En algunas formas de realización, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación precisa. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas,
20 adecuadas como dosificaciones unitarias para seres humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y premedidas de las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de las
25 composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto suele ser un componente minoritario, y el resto son diversos vehículos o excipientes y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dosificación, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa; un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

Las composiciones inyectables típicamente son a base de solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros excipientes inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en dichas composiciones suele ser un componente minoritario, y el resto corresponde al excipiente inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como ungüentos o cremas tópicos que contienen el/los ingrediente(s) activo(s). Cuando se formulan como ungüento, los ingredientes activos suelen combinarse con una base de ungüento parafínica o miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica y la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas estas formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos aquí descriptos también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, la administración transdérmica puede realizarse utilizando un parche, o bien del tipo depósito o membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

Los componentes descriptos anteriormente para composiciones de administración oral, inyectable o tópica son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, se describen en la Parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17.^a edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora al presente documento por referencia.

Métodos de uso.

En un aspecto, esta divulgación presenta métodos para degradar VAV1 en un sujeto, que incluyen la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, el compuesto media la interacción de una proteína VAV1 con una ligasa E3, de modo de aumentar así su degradación. En algunas formas de realización, VAV1 es un regulador de células T. En una

forma de realización, el compuesto interactúa con la ligasa E3 antes de la interacción de VAV1 con dicha ligasa. En algunas formas de realización, la ligasa E3 comprende cereblon.

En otro aspecto, esta divulgación describe métodos para degradar VAV1, que incluyen: (i) poner en contacto un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una ligasa E3; y (ii) hacer interactuar la ligasa E3 contactada con VAV1, de modo de degradar así VAV1.

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en este documento pueden unirse a una secuencia específica de aminoácidos de VAV1, de modo de causar así la degradación de VAV1. En otras formas de realización, dicha degradación de VAV1 está mediada por la interacción del compuesto tanto con la secuencia específica de aminoácidos de VAV1 como con una ligasa E3. En otras formas de realización, la ligasa E3 comprende cereblon.

En otro aspecto, esta divulgación describe métodos para el tratamiento de diversos trastornos, que incluyen la administración de los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Dichos trastornos incluyen, entre otros, enfermedades autoinmunitarias (p. ej., esclerosis múltiple, artritis reumatoide, miastenia grave) y enfermedades propias del trasplante (p. ej., enfermedad de rechazo de injerto contra huésped). Otros trastornos incluyen aquellos causados por el desarrollo o la activación desregulados de linfocitos, o asociados con esto.

En un aspecto, esta divulgación presenta métodos para el tratamiento de un trastorno causado por o asociado con el desarrollo o la activación desregulados de linfocitos en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, el trastorno consiste en enfermedades autoinmunitarias (p. ej., esclerosis múltiple, artritis reumatoide, miastenia grave). En algunas formas de realización, el trastorno es una enfermedad relacionada con el trasplante (p. ej., enfermedad de rechazo de injerto contra huésped). En algunas formas de realización, el trastorno es una neoplasia maligna (p. ej., neoplasia maligna de células T o células B). En algunas formas de realización, el linfocito es una célula T.

En un aspecto, esta divulgación presenta métodos para tratar un trastorno causado por o asociado con la desregulación de la señalización del receptor de células T en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, la señalización del receptor de células T es la mejorada expresión de superficie de CD69, IFN γ o IL-2.

En un aspecto, esta divulgación presenta métodos para tratar un trastorno causado por o asociado con polimorfismos de VAV1 en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto, esta divulgación presenta métodos para tratar un trastorno causado por o asociado con inmunopatologías en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, el trastorno es autoinmunitario. En algunas formas de realización, el trastorno autoinmunitario se selecciona del

10 grupo que consiste en esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados a estas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveítis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas (p. ej., asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgicas, dermatitis alérgica de contacto), enfermedades inflamatorias

15 opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria), aterosclerosis, artrosis, dermatitis de contacto irritante y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad ocular inflamatoria, queratoconjuntivitis,

20 miocarditis o hepatitis. En algunas formas de realización, el trastorno es un cáncer, un tumor u otra neoplasia maligna, opcionalmente donde el trastorno es una neoplasia maligna de células T o B. En algunas formas de realización, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en: leucemia, linfoma, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de células NK, leucemia de células pilosas, linfoma de células NK/T nasal y de tipo nasal,

25 micosis fungoide y síndrome de Sézary, linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma periférico de células T no especificado, leucemia/linfoma de células T del adulto (HTLV1+), linfoma anaplásico de células grandes, trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios de células T CD-30 positivos, linfoma cutáneo de células T, linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea, linfoma intestinal de células T (+enteropatía), linfoma hepatoesplénico de células T gamma/delta

30 y linfomas no hodgkinianos (p. ej., linfomas no hodgkinianos de células B; p. ej., linfoma de Burkitt, linfoma crónico leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL, por sus siglas en inglés), linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular y linfoma de células del manto. Las enfermedades asociadas al trasplante incluyen la enfermedad de rechazo de injerto contra huésped, el rechazo crónico de injerto, el rechazo agudo de injerto, la vasculopatía del

trasplante, la enfermedad vascular del injerto, la aterosclerosis del injerto y la enfermedad coronaria del trasplante.

En un aspecto, la divulgación presenta métodos para tratar un trastorno causado por o asociado con polimorfismos de VAV1 en un sujeto que lo necesita, o causado por o asociado con inmunopatologías en un sujeto que lo necesita, que comprenden la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

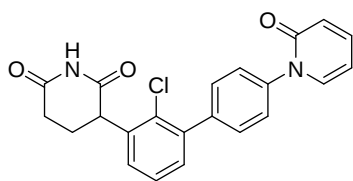
En algunas formas de realización, el trastorno está mediado por células T. En algunas formas de realización, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo I o II, anemia perniciosa, uveítis, psoriasis, alopecia areata, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, aterosclerosis, miocarditis, pericarditis, fibrosis pulmonar, esclerosis sistémica, morfea, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de rechazo de injerto contra huésped aguda o enfermedad renal mediada por células T.

En algunas formas de realización, el trastorno está mediado por células T/B. En algunas formas de realización, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, artritis reumatoide, miastenia grave, síndrome de Sjögren, enfermedad de Graves, un trastorno alérgico (p. ej., asma, dermatitis alérgica de contacto, rinitis o dermatitis de contacto), una enfermedad hepática autoinmunitaria (p. ej., esclerosis biliar o colangitis esclerosante), polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, degeneración macular, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, amiloidosis, enfermedades oculares inflamatorias, pénfigo, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de rechazo de injerto contra huésped crónica, nefritis lúpica, hipertensión arterial pulmonar o vasculitis.

En algunas formas de realización, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en colitis ulcerosa, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, miastenia grave, lupus cutáneo o espondiloartritis axial. En formas de realización preferidas, el trastorno es colitis ulcerosa.

En algunas formas de realización, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en linfoma de células B, leucemia de células B, linfoma de células T, leucemia de células T o leucemia mieloide aguda. En formas de realización preferidas, el trastorno es leucemia linfocítica crónica.

En un aspecto, la divulgación se refiere a un método para tratar la colitis ulcerosa, la artritis reumatoide, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la miastenia grave, el lupus cutáneo o la espondiloartritis axial, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente

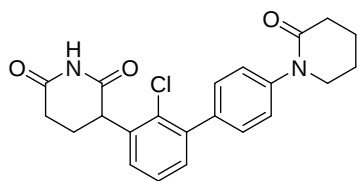


eficaz de un compuesto.

o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables. En formas de realización preferidas, el trastorno es colitis ulcerosa.

En un aspecto, la divulgación se refiere a un método para tratar el linfoma de células B, la leucemia de células B, el linfoma de células T, la leucemia de células T o la leucemia mieloide aguda, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de



un compuesto.

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En

formas de realización preferidas, el método es un método de tratamiento de leucemia linfocítica crónica.

En algunas formas de realización, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de pacientes que exhiben sobreexpresión de CD226.

En algunas formas de realización, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de pacientes que tienen una variante de riesgo CD226.

En algunas formas de realización, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de pacientes que tienen un polimorfismo CD226.

En algunas formas de realización, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de pacientes que tienen una sustitución de aminoácido Gly307Ser (G307S) en CD226 (alelo rs763361T).

En un aspecto, la divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno causado por o asociado con la desregulación del desarrollo o la activación de linfocitos en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se une a cereblon y degrada VAV1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el linfocito es una célula T.

En algunas formas de realización, el linfocito es una célula B.

En un aspecto, la divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno causado por o asociado con la desregulación de la señalización del receptor de células T en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se une a cereblon y degrada VAV1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno causado por o asociado con polimorfismos de VAV1 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se une a cereblon y degrada VAV1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto, la divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno causado por o asociado con inmunopatologías en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se une a cereblon y degrada VAV1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno autoinmunitario.

10 En algunas formas de realización, el trastorno autoinmunitario se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados a estas, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveítis, psoriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas (p. ej., asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis

15 alérgicas, dermatitis alérgica de contacto), enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria), aterosclerosis, artrosis, dermatitis de contacto irritante y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de

20 trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad ocular inflamatoria, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis.

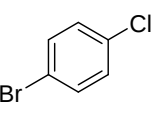
En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en cualquiera de los métodos de tratamiento mencionados anteriormente. En algunas formas de realización, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es

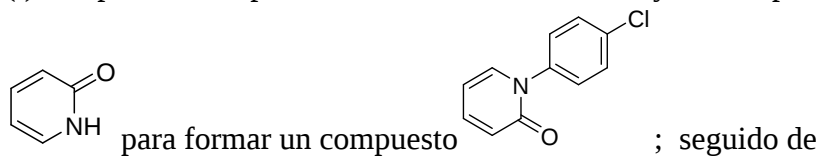
25 un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento. En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para cualquiera de los métodos de tratamiento mencionados anteriormente. En algunas formas de realización, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto o una sal

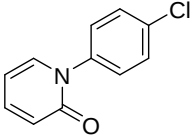
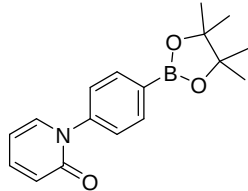
30 farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento.

Proceso para la fabricación de compuesto 185 y sus intermediarios.

En un aspecto, esta divulgación proporciona un proceso para la fabricación de un intermediario de compuesto 185, donde el proceso comprende:

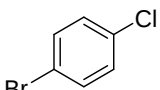
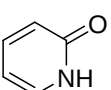
(i) acoplar un compuesto de fórmula  y un compuesto de fórmula



(ii) borilar  para formar  (Intermediario I).

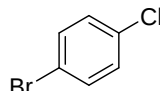
En algunas formas de realización, el paso (i) comprende la realización de un acoplamiento de Ullmann. En algunas formas de realización, el paso (i) comprende la catalización de la reacción con yoduro de cobre (I). En algunas formas de realización, el paso (i) comprende la adición de un ligando, que es N1,N2-bis(furan-2-ilmetil)oxalamida (BFMO). En algunas formas de realización, el paso (i) comprende la adición de BFMO y yoduro de cobre (I).

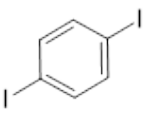
En algunas formas de realización, el paso (i) comprende disolver el compuesto de fórmula

10  y un compuesto de fórmula  en un solvente adecuado, seguido de la adición de BFMO y luego catalizar la reacción con yoduro de cobre (I).

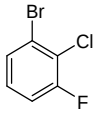
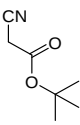
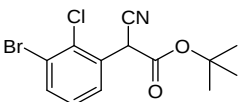
En algunas formas de realización, el paso (ii) comprende llevar a cabo una borilación de Miyaura.

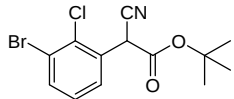
Este proceso proporciona mejorada selectividad en relación con otros proceso para la

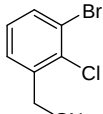
15 fabricación de compuesto 185. En particular, el uso del material de partida  proporciona mejorada selectividad del paso de borilación en comparación con el uso de otros

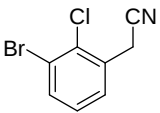
anillos benceno sustituidos, tales como .

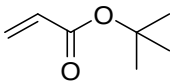
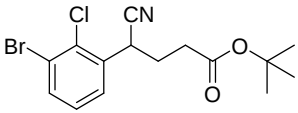
En un aspecto, esta divulgación proporciona un proceso para la fabricación de un intermediario de compuesto 185, donde el proceso comprende:

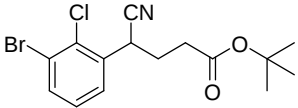
20 (i) hacer reaccionar un compuesto  con un compuesto  para formar un compuesto  ; seguido de

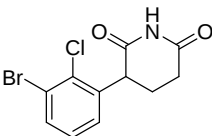
(ii) realizar una desprotección del compuesto  para

formar un compuesto  ; seguido de

(iii) hacer reaccionar el compuesto  con un compuesto

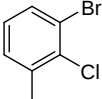
 para formar un compuesto  ; seguido de

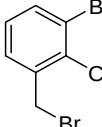
(iv) realizar un ciclado del compuesto  a fin de

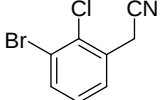
proporcionar  (Intermediario II).

En algunas formas de realización, el paso (i) comprende llevar a cabo una arilación de Hurltley.

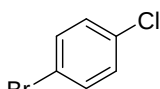
En algunas formas de realización, el paso (iii) comprende llevar a cabo una adición de Michael.

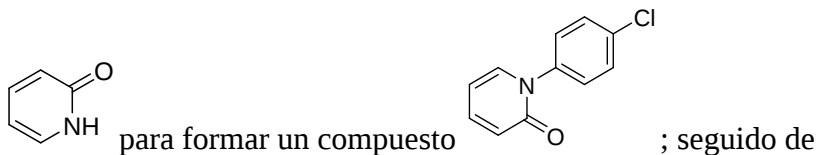
Previamente, el intermediario II se había preparado iniciando a partir de  y

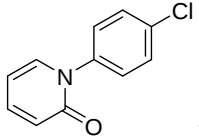
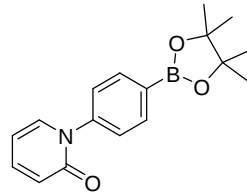
haciendo reaccionar con N-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo para obtener  ,

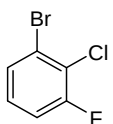
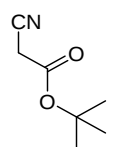
luego, agregando TMS-CN para formar  . El presente proceso es ventajoso con respecto al proceso anterior, ya que el Intermediario II puede sintetizarse sin necesidad de peróxido de benzoílo, que puede ser explosivo y, por lo tanto, no es un reactivo seguro para su uso a gran escala. Además, el Intermediario II puede sintetizarse sin necesidad de TMS-CN, que es tóxico y, por lo tanto, no es adecuado para síntesis a gran escala.

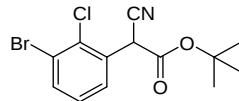
En un aspecto, esta divulgación proporciona un proceso para la fabricación de compuesto 185, donde el proceso comprende:

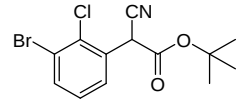
(i) acoplar un compuesto de fórmula  y un compuesto de fórmula

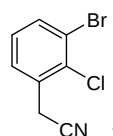


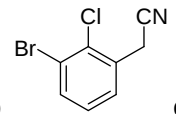
(ii) borilar el compuesto  para formar  (Intermediario I);

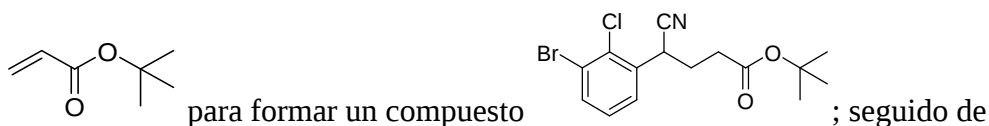
(iii) hacer reaccionar un compuesto  con un compuesto  para

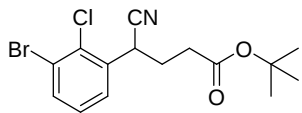
formar un compuesto  ; seguido de

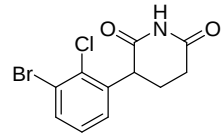
(iv) realizar una desprotección del compuesto  para formar

un compuesto  ; seguido de

(v) hacer reaccionar el compuesto  con un compuesto



(vi) realizar un ciclado del compuesto  a fin de

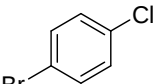
proporcionar  (Intermediario II); y

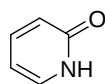
(vii) acoplar Intermediario I e Intermediario II a fin de proporcionar compuesto 185.

Este proceso aprovecha la selectividad mejorada de la reacción para producir el Intermedio I, así como la mayor seguridad y la menor toxicidad de la reacción para producir el Intermedio

5 II.

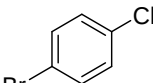
En una forma de realización, el paso (i) comprende por lo menos uno de los siguientes pasos:

(1) disolver el compuesto de fórmula  y el compuesto de fórmula



en un solvente adecuado, por ejemplo, un volumen de N,N-

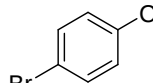
10 dimetilacetamida (DMAc) que es el triple del volumen del compuesto de

fórmula  ;

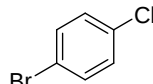
(2) agregar N1,N2-bis(furano-2-ilmetil)oxalamida (BFMO, 6 % en moles) y fosfato tripotásico (K_3PO_4 , 2 eq.) a la mezcla obtenida en (1);

15 (3) agregar yoduro de cobre (I) (CuI , 4 % en moles) a la mezcla obtenida en (2), y agitar la mezcla resultante a una temperatura de 115°C durante 20 horas;

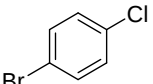
(4) apagar la mezcla obtenida en (3) con un solvente adecuado, por ejemplo, mediante la adición de un volumen de hidróxido de amonio acuoso (NH_4OH)

seis veces el volumen del compuesto de fórmula  usado en el
20 paso (1), y agitar la mezcla resultante a una temperatura de 50°C durante 1 hora;

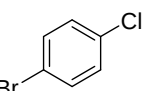
(5) filtrar la mezcla obtenida en (4), y lavar dos veces el sólido obtenido con un solvente adecuado, por ejemplo, un volumen de NH_4OH que es el doble

del volumen del compuesto de fórmula  usado en el paso (1);

25 (6) lavar el sólido obtenido en (5) dos veces con un solvente adecuado, por ejemplo, un volumen de agua que es el doble del volumen del compuesto de

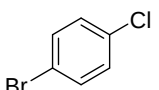
fórmula  usado en el paso (1);

(7) disolver el sólido obtenido en (6) en un solvente adecuado, por ejemplo un volumen de diclorometano (DCM) cinco veces el volumen del compuesto de

fórmula  usado en el paso (1);

(8) agregar sílice a la mezcla obtenida en (7), y agitar la mezcla resultante durante 2 horas;

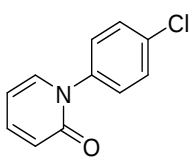
(9) filtrar la mezcla obtenida en (8), y lavar el sólido resultante con un solvente adecuado, por ejemplo, un volumen de DCM siete veces el volumen

del compuesto de fórmula  usado en el paso (1).

En una forma de realización, el paso (ii) comprende por lo menos uno de los siguientes

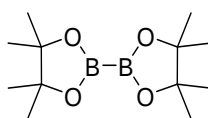
pasos:

(1) disolver $[\text{Pd cinamilo Cl}]_2$ (0,2 % en moles) y XPhos (0,8 % en moles) en un solvente adecuado, por ejemplo, 0,4 volúmenes de iPrOH, para producir una solución preformada de [Pd], agitar la mezcla durante 30 a 60 minutos a una temperatura de 30°C;

(2) disolver el compuesto de fórmula  en un solvente adecuado, por

ejemplo 9 volúmenes de iPrOH;

(3) agregar acetato de potasio (KOAc, 2,5 eq) a la mezcla obtenida en (2);

(4) agregar un compuesto de fórmula  (B_2Pin_2 , 1.5 eq) a la mezcla obtenida en (3), y desgasificar la mezcla resultante;

(5) agregar la solución preformada de [Pd] obtenida en (1) a la mezcla obtenida en (4), y enjuagar la mezcla resultante con un solvente adecuado, por ejemplo iPrOH (2 veces, 0,4 volúmenes);

(6) calentar la mezcla obtenida en (5) a 80°C durante 2 horas;

(7) enfriar la mezcla obtenida en (6) a 25°C, agitar durante dos horas;

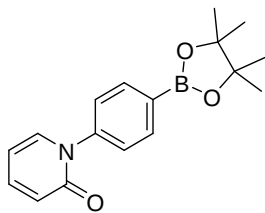
(8) filtrar la mezcla obtenida en (7) y enjuagar el sólido con un solvente adecuado, por ejemplo iPrOH (2,4 volúmenes);

(9) destilar el filtrado combinado y los lavados obtenidos en (8) para eliminar volúmenes de solvente, por ejemplo, iPrOH;

(10) precipitar la mezcla obtenida en (9) mediante la adición de un solvente adecuado, por ejemplo, heptano (4 volúmenes);

(11) enfriar la mezcla obtenida en (10) a 5°C, agitar durante 1 hora;

(12) filtrar la mezcla obtenida en (11) a fin de obtener un sólido que comprendía el



5 compuesto de fórmula ;

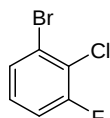
(13) lavar el sólido obtenido en (12) con un solvente adecuado, por ejemplo, heptano frío (2 veces, 2 volúmenes);

(14) disolver el sólido obtenido en (13) en un solvente adecuado, por ejemplo, iPrOH (13 volúmenes), y agregar un depurador adecuado (0,13 % en peso), agitar durante 2 horas a una
10 temperatura de 20°C;

(15) filtrar el depurador, y lavar la mezcla resultante con un solvente adecuado, por ejemplo iPrOH (2 volúmenes);

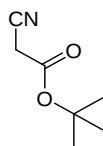
(16) concentrar la mezcla obtenida en (15) hasta sequedad a 45°C bajo presión reducida.

15 En una forma de realización, el paso (iii) comprende por lo menos uno de los siguientes pasos:



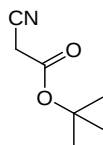
(1) disolver el compuesto de fórmula en un solvente adecuado, por ejemplo DMAc (5 volúmenes, a 20°C);

(2) agregar K_3PO_4 (5 eq) a la mezcla obtenida en (1);



20 (3) agregar el compuesto de fórmula (0,6 eq) a la mezcla obtenida en (2) a 20°C;

(4) agitar la mezcla obtenida en (3) durante 2 horas a 120°C;



(5) agregar el compuesto de fórmula (0,6 eq) a la mezcla obtenida en (4) a 120°C;

25 (6) agitar la mezcla obtenida en (5) durante 16 horas a 120°C;

(7) agregar H₂O (5 volúmenes) a la mezcla obtenida en (6) a 20°C y permitir la separación de fases a fin de obtener una fase orgánica;

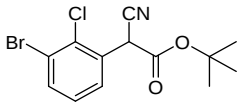
(8) lavar la fase orgánica obtenida en (7) con H₂O (1 volumen) y 25 % ac. NaCl (1 volumen) a 20°C y permitir la separación de fases a fin de obtener una fase acuosa;

5 (9) lavar la fase acuosa obtenida en (8) con 8 % NaHCO₃ ac. (6 volúmenes) e iPrOAc (5 volúmenes) a 20°C y permitir la separación de fases a fin de obtener una fase orgánica;

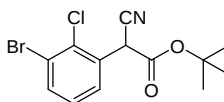
(10) lavar la fase orgánica obtenida en (9) con 25 % NH₄Cl ac. (6 volúmenes) a 20°C y permitir la separación de fases a fin de obtener una fase orgánica;

10 (11) destilar la fase orgánica obtenida en (10) a fin de eliminar el solvente;

(12) filtrar la mezcla obtenida en (11) sobre un filtro de acabado a fin de obtener un

compuesto de fórmula .

En una forma de realización, el paso (iv) comprende por lo menos uno de los siguientes pasos:

15 (1) disolver el compuesto de fórmula  en un solvente adecuado, por ejemplo tolueno (3 volúmenes) a 20°C;

(2) agregar PTSA (ácido p-toluenosulfónico, 0.17 eq) a la mezcla obtenida en (1) a 20°C;

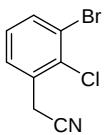
(3) calentar la mezcla obtenida en (2) a 110°C y agitar durante 20 horas;

20 (4) lavar la mezcla obtenida en (3) con 8 % NaHCO₃ ac. (2 volúmenes) a 20°C y permitir la separación de fases a fin de obtener una fase orgánica;

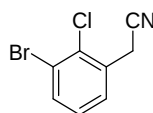
(5) lavar la fase orgánica obtenida en (4) con 25 % NaCl ac. (3 volúmenes);

(6) destilar la mezcla obtenida en (5) para eliminar solvente;

(7) filtrar la mezcla obtenida en (6) sobre un filtro de acabado a fin de obtener un

25 compuesto de fórmula .

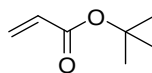
En una forma de realización, el paso (v) comprende por lo menos uno de los siguientes pasos:



(1) disolver el compuesto de fórmula en un solvente adecuado, por ejemplo THF (8 volúmenes, a 20°C);

(2) agregar NaOMe (0.05 eq) a la mezcla obtenida en (1);

(3) enfriar la mezcla obtenida en (2) a 0°C;



5 (4) agregar el compuesto de fórmula (1,00 eq. disuelto en un solvente adecuado, por ejemplo 2 volúmenes de THF) a la mezcla obtenida en (3);

(5) agregar NaHCO₃ (8 % ac., 1 volumen) a la mezcla obtenida en (4);

(6) filtrar la mezcla obtenida en (5) a fin de obtener a filtrado;

10 (7) destilar el filtrado obtenido en (6) bajo presión reducida a fin de eliminar solvente, por ejemplo, 6 volúmenes de THF;

(8) diluir la mezcla obtenida en (7) con solventes adecuados, por ejemplo, 4 volúmenes de tolueno y 2 volúmenes de NaCl (25 % ac.), permitir la separación rápida de capas;

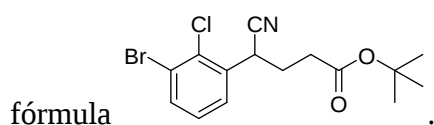
(9) lavar la fase orgánica obtenida en (8) con un solvente adecuado, por ejemplo 1 volumen de NaCl (25 % ac.);

15 (10) destilar la mezcla obtenida en (9) bajo presión reducida para eliminar 4 volúmenes de solvente;

(11) diluir la mezcla obtenida en (10) con 2 volúmenes de tolueno;

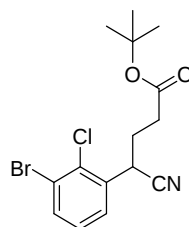
(12) destilar la mezcla obtenida en (11) bajo presión reducida para eliminar 2 volúmenes de solvente;

20 (13) filtrar en acabado la mezcla obtenida en (12) a fin de obtener el compuesto de



En una forma de realización, el paso (vi) comprende por lo menos uno de los siguientes pasos:

25 (1) disolver ácido p-toluensulfónico (PTSA) en un solvente adecuado, por ejemplo tolueno, a una temperatura de 110°C;

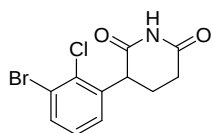


(2) agregar el compuesto de fórmula (disuelto en un solvente adecuado, por ejemplo, tolueno) a la mezcla obtenida en (1) durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, 1,5 horas;

(3) diluir la mezcla obtenida en (2) mediante el agregado de un solvente adecuado, por ejemplo, NaHCO_3 (8 % ac., 1 volumen) a una temperatura de 75°C , y permitir la separación de fases de la mezcla resultante;

(4) sembrar la fase orgánica obtenida en (3), luego enfriar la mezcla resultante a 20°C durante 2 horas y mantener una temperatura de 20°C durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, 14 horas;

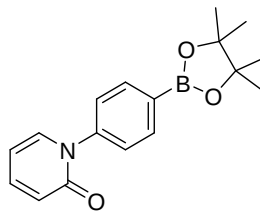
(5) filtrar la mezcla obtenida en (4), y lavar el sólido resultante de fórmula



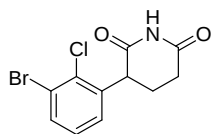
con un solvente adecuado, por ejemplo, EtOH (1 volumen);

(6) secar el sólido obtenido en (5) a $40\text{--}50^\circ\text{C}$ bajo presión reducida.

En una forma de realización, el paso (vii) comprende por lo menos uno de los siguientes pasos:



(1) disolver el compuesto de fórmula , el compuesto de fórmula

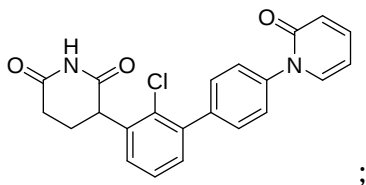


, y $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ en un solvente adecuado, por ejemplo, THF (10 volúmenes);

(2) agregar Na_2CO_3 (5,5 volúmenes ac., es decir, 2,5 eq, de base) a la mezcla obtenida en (1), y agitar durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, 17 horas, a una temperatura de 30°C ;

(3) apagar la mezcla de reacción obtenida en (2) con un solvente adecuado, por ejemplo, 13 volúmenes de NH_4Cl ;

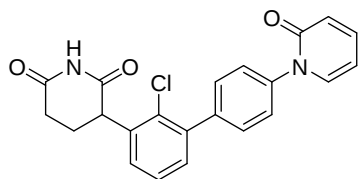
(4) filtrar la mezcla obtenida en (3) a fin de producir un sólido de fórmula



(5) lavar el sólido obtenido en (4) con solventes adecuados; por ejemplo, lavar el sólido con THF:H₂O en una relación de 8:2, seguido de lavado con EtOH, y finalmente, lavado con heptano.

Forma polimórfica de compuesto 185.

En un aspecto, esta divulgación proporciona una forma cristalina A de la base libre de



compuesto 185: , donde la Forma A exhibe un patrón de XRPD que comprende picos a alrededor de 16,5±0,5, 17±0,5 y 17,8±0,5 grados dos-theta usando radiación K-alfa de cobre. En algunas formas de realización, la Forma A exhibe un patrón de XRPD que comprende picos a alrededor de 14±0,5, 16,5±0,5, 17±0,5, 17,8±0,5 y 19,5±0,5 grados dos-theta usando radiación K-alfa de cobre. En algunas formas de realización, la Forma A exhibe un patrón de XRPD que comprende picos a alrededor de 14±0,5, 16,5±0,5, 17±0,5, 17,8±0,5 y 19,5±0,5 grados dos-theta usando radiación K-alfa de cobre, así como picos entre 21,5–23, 25,5–27, 27–28 y 29,5–31 grados dos-theta usando radiación K-alfa de cobre.

En algunas formas de realización, el margen de error es ±0,4; ±0,3; ±0,2; ±0,1; o ±0,05.

En algunas formas de realización, la forma cristalina A exhibe un patrón de XRPD que comprende los picos que se muestran en la Tabla 2 a continuación.

°2 Theta	Apariencia
14	Única
16,5	Única
17	Única
17,8	Única
19,5	Única
21,5–23	Múltiple
25,5–27	Múltiple
27–28	Múltiple
29,5–31	Múltiple

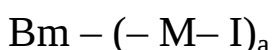
Tabla 2: Tabla de XRPD de forma cristalina A de compuesto 185

En algunas formas de realización, la forma cristalina A de compuesto 185 exhibe un patrón de XRPD que es sustancialmente similar a la FIG. 13.

Conjugados de degradador.

En un aspecto se presenta un conjugado que comprende un compuesto capaz de degradar VAV1. Por ejemplo, en un aspecto se presenta un conjugado de anticuerpo-degradador o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende un compuesto capaz de degradar VAV1. El conjugado incluye un compuesto capaz de degradar VAV1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que está conjugado con un anticuerpo a través de un resto de estructura de enlazador. En algunos aspectos, el compuesto es un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (Ia) y (Ib) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, el conjugado tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (A) a continuación:



Fórmula (A)

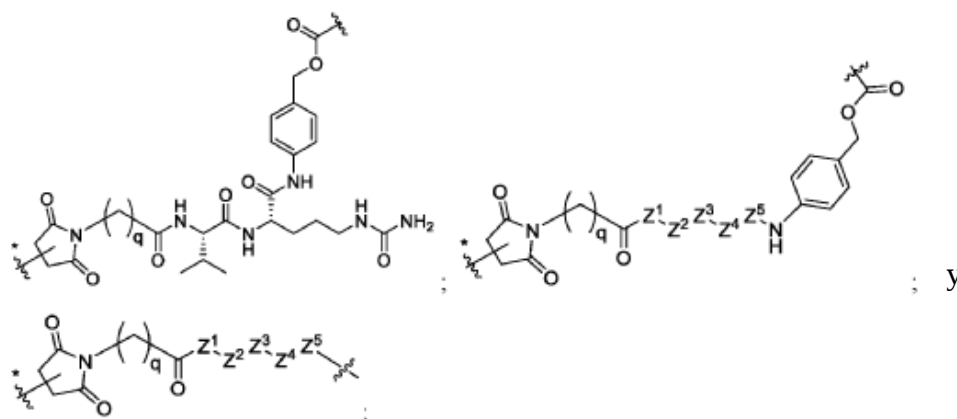
en la cual I es un compuesto que es capaz de degradar VAV1, p. ej., un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (Ia) o (Ib) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento, M es un resto enlazador, y B_m es un resto de unión que es capaz de unirse específicamente a un antígeno. El resto de unión puede ser un anticuerpo, fragmento de anticuerpo o un fragmento de unión de anticuerpo.

En algunas formas de realización, M es un enlazador, según se define en el documento WO 2021/198966, que se incorpora por referencia en su totalidad. El enlazador puede ser un enlazador escindible o no escindible. En ciertos aspectos, el enlazador puede contener un grupo heterobifuncional. En la presente divulgación, el término "grupo heterobifuncional" se refiere a un resto químico que conecta el enlazador del que forma parte con el resto de unión. Los grupos heterobifuncionales se caracterizan por tener diferentes grupos reactivos en cada extremo del resto químico. La unión a B_m puede lograrse mediante conjugación química o enzimática, o una combinación de ambas. La conjugación química implica la reacción controlada de los residuos de aminoácidos accesibles en la superficie del resto de unión con una asa de reacción en el grupo heterobifuncional. Ejemplos de conjugación química incluyen, entre otros, el acoplamiento de amida de lisina, el acoplamiento mediado por cisteína y el acoplamiento mediante un aminoácido no natural incorporado mediante ingeniería genética, donde los residuos de aminoácidos no naturales con un asa de reacción deseada se instalan en B_m. En la conjugación enzimática, una enzima media el acoplamiento del enlazador con un residuo amino accesible en el resto de unión. Ejemplos de conjugación enzimática incluyen, entre otros, la transpeptidación mediante sortasa, la transpeptidación mediante transglutaminasa microbiana y la ingeniería de N-glicanos. La conjugación química y la conjugación enzimática también pueden usarse secuencialmente. Por

ejemplo, la conjugación enzimática también puede usarse para instalar asas de reacción únicas en Bm para su uso en la conjugación química posterior.

En algunas formas de realización, M es un enlazador según se define en el documento WO 2023/037268, que se incorpora por referencia en su totalidad. En algunas formas de realización,

5 M se selecciona del grupo que consiste en:



donde:

q es de 2 a 10;

10 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 cada uno de manera independiente está ausente o es un residuo de aminoácido natural en la configuración L o D, siempre que por lo menos dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 sean residuos de aminoácidos;

es el punto de unión al resto molecular original (degradador); y

es el punto de unión al resto de unión.

15 En algunas formas de realización, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 están independientemente ausentes o se seleccionan del grupo que consiste en L-valina, D-valina, L-citrulina, D-citrulina, L-alanina, D-alanina, L-glutamina, D-glutamina, ácido L-glutámico, ácido D-glutámico, ácido L-aspartico, ácido D-aspartico, L-asparagina, D-asparagina, L-fenilalanina, D-fenilalanina, L-lisina, D-lisina y glicina; siempre que por lo menos dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 sean residuos de aminoácidos.

20 El término "resto de unión", como se usa en este documento, se refiere a cualquier molécula que reconoce y se une a un marcador o receptor de superficie celular. El resto de unión puede ser un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno. Un anticuerpo es una proteína generada por el sistema inmunitario que es capaz de reconocer y unirse a un antígeno específico. Un antígeno diana generalmente posee numerosos sitios de unión, también llamados
25 epítomos, reconocidos por las CDR en múltiples anticuerpos. Cada anticuerpo que se une específicamente a un epítomo diferente tiene una estructura distinta. Por lo tanto, un antígeno puede

tener más de un anticuerpo correspondiente. El término "anticuerpo" se utiliza en el presente documento en su sentido más amplio y abarca específicamente anticuerpos monoclonales, anticuerpos de dominio único, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (p. ej., anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpos, siempre que presenten la actividad biológica deseada. Los anticuerpos pueden ser murinos, humanos, humanizados, quiméricos o derivados de otras especies. Un anticuerpo monoclonal (mAb) para un antígeno de interés puede prepararse mediante cualquier técnica conocida en la técnica que permita la producción de moléculas de anticuerpo mediante líneas celulares continuas en cultivo. Estas incluyen, entre otras, la técnica del hibridoma, la técnica del hibridoma de células B humanas y la técnica del hibridoma del virus de Epstein–Barr (VEB). Dichos anticuerpos pueden ser de cualquier clase de inmunoglobulina, que incluye IgG, IgM, IgE, IgA e IgD, y cualquier subclase de las mismas. El hibridoma que produce los mAb utilizados en esta divulgación puede cultivarse *in vitro* o *in vivo*.

El experto en la técnica comprenderá cómo proporcionar un resto de unión adecuado para su uso en un conjugado, de acuerdo con el uso terapéutico previsto. Esto se describe, por ejemplo, en Nature Reviews Drug Discovery, volumen 22, páginas 641–661 (2023), que se incorpora por referencia en su totalidad. En particular, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un fragmento de unión a un anticuerpo utilizado como resto de unión debe ser capaz de dirigirse a un marcador o receptor de superficie celular específico asociado con el trastorno por tratar. Por ejemplo, el anticuerpo trastuzumab puede emplearse si la diana deseada es HER2.

En algunas formas de realización, el resto de unión es capaz de unirse a un antígeno seleccionado de $\alpha 4\beta 7$, CD3, CD4, CD20, OX40, CD28, PD–1, ICOS, BCMA/TACI, CD52, CD30, CD19, CCR8, CD79b, CD22, CD4, CD7 y CD38 o sus combinaciones.

En algunas formas de realización, el resto de unión comprende un anticuerpo seleccionado de Vedolizumab, Etrolizumab, Teplizumab, Zanolimumab, Rituximab, Ublituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Inebilizumab, Rocatinlimab, Nivolumab, Pembrolizumab, Alemtuzumab, Brentuximab vedotin, Tafasitamab, Loncastuximab, Mogamulizumab, Polatuzumab, Inotuzumab, Epratuzumab, Isatuximab y Daratumumab.

En algunas formas de realización, la divulgación proporciona un método de tratamiento de colitis ulcerosa (UC, por sus siglas en inglés), enfermedad de Crohn (CD, por sus siglas en inglés), virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), colitis inmunomediada (PhI etiqueta abierta), diabetes tipo 1 (T1D), pouchitis, enfermedad de rechazo de injerto contra huésped (GvHD, por sus siglas en inglés), enfermedad celíaca, artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés), psoriasis (PsO), rechazo de aparición tardía, pénfigo vulgar, lupus eritematoso cutáneo (CLE, por sus siglas en inglés), esclerosis sistémica (SSc, por sus siglas en inglés), enfermedad de Graves, esclerosis múltiple remitente–recurrente/primaria

progresiva (RR/PP MS, por sus siglas en inglés), nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome nefrótico; púrpura trombocitopénica idiopática, poliangéitis microscópica, dermatitis atópica (AD, por sus siglas en inglés), rechazo de trasplante, artritis idiopática juvenil, esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia prolinfocítica de células T, leucemia–linfoma linfoblástico de células precursoras, linfoma anaplásico de células grandes; enfermedad de Hodgkin; micosis fungoide; linfoma periférico de células T; linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario; linfoma de células T, leucemia–linfoma de células T en adultos; esclerodermia difusa; cáncer de células germinales; mesotelioma maligno; mastocitosis; linfoma no hodgkiniano; síndrome de Sézary; tumores sólidos, infecciones por HIV–1, leucemia linfocítica crónica; linfoma folicular; granulomatosis con poliangéitis; púrpura trombocitopénica idiopática; trastornos linfoproliferativos; poliangéitis microscópica; linfoma de células B de la zona marginal, linfoma difuso de células B grandes refractario recidivante (R/R DLBCL, por sus siglas en inglés), linfoma de células B, leucemia–linfoma linfoblástico de células B precursoras, leucemia–linfoma linfoblástico de células precursoras, linfoma de células del manto, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma cutáneo de células T, síndrome de Richter, leucemia linfoblástica aguda recidivante/refractaria (R/R–ALL, por sus siglas en inglés), leucemia–linfoma linfoblástico de células precursoras, leucemia–linfoma linfoblástico de células B precursoras, leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), linfoma T cutáneo y periférico, leucemia bifenotípica aguda, linfoma de Burkitt, leucemia linfoblástica aguda de células T (T–ALL, por sus siglas en inglés), mieloma múltiple recidivante/refractario (MM R/R), melanoma, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica; síndromes mielodisplásicos; linfoma plasmablástico; leucemia–linfoma linfoblástico de células T precursoras; amiloidosis de cadenas ligeras amiloides, mieloma múltiple (MM) y tumores sólidos, en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrar el conjugado de anticuerpo–fármaco al sujeto.

En la tabla a continuación se enumeran ejemplos de combinaciones de anticuerpos, antígenos diana e indicaciones terapéuticas asociadas. En algunas formas de realización, el resto de unión del conjugado de anticuerpo–fármaco comprende un anticuerpo enumerado en la tabla a continuación y se dirige a un antígeno enumerado en la tabla a continuación. En algunos aspectos, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno enumerado en la tabla a continuación, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un conjugado de anticuerpo–fármaco que comprende un anticuerpo enumerado en la tabla a continuación.

Diana	Indicación	Nombre comercial
-------	------------	------------------

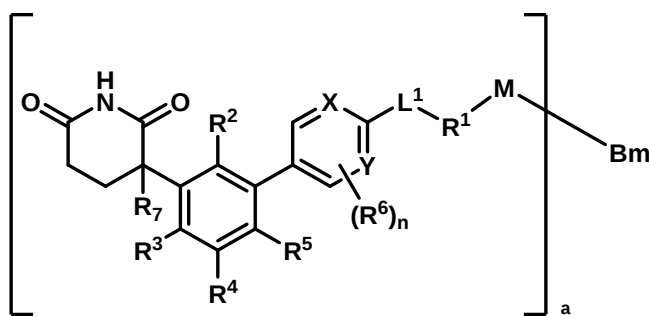
$\alpha 4\beta 7$	Colitis ulcerosa (UC), enfermedad de Crohn (CD), virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA), colitis inmunomediada (PhI, etiqueta abierta), diabetes tipo 1 (T1D), pouchitis, enfermedad de rechazo de injerto contra huésped (GvHD), enfermedad celíaca	Vedolizumab, Etrolizumab
CD3	Diabetes tipo 1 (T1D)	Teplizumab
CD4	Artritis reumatoide (RA), psoriasis (PsO), rechazo de trasplante de inicio tardío	Zanolimumab
CD20	Pénfigo vulgar, lupus eritematoso cutáneo (CLE), esclerosis sistémica (SSc), enfermedad de Graves, esclerosis múltiple remitente–recurrente/primaria–progresiva (RR/PP MS), nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA), púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome nefrótico, púrpura trombocitopénica idiopática, poliangieítis microscópica	Rituximab, Ublituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Inebilizumab
OX40	Dermatitis atópica (AD)	Rocatinlimab
CD28	Rechazo de trasplante, artritis reumatoide (RA), artritis idiopática juvenil	
PD–1	Trastornos autoinmunitarios/inflamatorios	Nivolumab, Pembrolizumab
ICOS	Trastornos autoinmunitarios/inflamatorios	
BCMA/TACI	Trastornos autoinmunitarios/inflamatorios	
CD52	Esclerosis múltiple (MS), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia prolinfocítica de células T, leucemia–linfoma linfoblástico de células precursoras	Alemtuzumab
CD30	Linfoma anaplásico de células grandes; enfermedad de Hodgkin; micosis fungoide; linfoma periférico de células T; linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario;	Brentuximab vedotina

	linfoma de células T, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma–leucemia de células T en adultos; esclerodermia difusa; cáncer de células germinales; mesotelioma maligno; mastocitosis; linfoma no hodgkiniano; síndrome de Sézary; tumores sólidos, infecciones por VIH–1	
CD20	Leucemia linfocítica crónica; linfoma difuso de células B grandes; linfoma folicular; granulomatosis con poliangeítis; púrpura trombocitopénica idiopática; trastornos linfoproliferativos; poliangeítis microscópica; linfoma no hodgkiniano, linfoma de células B de la zona marginal	Rituximab, Ublituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab, Inebilizumab
CD19	Linfoma difuso de células B grandes refractario–recidivante (R/R DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células B de la zona marginal, linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma no hodgkiniano (NHL), leucemia–linfoma linfoblástico de células B precursoras, leucemia–linfoma linfoblástico de células precursoras, linfoma de células del manto, macroglobulinemia de Waldenström	Tafasitamab, Loncastuximab
CCR8	Leucemia linfoma de células T en adultos; linfoma cutáneo de células T; micosis fungoide; linfoma periférico de células T; síndrome de Sézary.	Mogamulizumab
CD79b	Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma no hodgkiniano (NHL), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma no hodgkiniano (NHL), síndrome de Richter	Polatuzumab
CD22	Leucemia linfoblástica aguda recidivante/refractaria (R/R–ALL), leucemia–linfoma linfoblástico de células precursoras,	Inotuzumab, Epratuzumab

	leucemia–linfoma linfoblástico de células B precursoras, leucemia mielógena crónica (CML), linfoma no hodgkiniano (NHL)	
CD4	Linfoma T cutáneo y periférico, leucemia bifenotípica aguda; linfoma de Burkitt	
CD7	Leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL)	
CD38	Mieloma múltiple recidivante/refractario (R/R MM), melanoma, leucemia mieloide aguda; leucemia linfocítica crónica; linfoma difuso de células B grandes (DLBCL); linfoma folicular; linfoma de células del manto; síndromes mielodisplásicos; linfoma plasmablástico; leucemia–linfoma linfoblástico de células B precursoras; leucemia–linfoma linfoblástico de células T precursoras; linfoma de células T; macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis de cadena ligera amiloide, mieloma múltiple (MM), tumores sólidos	Isatuximab, Daratumumab

En algunas formas de realización, I es uno de Compuestos 101–510.

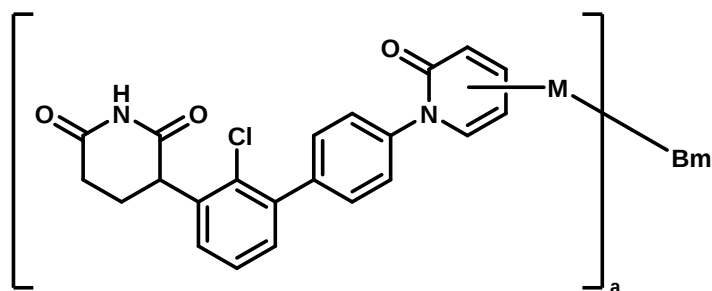
En algunas formas de realización, la divulgación proporciona un conjugado de anticuerpo–fármaco o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la Fórmula (A1):



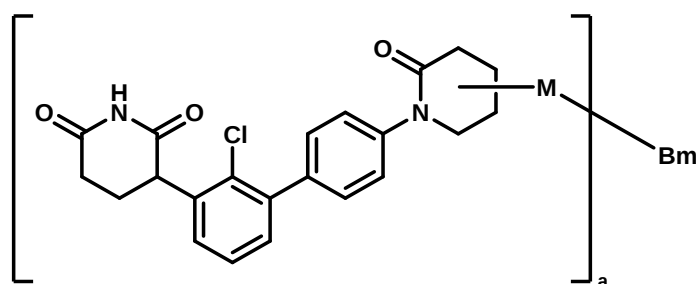
Fórmula (A1)

en la cual X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L¹, y n pueden ser como se definen en otra parte de este documento, M es un resto enlazador y Bm es un resto de unión que es capaz de unión específica a una proteína, como se define anteriormente. En algunas formas de realización, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L¹, y n se definen a fin de proporcionar un compuesto seleccionado de cualquiera de los Compuestos 101–510.

En algunas formas de realización, la divulgación proporciona un conjugado de anticuerpo-fármaco o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con las Fórmula (A2) o (A3).

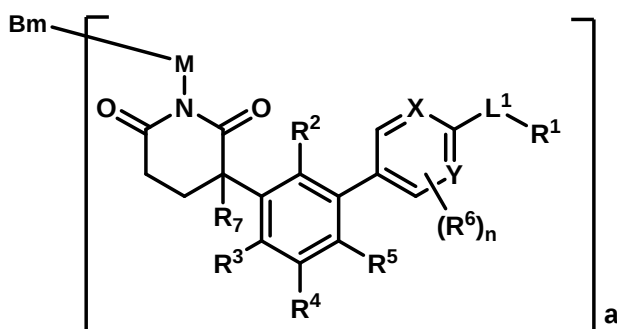


Fórmula (A2)



Fórmula (A3)

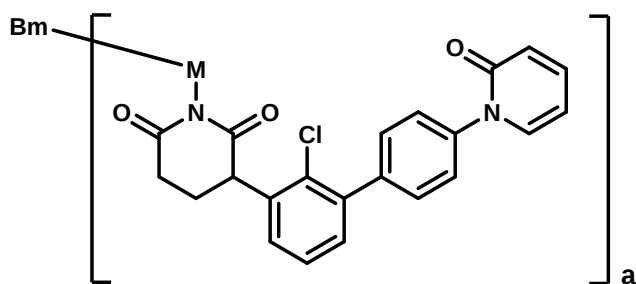
En algunas formas de realización, la divulgación proporciona un conjugado de anticuerpo-fármaco o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la Fórmula (A4):



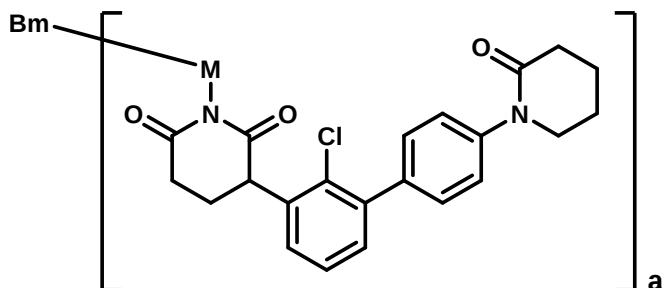
Fórmula (A4)

en la cual X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L¹, y n pueden ser como se definen en otra parte de este documento, M es un resto enlazador y Bm es un resto de unión que es capaz de unión específica a una proteína, como se define anteriormente. En algunas formas de realización, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L¹, y n se definen a fin de proporcionar un compuesto seleccionado de cualquiera de los Compuestos 101-510.

En algunas formas de realización, la divulgación proporciona un conjugado de anticuerpo-fármaco o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la Fórmula (A5) o (A6).



Fórmula (A5)



Fórmula (A6)

- 5 El conjugado de anticuerpo-fármaco puede ser administrado como parte de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede incluir excipientes tales como aquellos citados en el presente documento.

Compuestos ejemplares no limitantes.

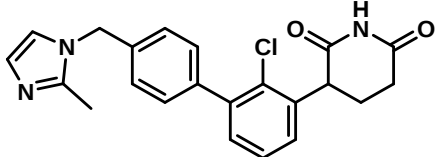
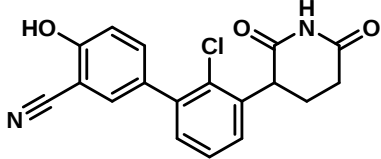
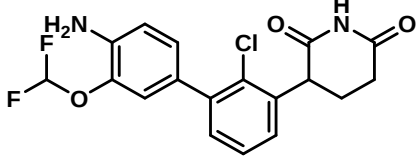
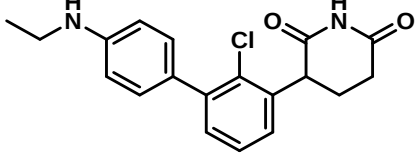
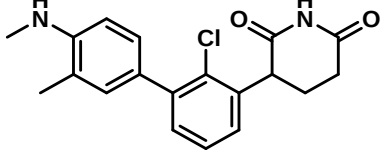
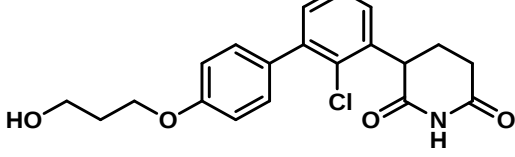
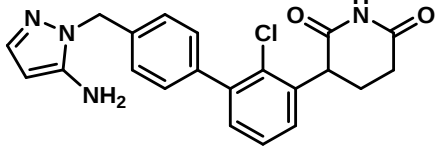
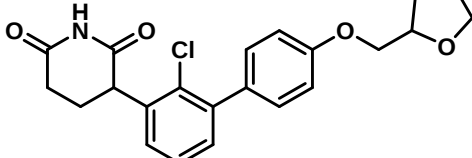
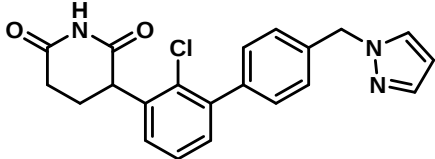
- 10 En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos delineados en la Tabla C1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

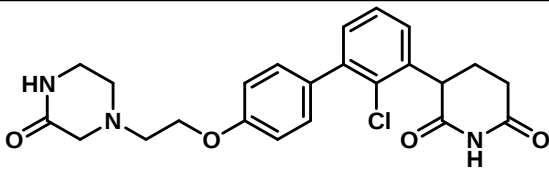
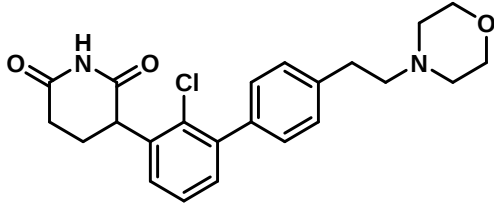
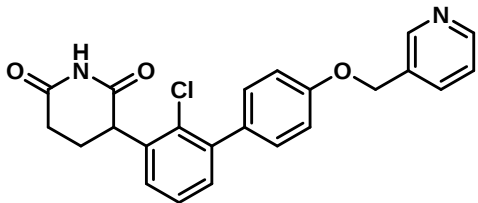
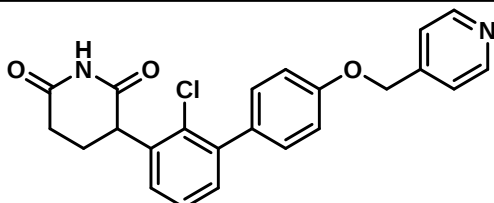
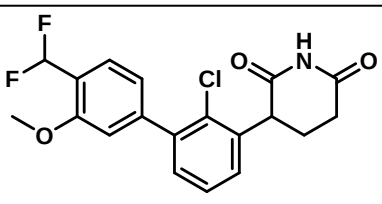
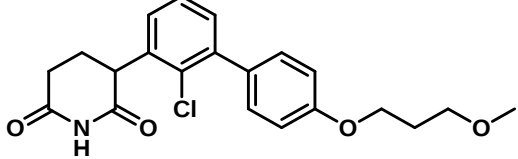
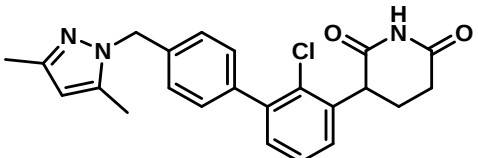
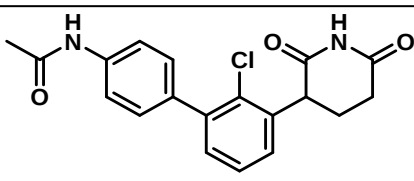
A menos que se indique lo contrario, el símbolo * en un centro quiral denota que este centro quiral ha sido resuelto (es decir, es el único epímero) y la estereoquímica absoluta de ese centro no ha sido determinada.

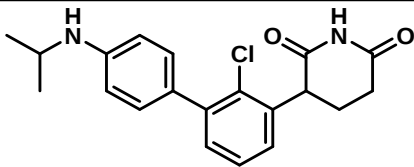
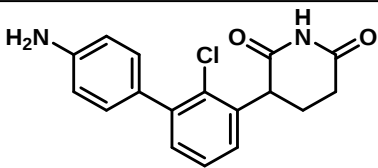
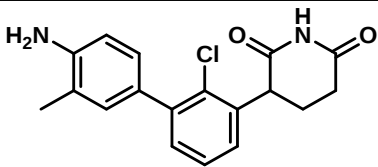
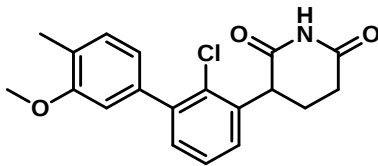
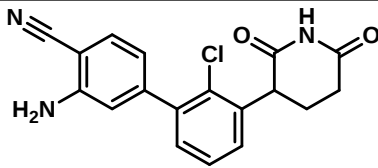
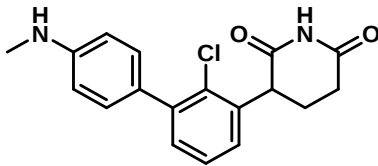
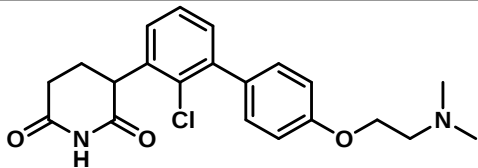
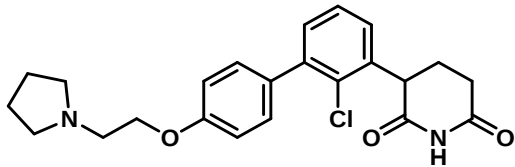
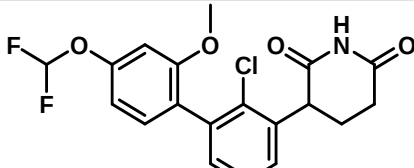
Tabla C1

Compuesto Nro.	Estructura
101	
102	

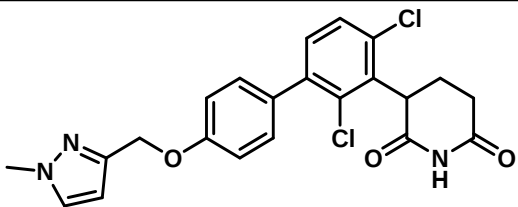
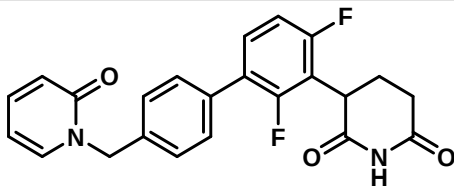
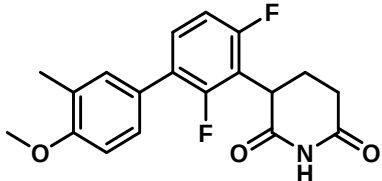
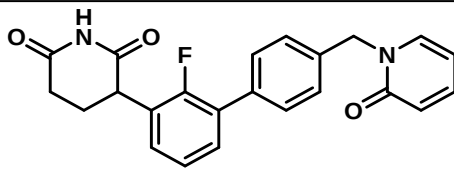
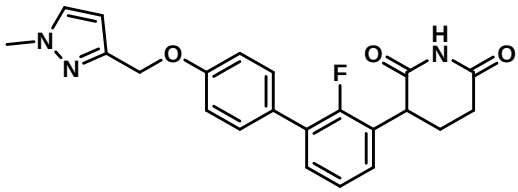
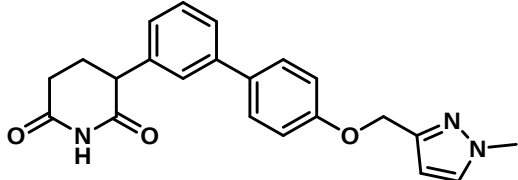
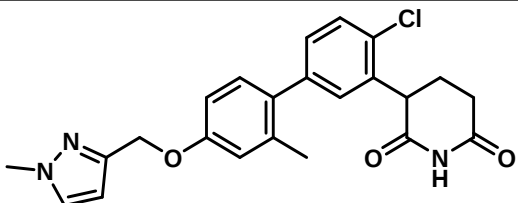
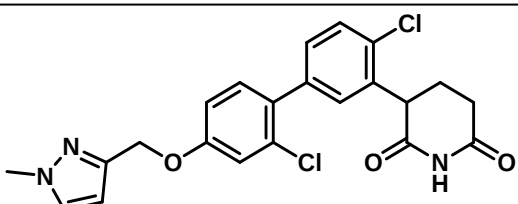
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	

111	
112	
113	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

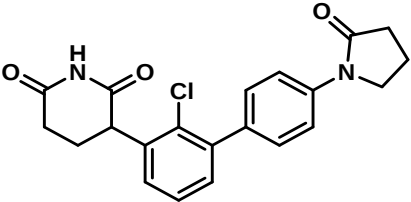
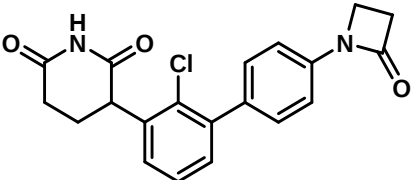
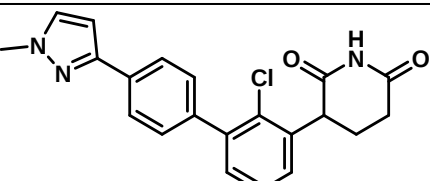
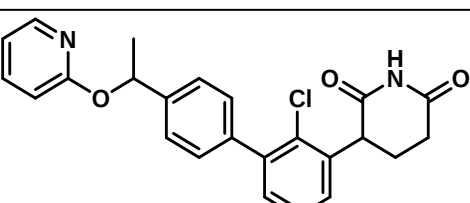
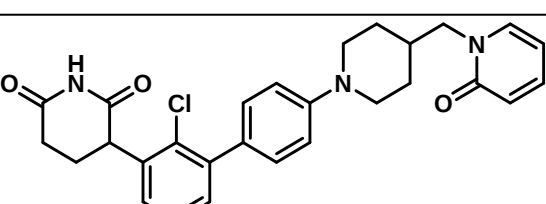
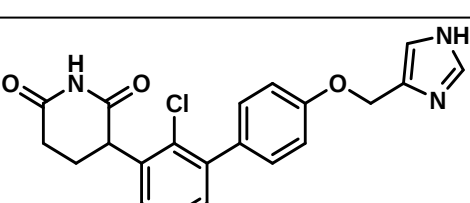
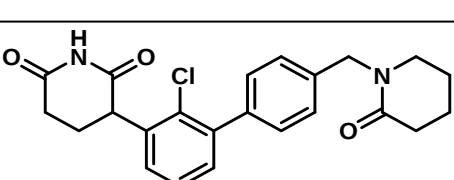
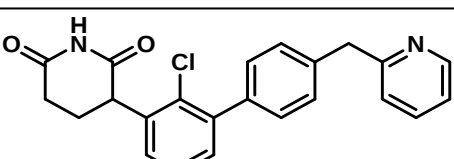
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

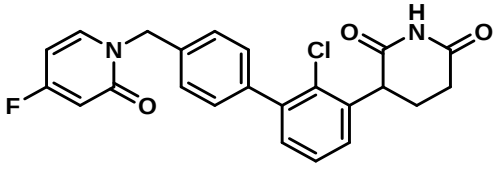
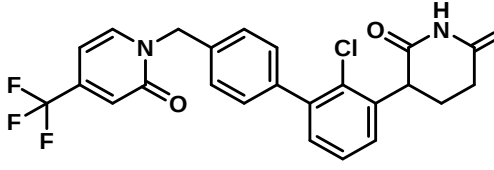
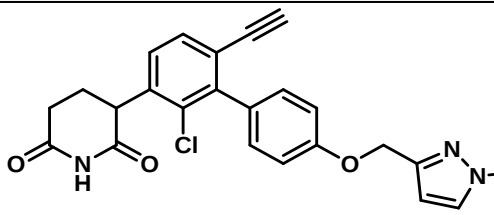
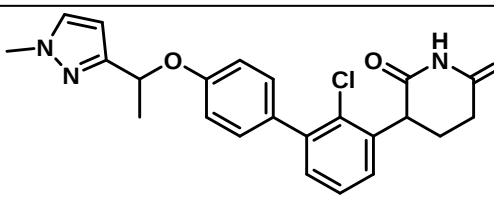
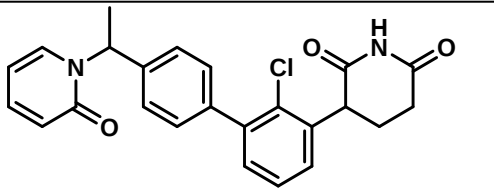
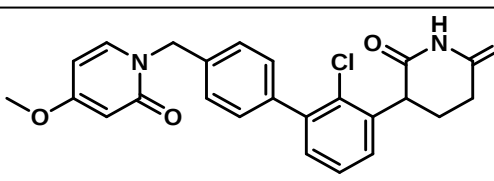
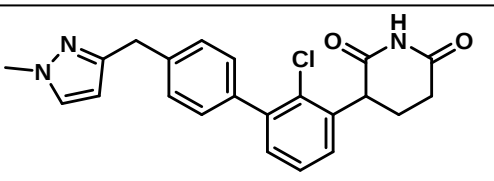
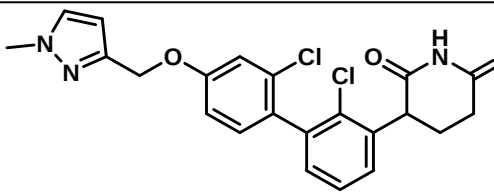
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	

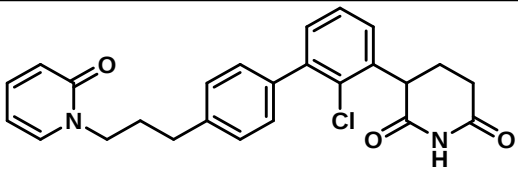
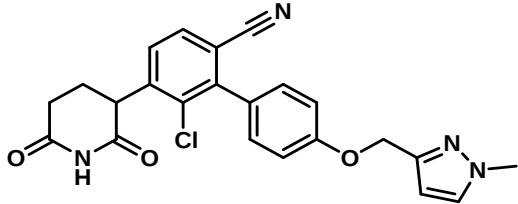
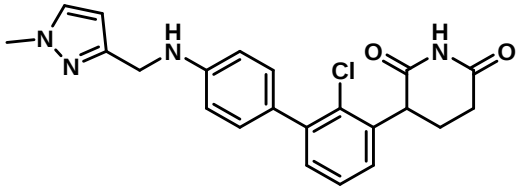
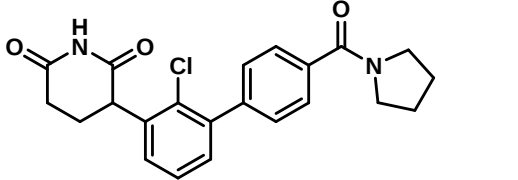
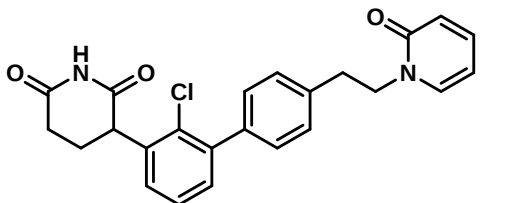
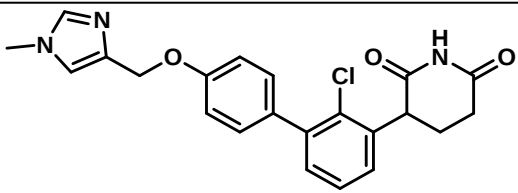
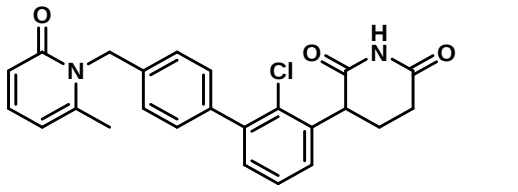
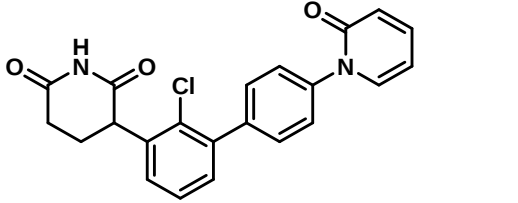
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

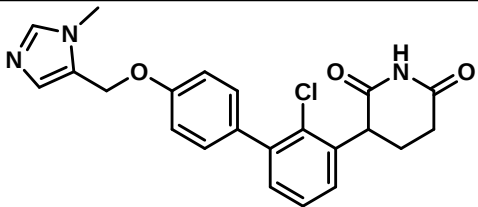
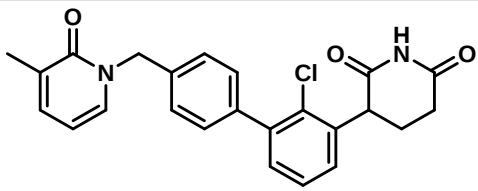
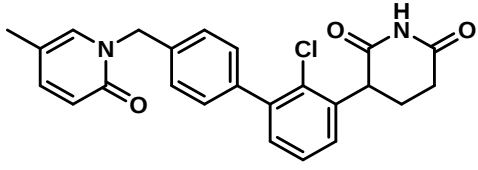
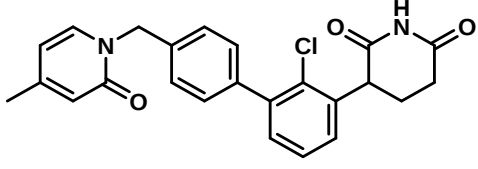
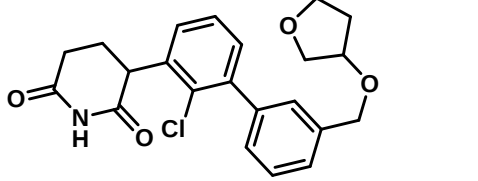
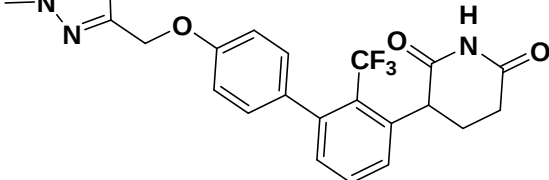
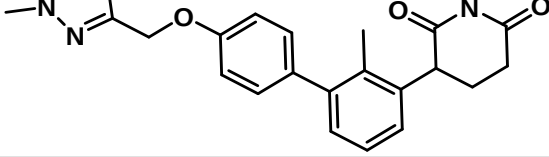
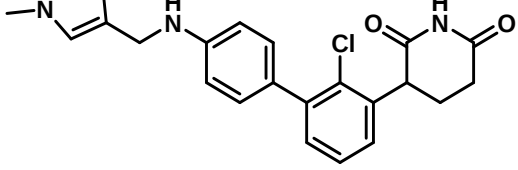
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	

154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	

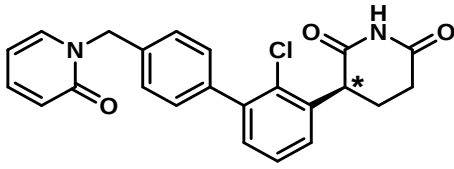
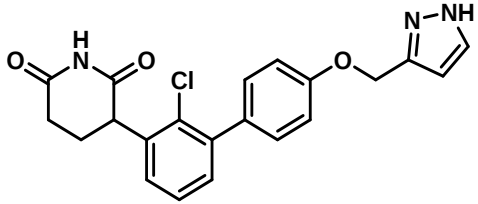
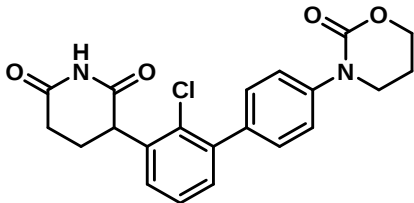
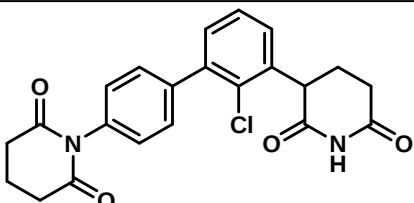
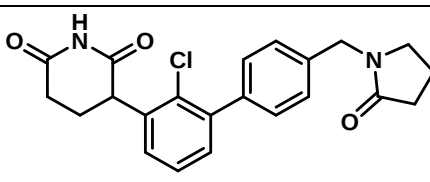
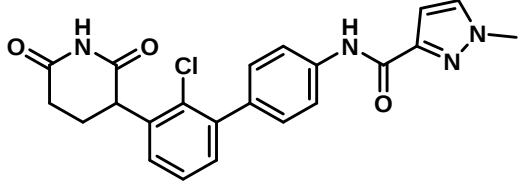
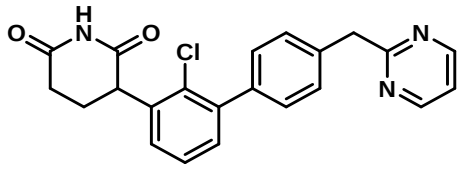
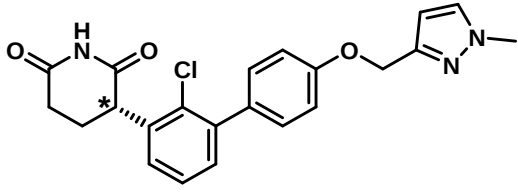
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	

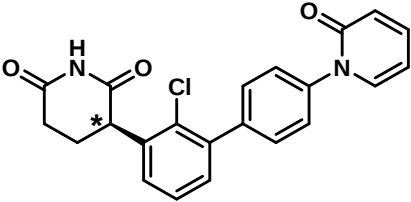
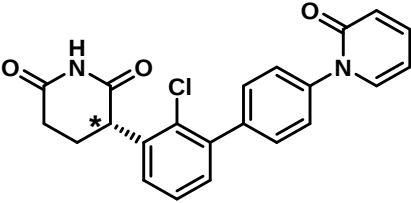
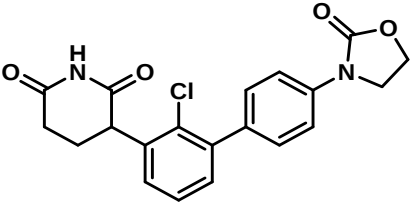
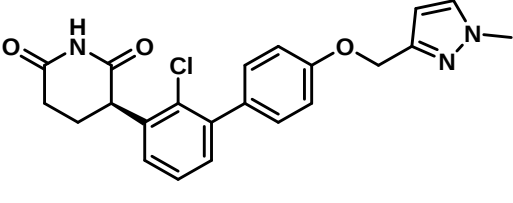
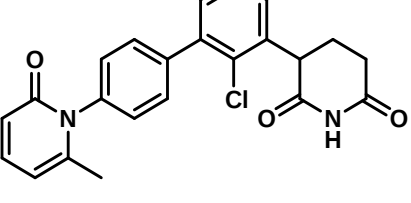
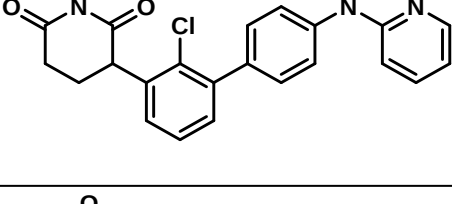
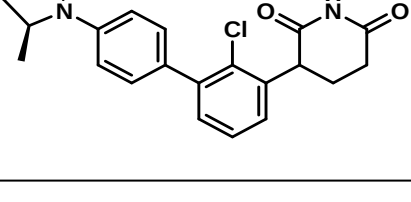
170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	

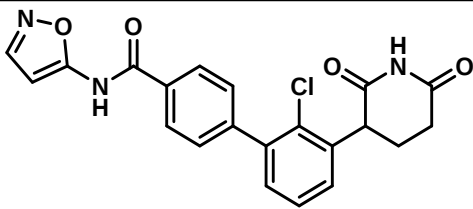
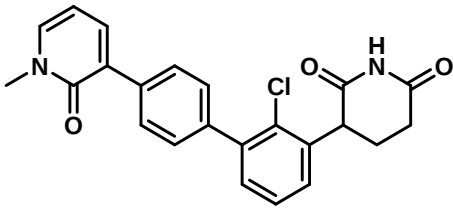
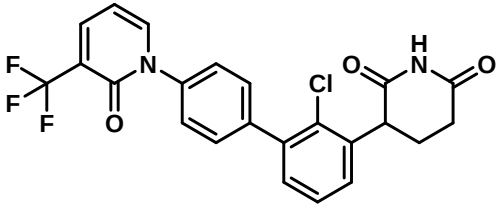
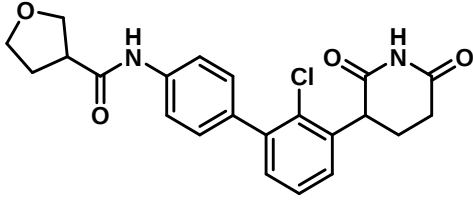
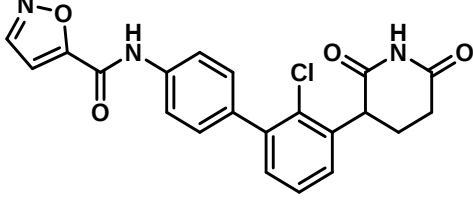
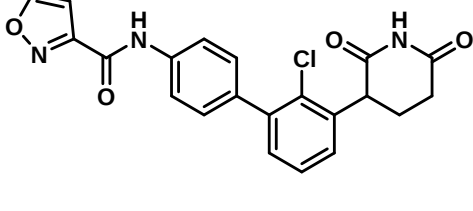
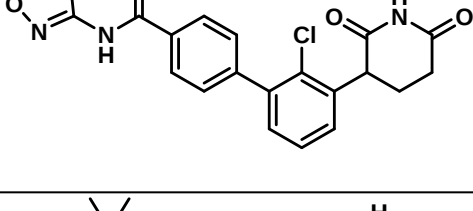
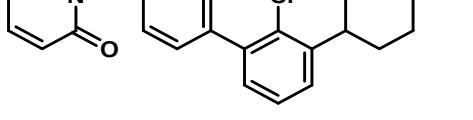
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	

186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	

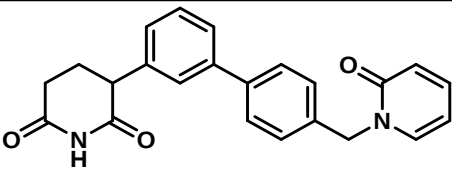
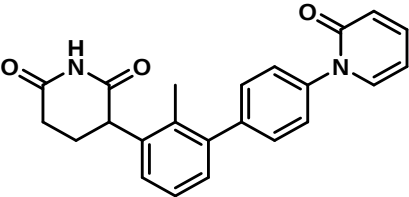
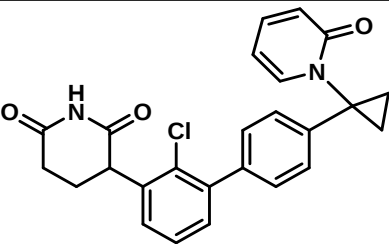
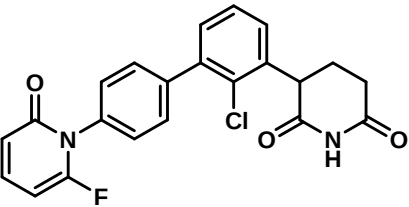
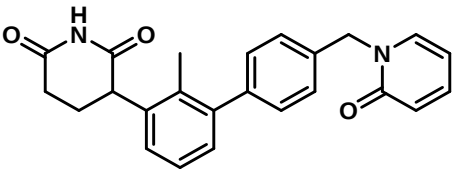
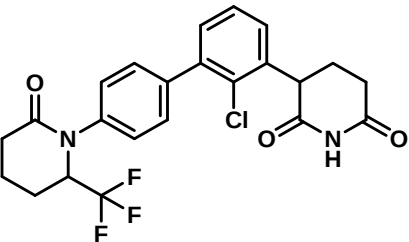
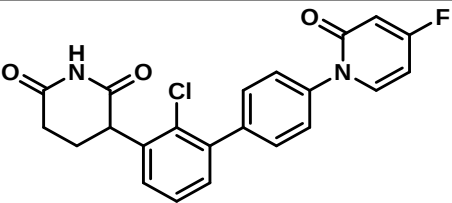
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	

202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

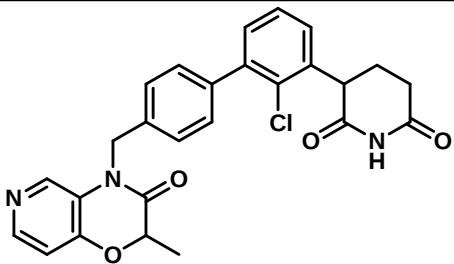
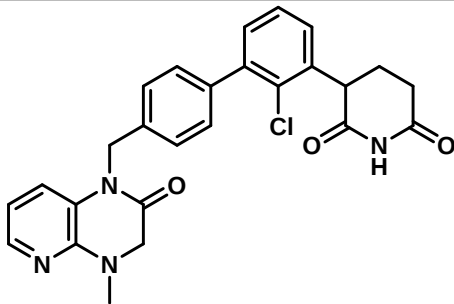
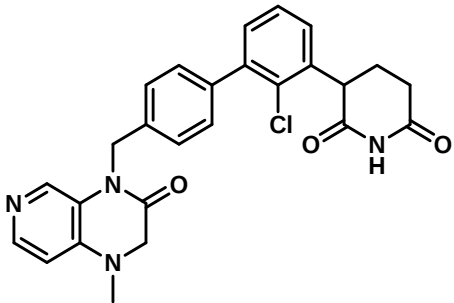
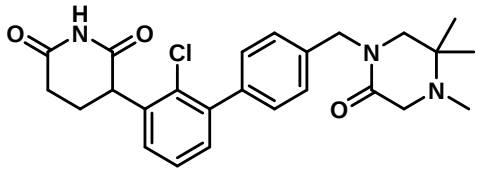
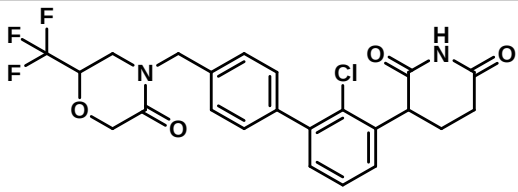
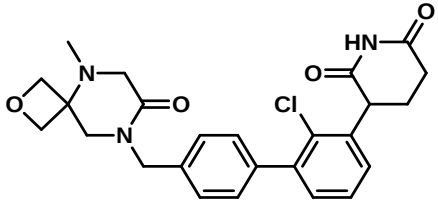
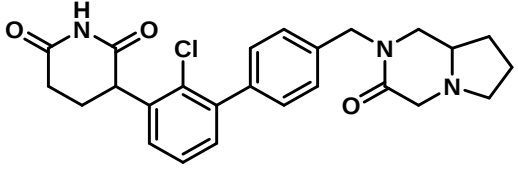
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	

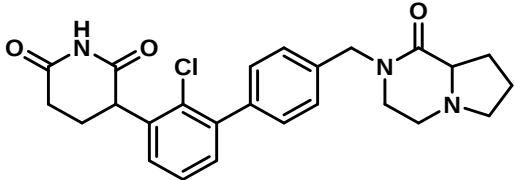
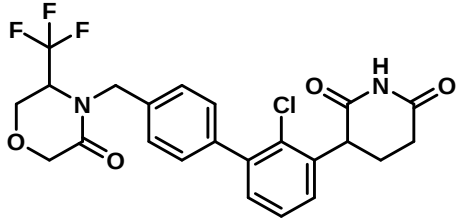
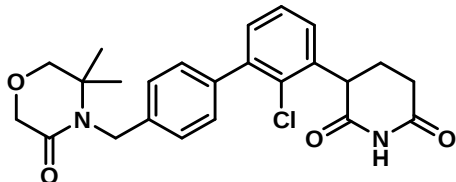
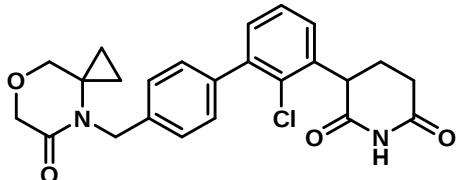
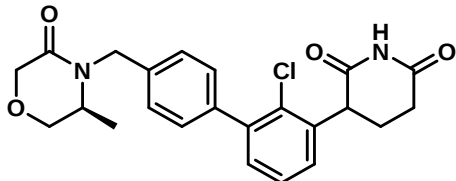
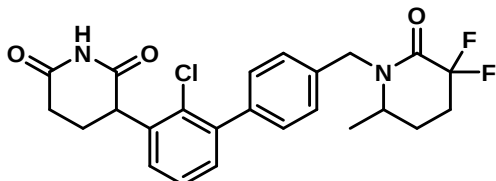
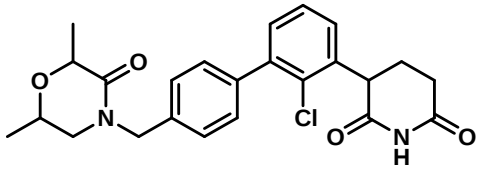
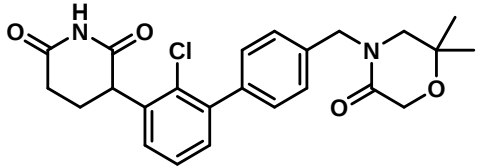
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	

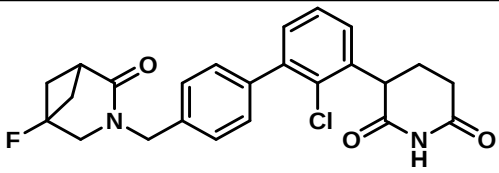
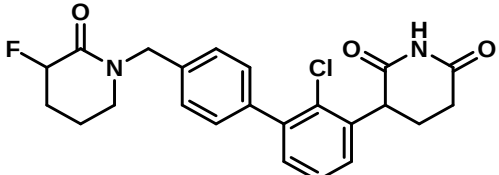
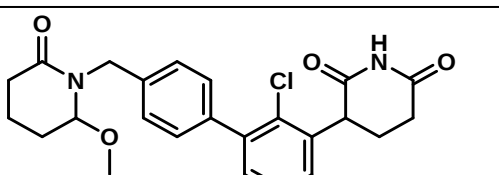
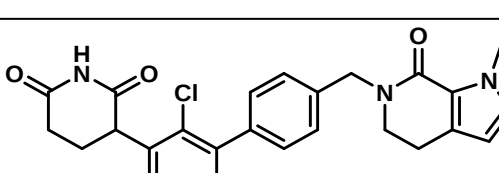
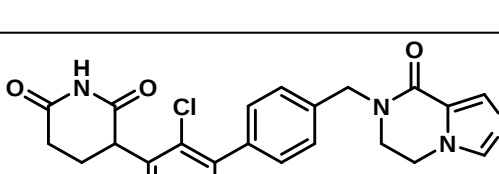
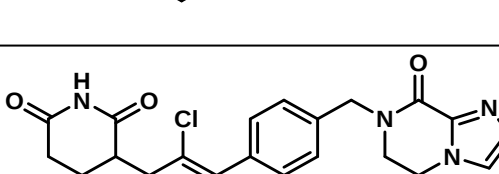
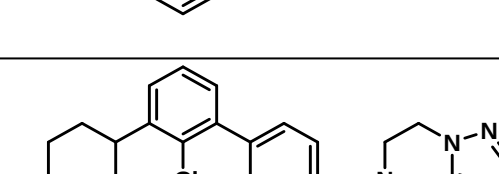
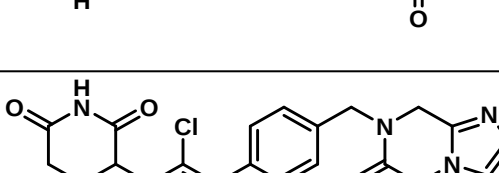
232	
233	
234	
235	
236	
237	
238	

239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	

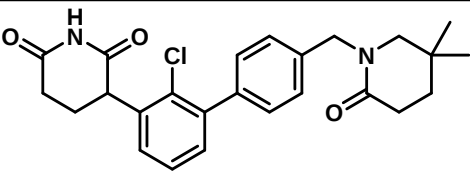
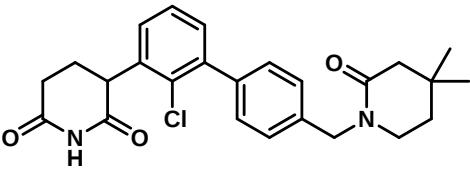
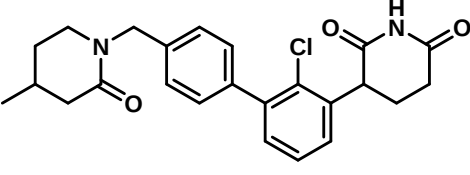
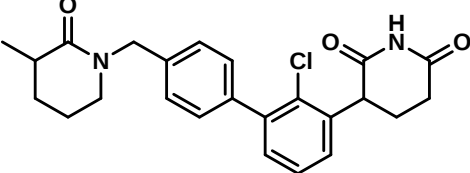
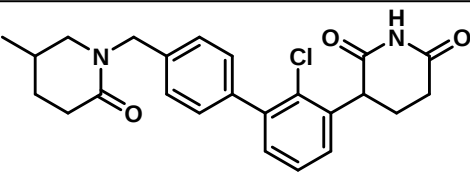
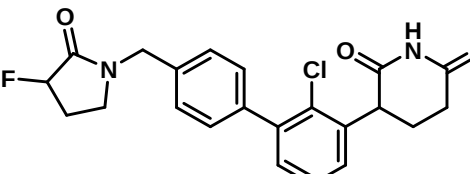
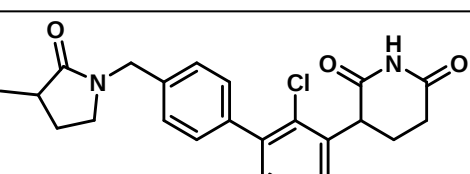
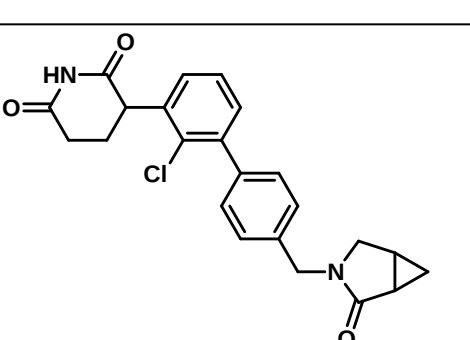
246	
247	
248	
249	
251	
252	
253	

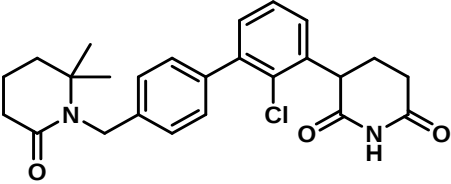
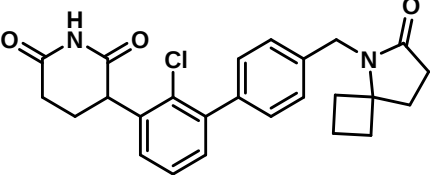
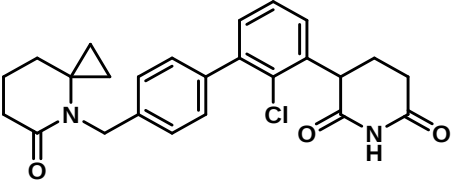
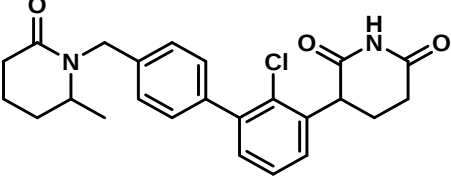
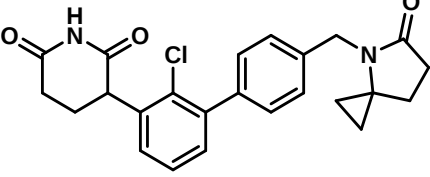
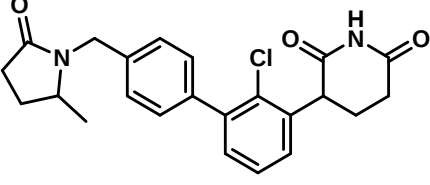
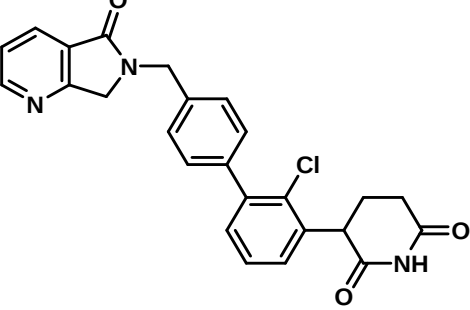
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	

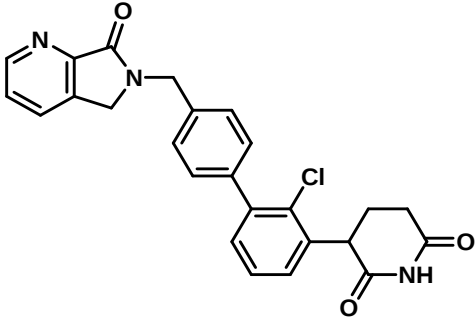
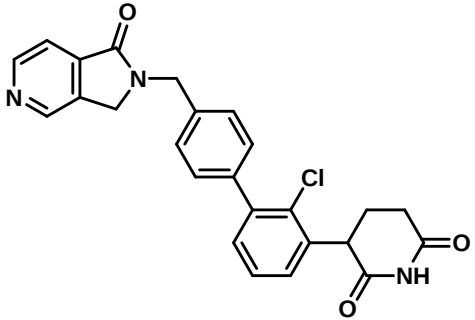
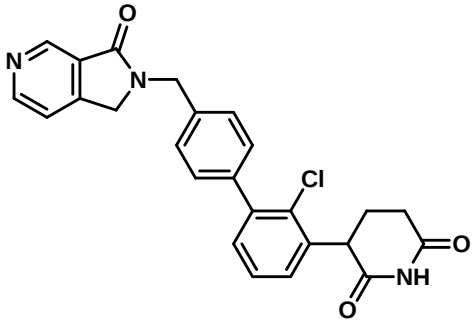
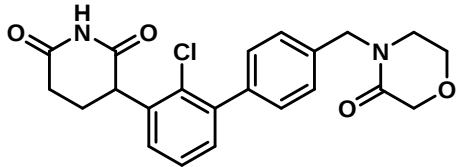
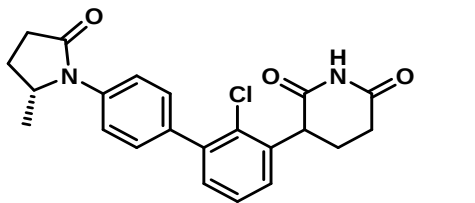
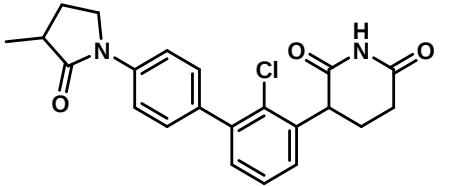
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	

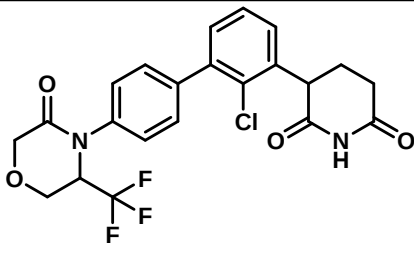
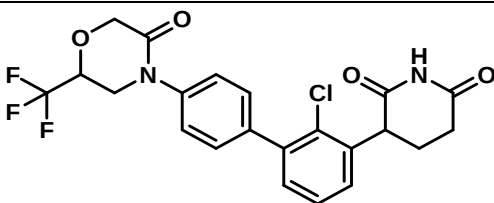
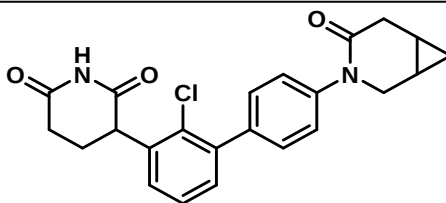
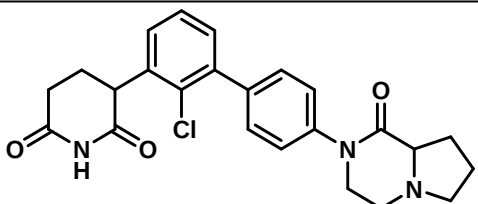
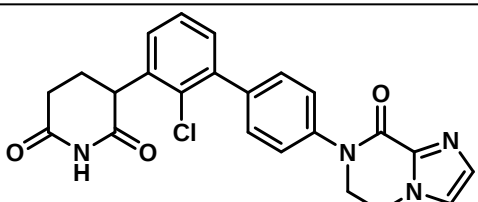
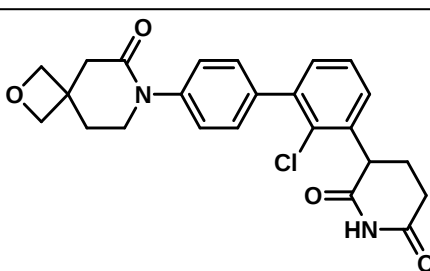
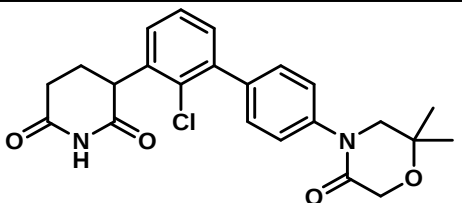
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	

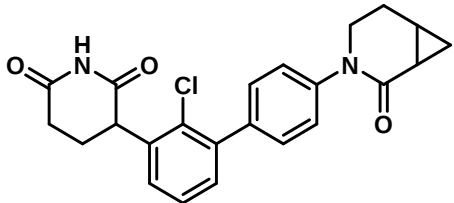
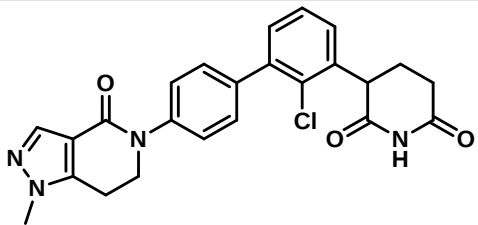
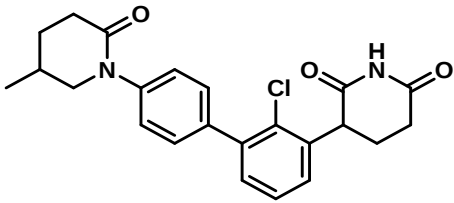
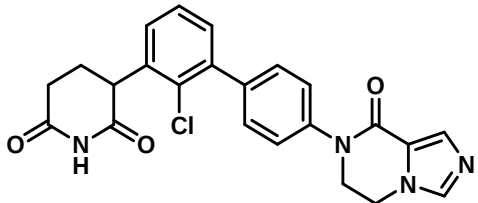
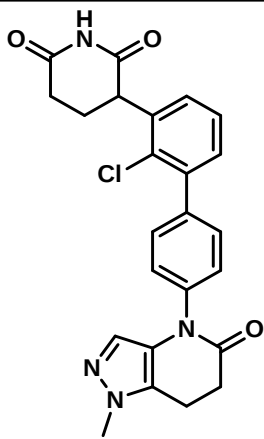
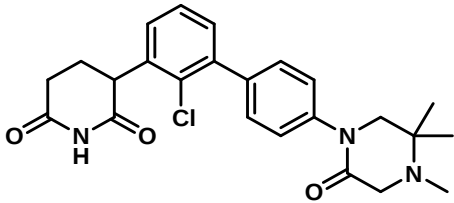
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	

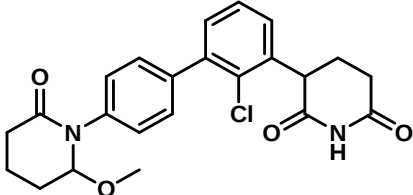
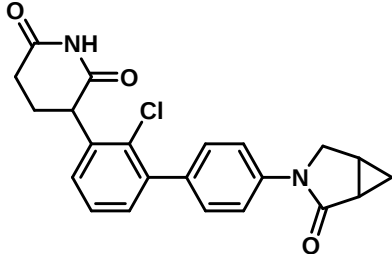
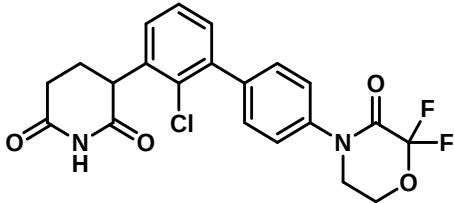
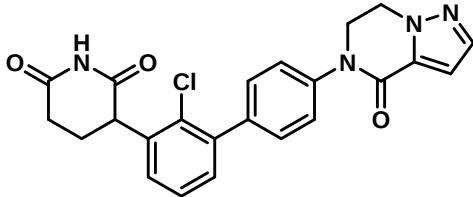
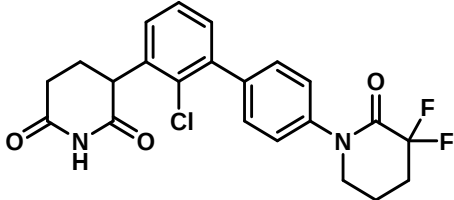
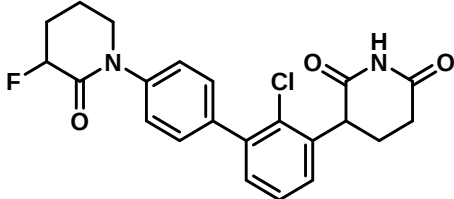
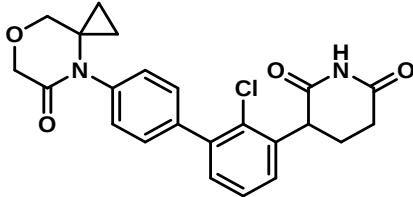
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	

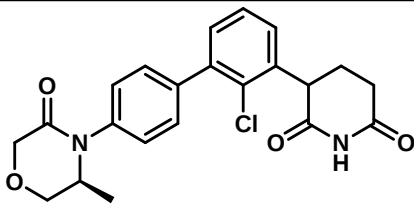
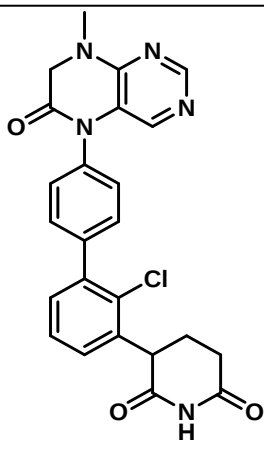
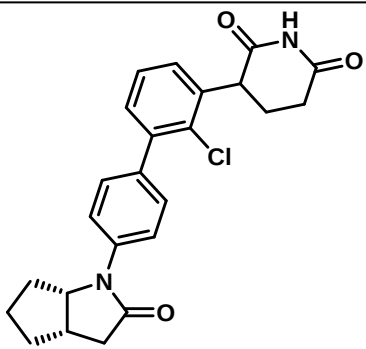
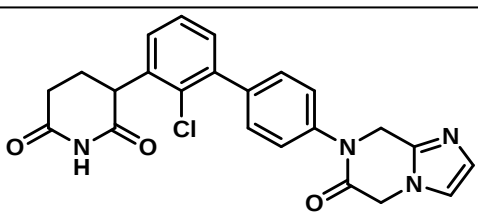
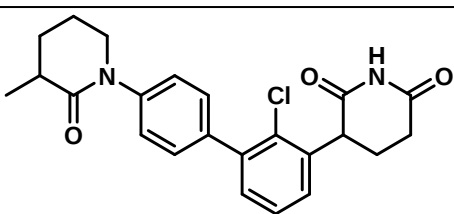
292	
293	
294	
295	
296	
297	
298	

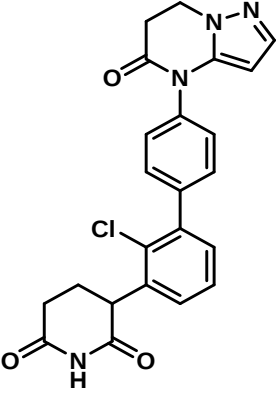
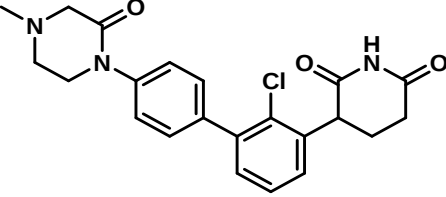
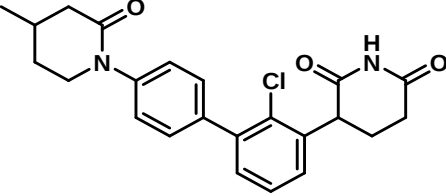
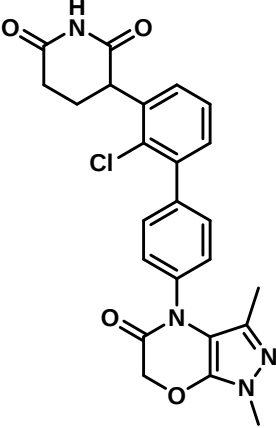
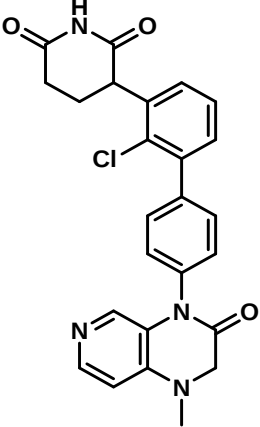
299	
300	
301	
302	
303	
304	

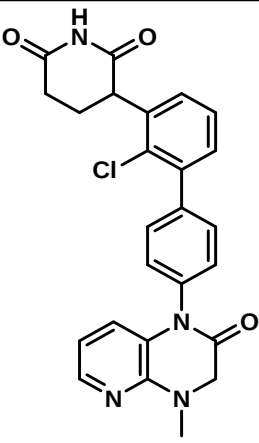
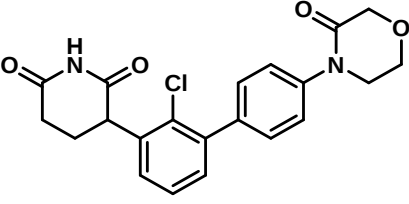
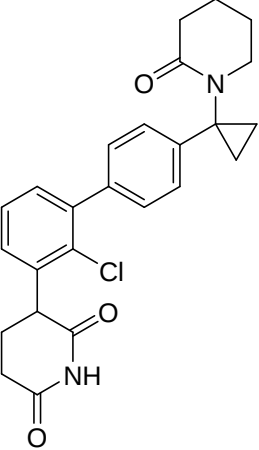
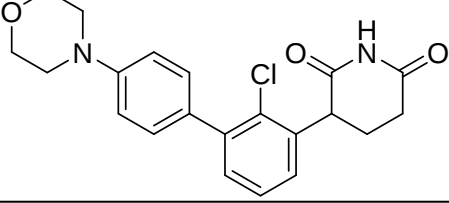
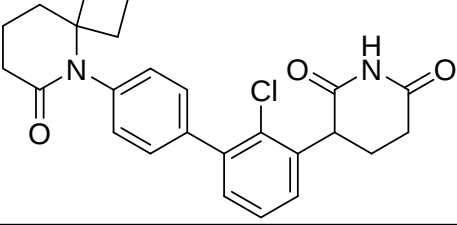
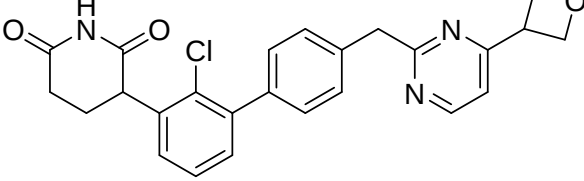
305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	

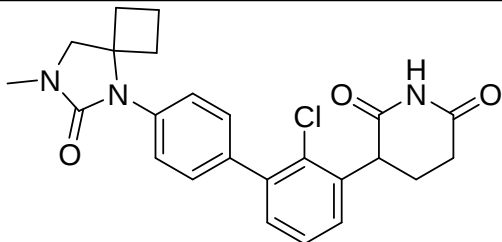
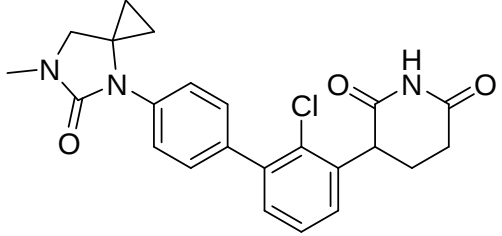
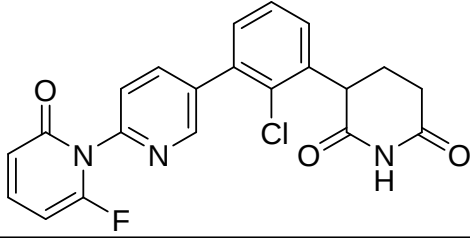
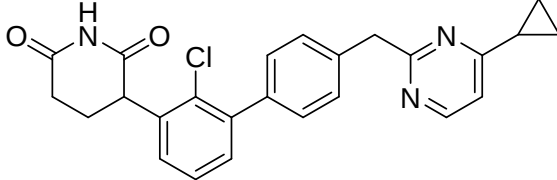
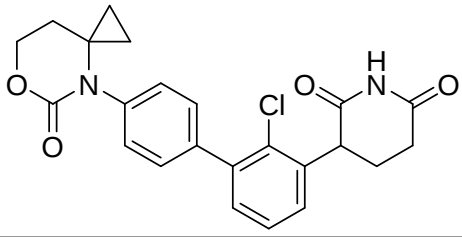
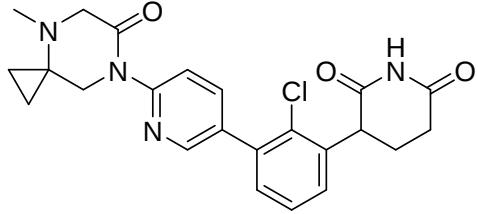
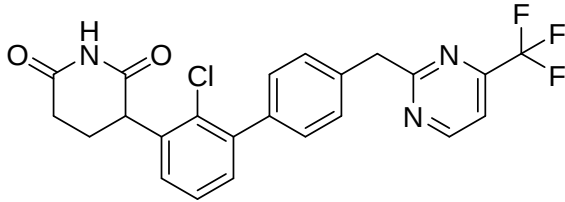
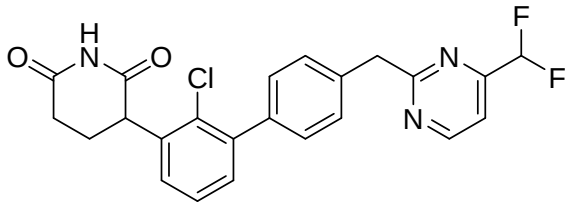
312	
313	
314	
315	
316	
317	

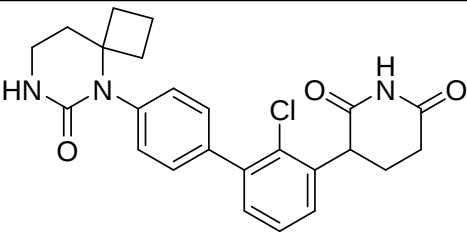
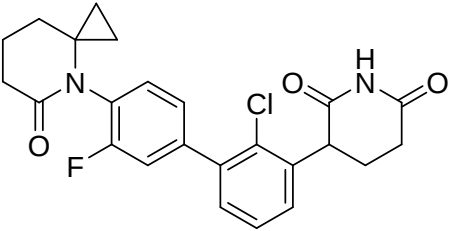
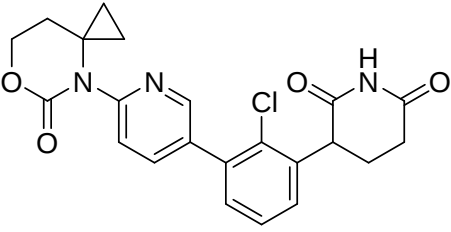
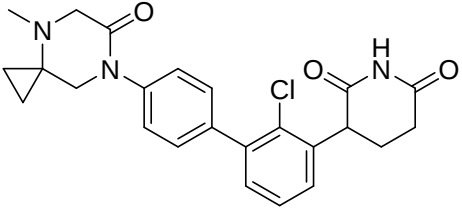
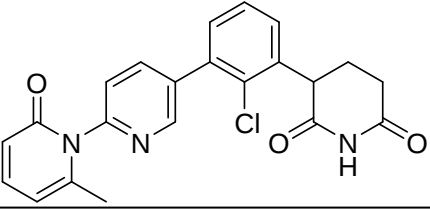
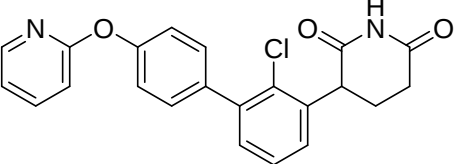
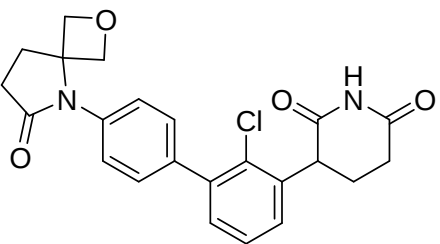
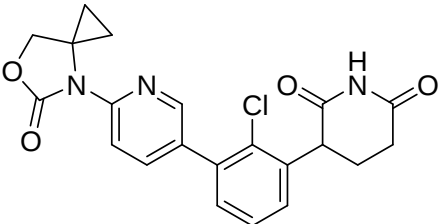
318	
319	
320	
321	
322	
323	
324	

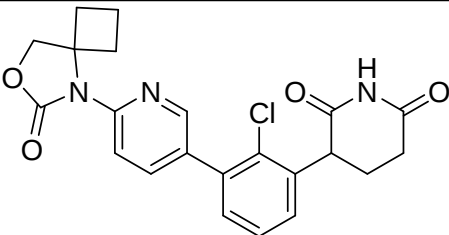
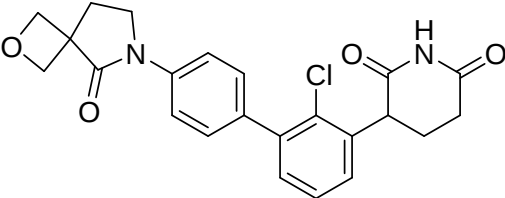
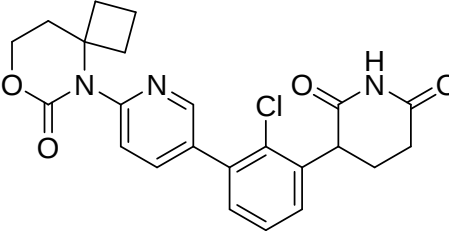
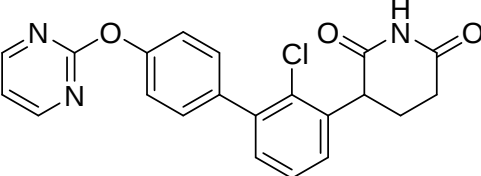
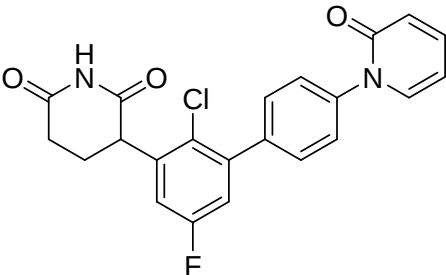
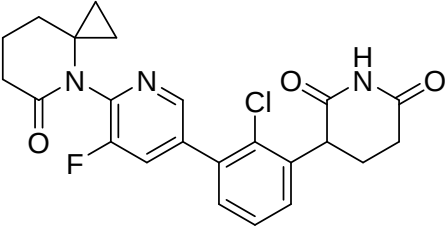
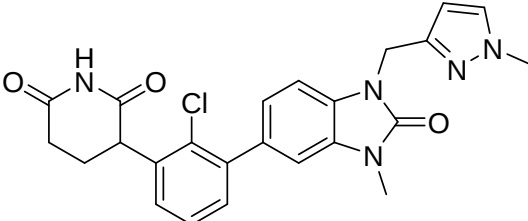
325	
326	
327	
328	
329	

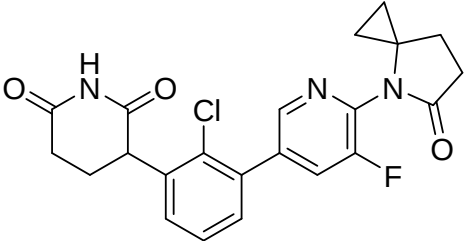
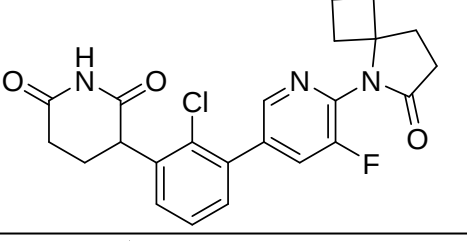
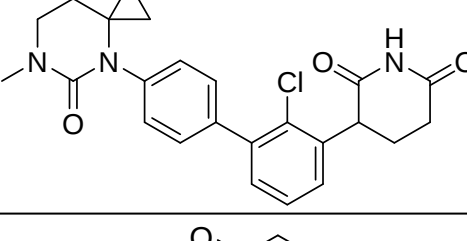
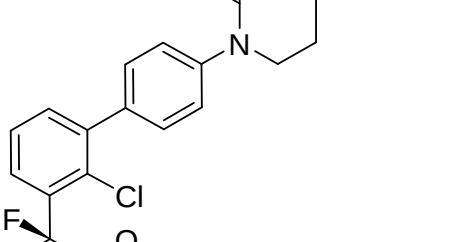
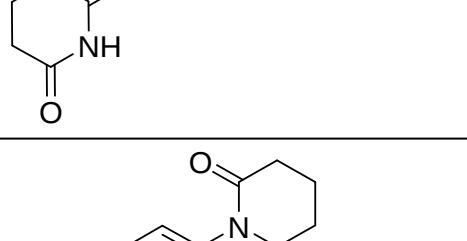
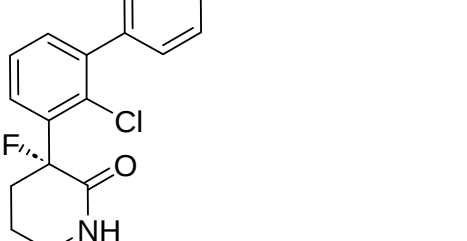
330	
331	
332	
333	
334	

335	
336	
337	
338	
339	
340	

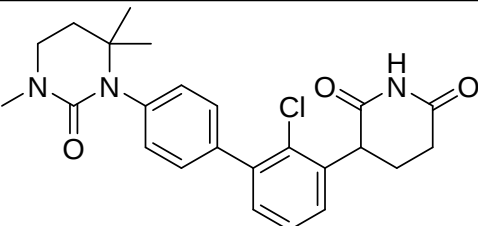
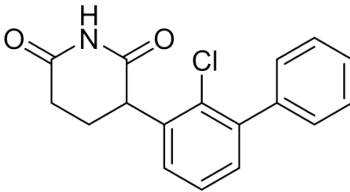
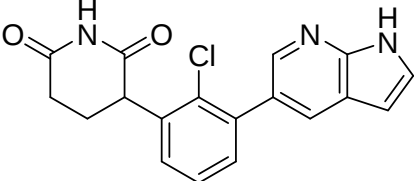
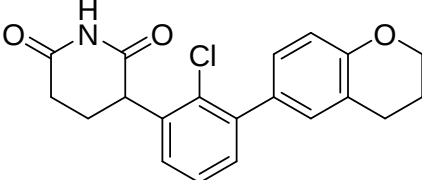
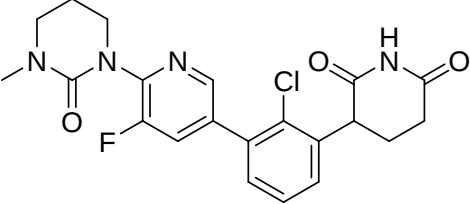
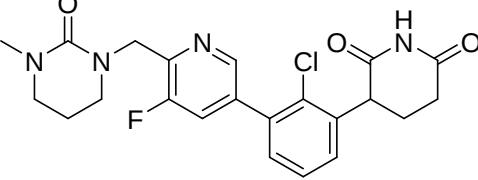
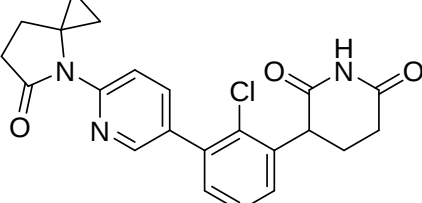
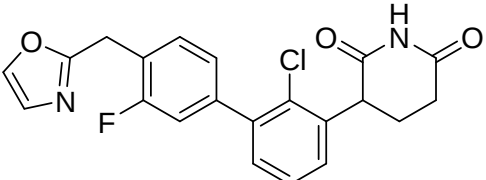
341	
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	

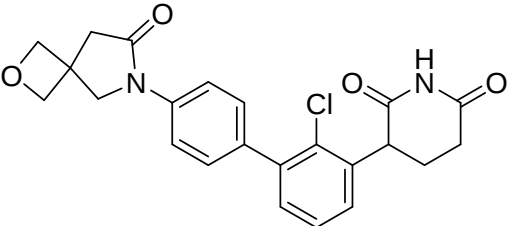
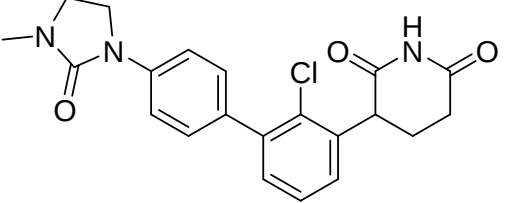
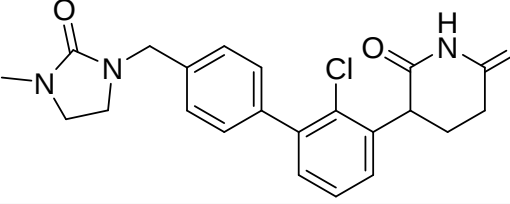
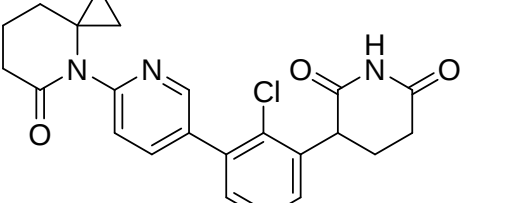
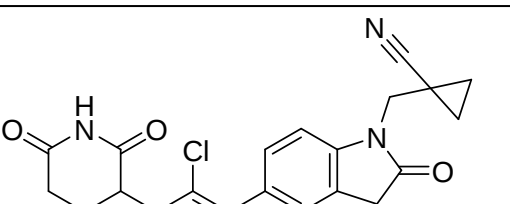
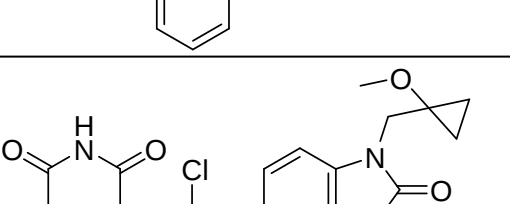
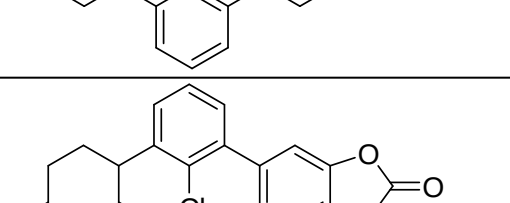
349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	

357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	

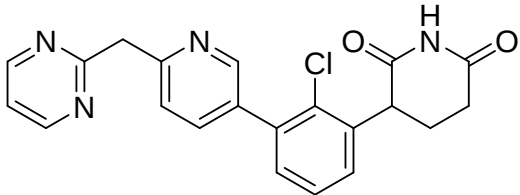
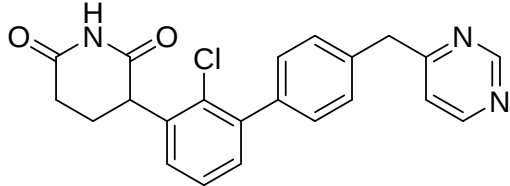
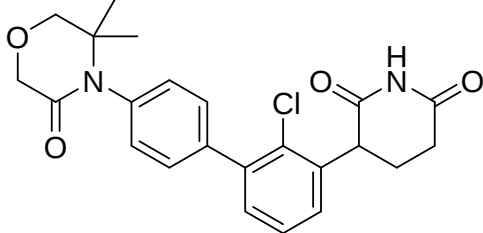
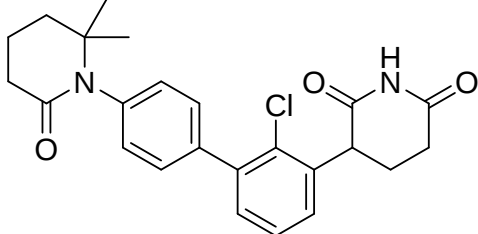
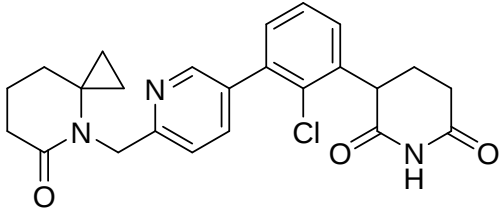
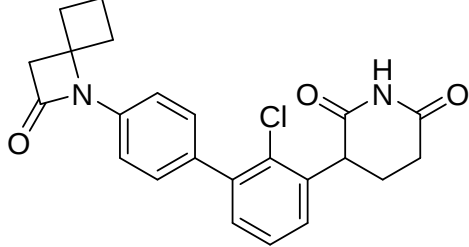
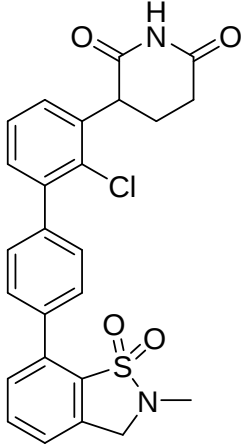
364	
365	
366	
367	
368	
369	

370	
371	
372	
373	
374	
375	
376	
377	

378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	
385	

386	
387	
388	
389	
390	
391	
392	

393	
394	
395	
396	
397	
398	
399	

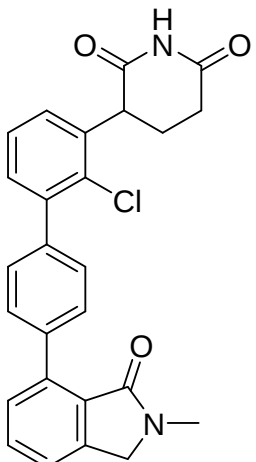
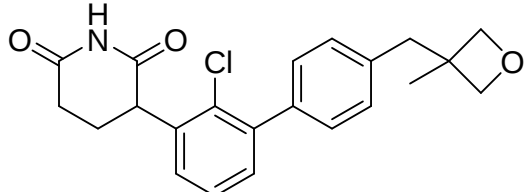
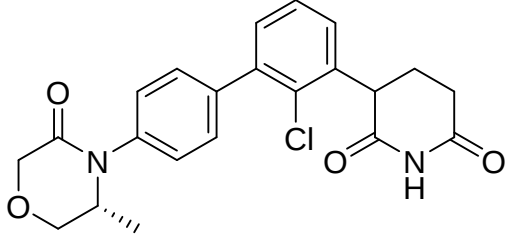
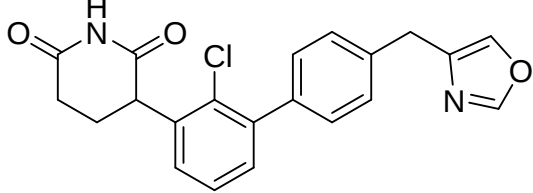
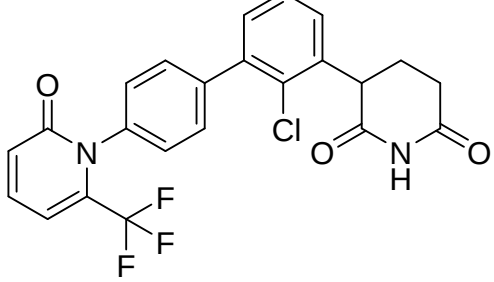
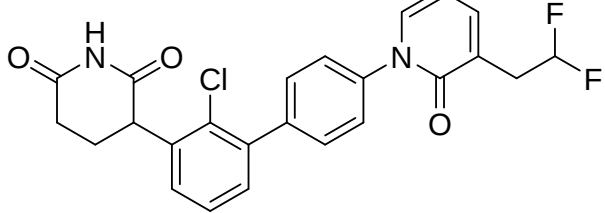
400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	

407	
408	
409	
410	
411	
412	
413	
414	

415	
416	
417	
418	
419	
420	
421	
422	

423	
424	
425	
426	
427	
428	
429	
430	

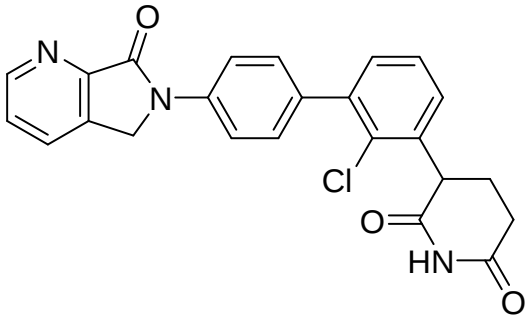
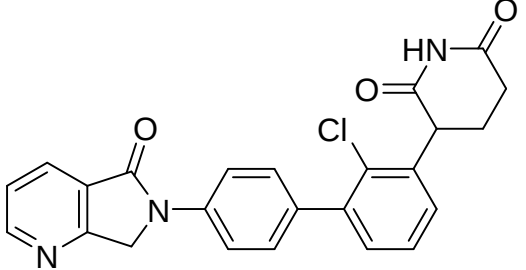
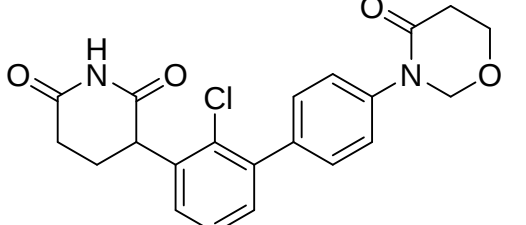
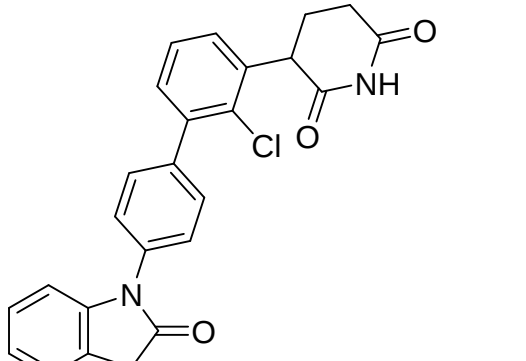
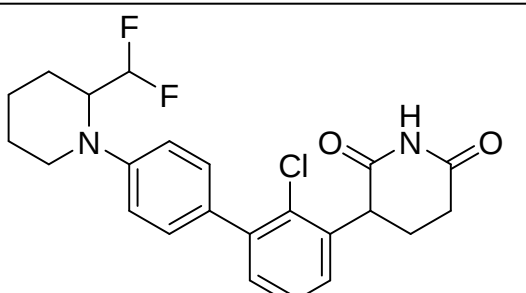
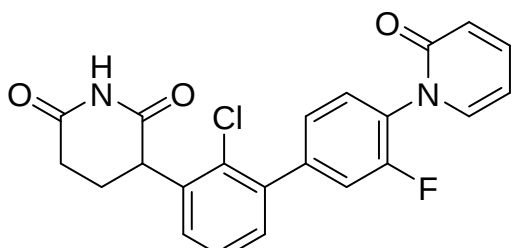
431	
432	
433	
434	
435	
436	
437	
438	

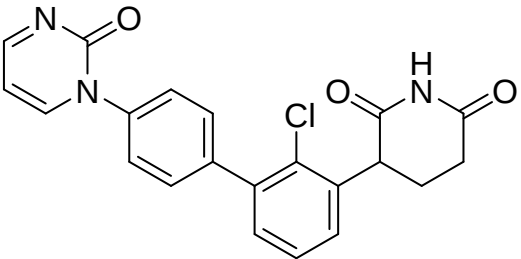
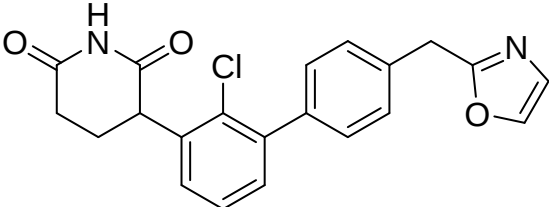
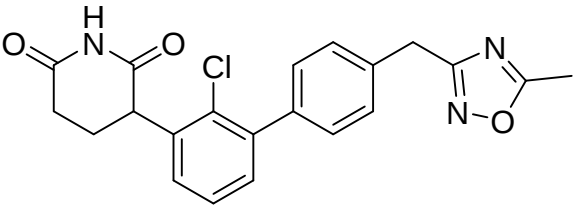
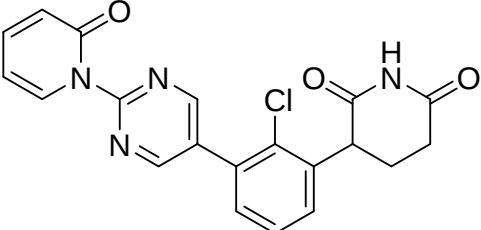
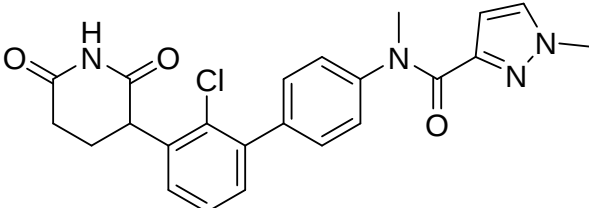
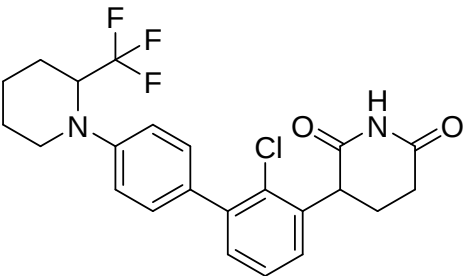
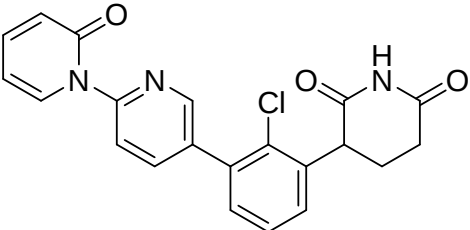
439	
440	
441	
442	
443	
444	

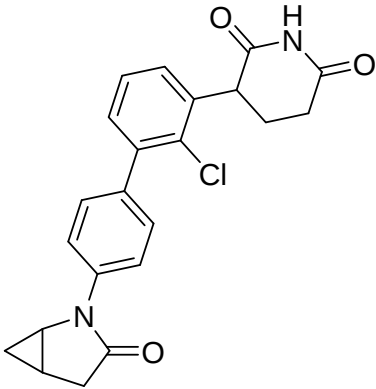
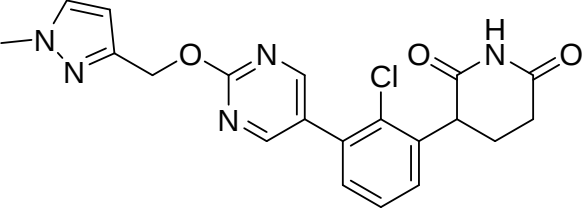
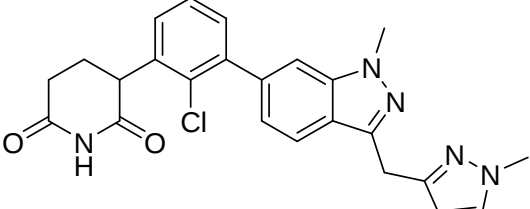
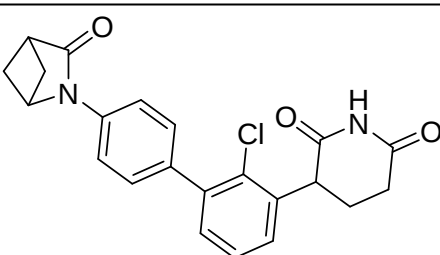
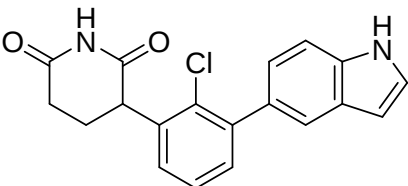
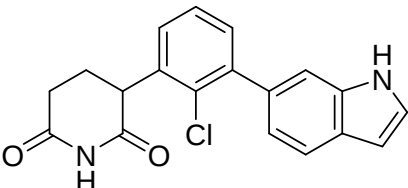
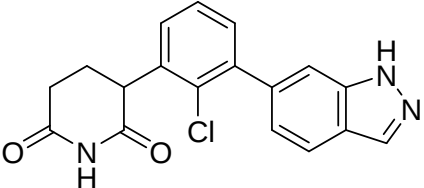
445	
446	
447	
448	
449	
450	
451	

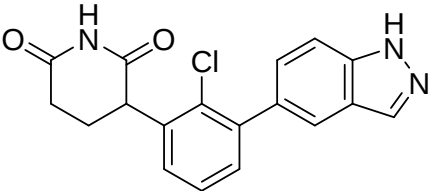
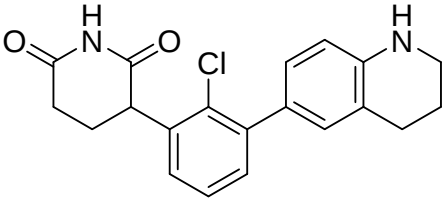
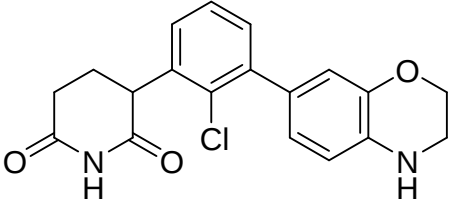
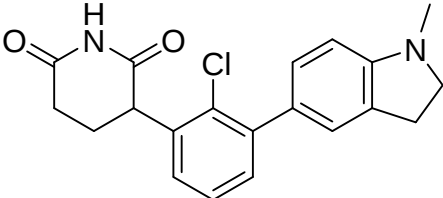
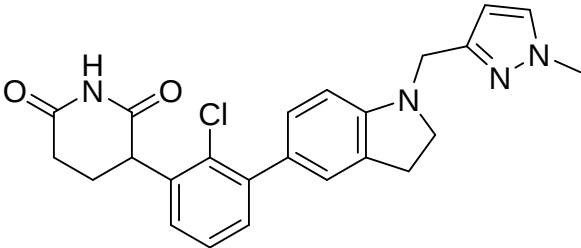
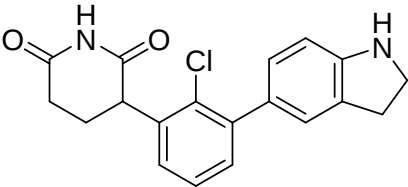
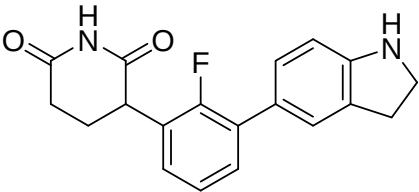
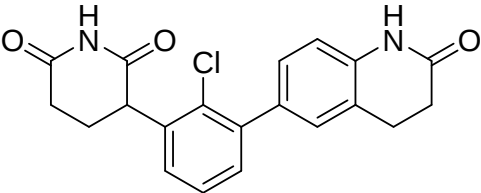
452	
453	
454	
455	
456	
457	
458	

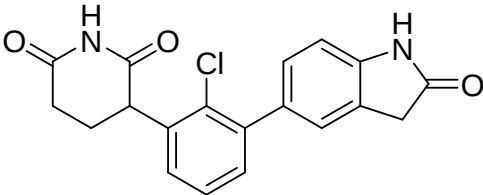
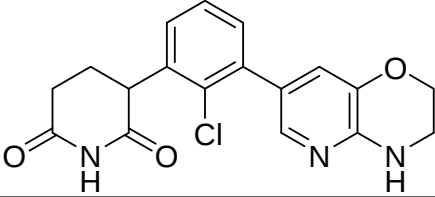
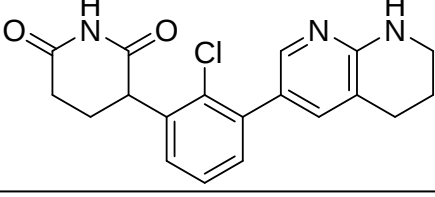
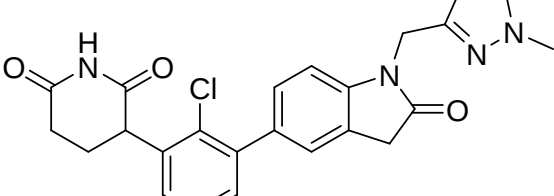
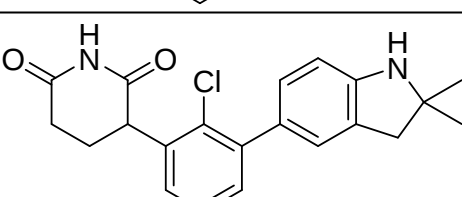
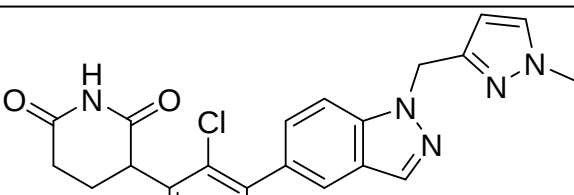
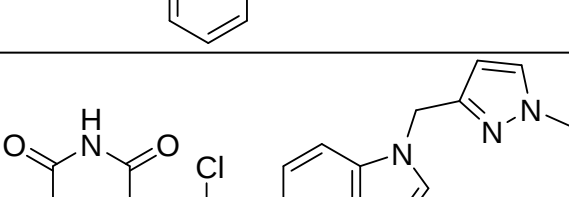
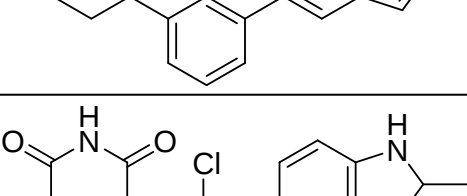
459	
460	
461	
462	
463	
464	

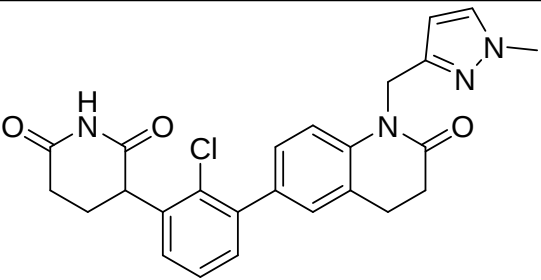
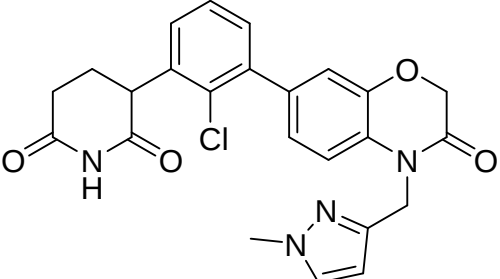
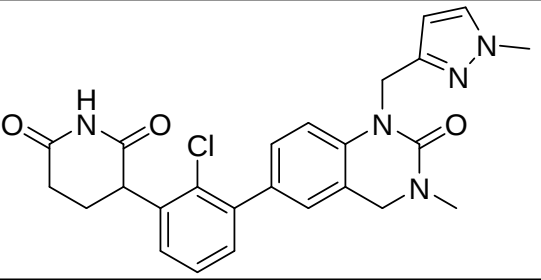
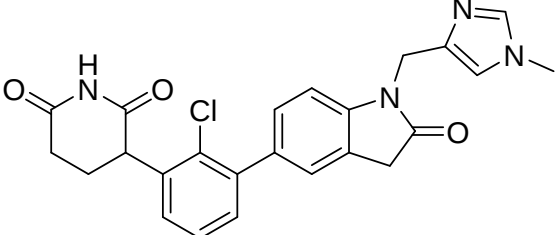
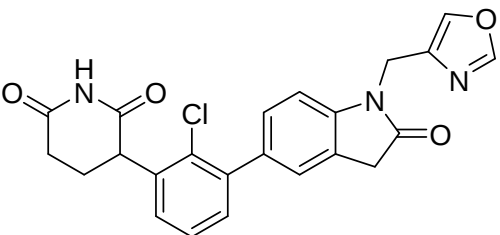
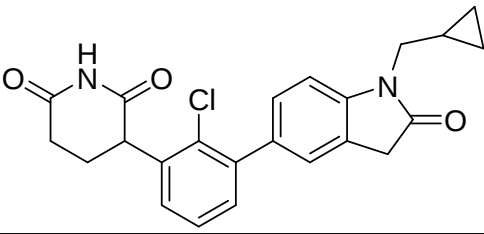
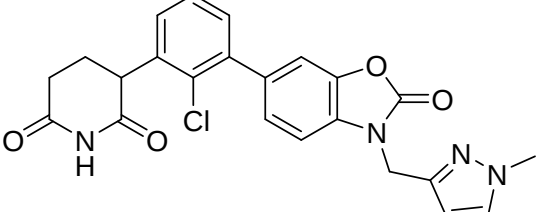
465	
466	
467	
468	
469	
470	

471	
472	
473	
474	
475	
476	
477	

478	
479	
480	
481	
482	
483	
484	

485	
486	
487	
488	
489	
490	
491	
492	

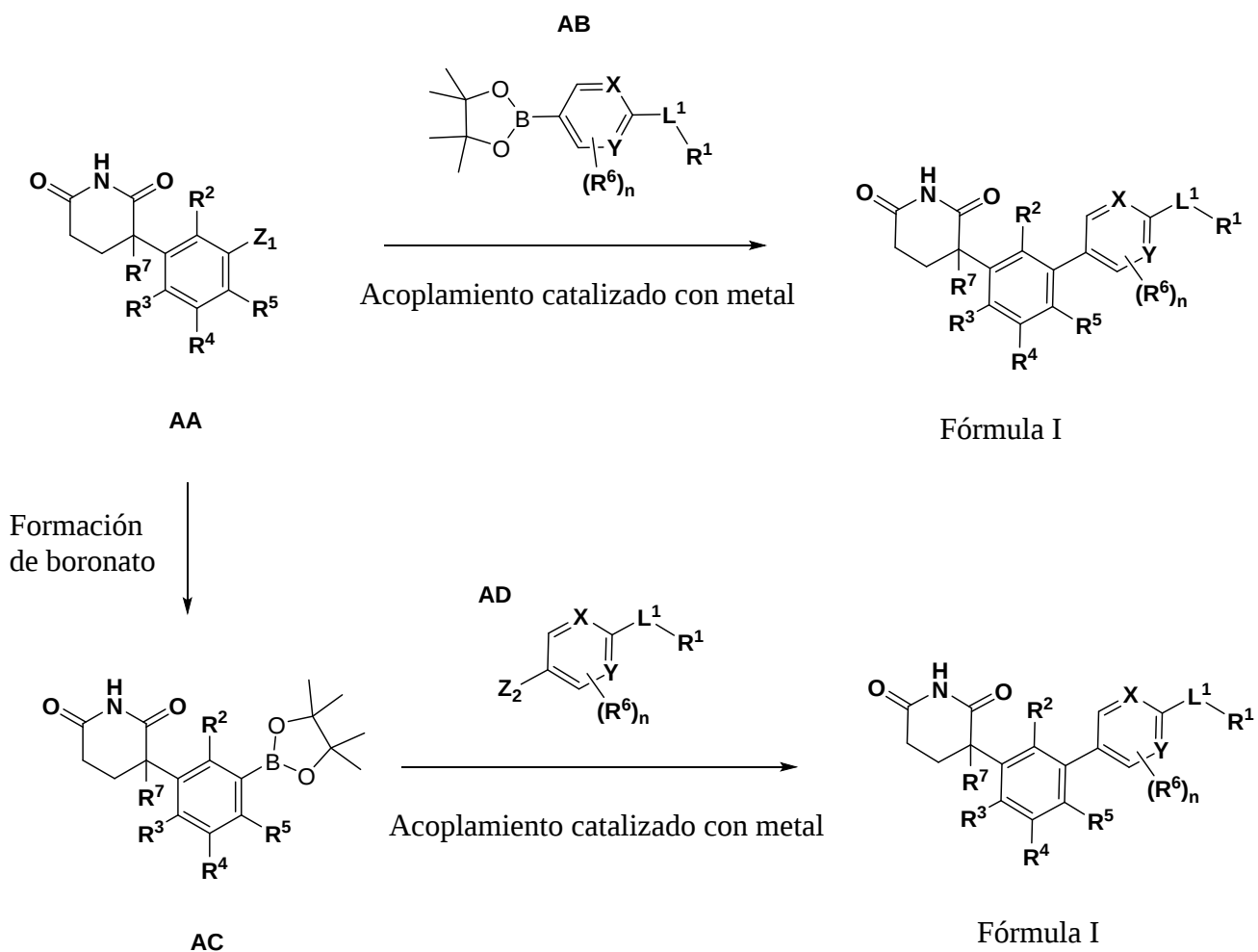
493	
494	
495	
496	
497	
498	
499	
500	

501	
502	
503	
504	
505	
506	
507	

508	
509	
510	

Esquemas sintéticos generales.

Esquema general 1.

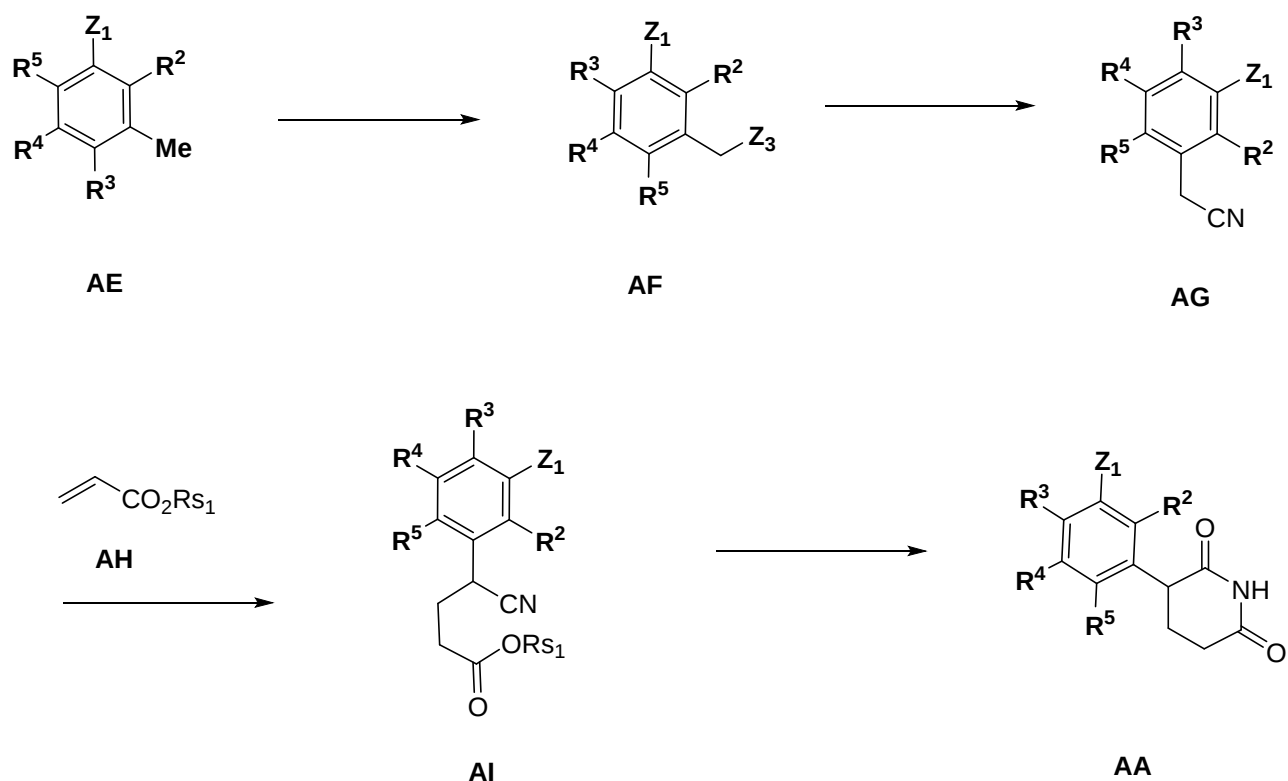


Una estrategia sintética general que puede usarse para preparar compuestos de Fórmula I se representa en el Esquema General 1. Un haluro de arilo AA donde Z_1 es cualquier halógeno adecuado (p. ej., Br o I) puede acoplarse con un boronato de arilo AB utilizando cualquier condición de acoplamiento catalizada por metal adecuada. Los grupos específicos X, Y, L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan en función de los grupos deseados en el compuesto de fórmula I. El compuesto deseado puede prepararse utilizando una reacción de acoplamiento de Suzuki con un complejo catalizador de paladio tal como $Pd(dtbpf)Cl_2$ (DBTF = 1,1'-Bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno) o $Pd(dppf)Cl_2$ (dppf = 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno) en presencia de una base tal como fosfato de potasio. Se puede utilizar un solvente adecuado, tal como DMF (dimetilformamida) o dioxano, o una mezcla de solventes adecuada, tal como dioxano y agua.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante la reacción de un boronato de arilo de fórmula AC y un haluro de arilo de fórmula AD, utilizando las condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. Z_2 es cualquier haluro (Br, I, Cl) o grupo triflato que pueda utilizarse en una reacción de acoplamiento catalizada por un metal de AD a boronato AC. El compuesto deseado puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki con un complejo catalizador de paladio, tal como APhos $Pd G_3$, Brettphos $Pd G_3$, $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ en presencia de una base adecuada, tal como K_3PO_4 . Se puede utilizar un solvente adecuado, tal como DMF (dimetilformamida) o dioxano, o una mezcla de solventes adecuada, tal como dioxano y agua.

El boronato de arilo AC puede prepararse a partir de haluros de arilo AA utilizando bis(pinacolato)diboro, un catalizador tal como $[Pd(cinamilCl)]_2$ y un ligando tal como Xphos. Se puede utilizar una base débil, tal como acetato de sodio, en un solvente tal como iPrOH. La reacción puede realizarse a temperatura elevada, por ejemplo, 60°C, 80°C o 100°C.

Esquema general 2.



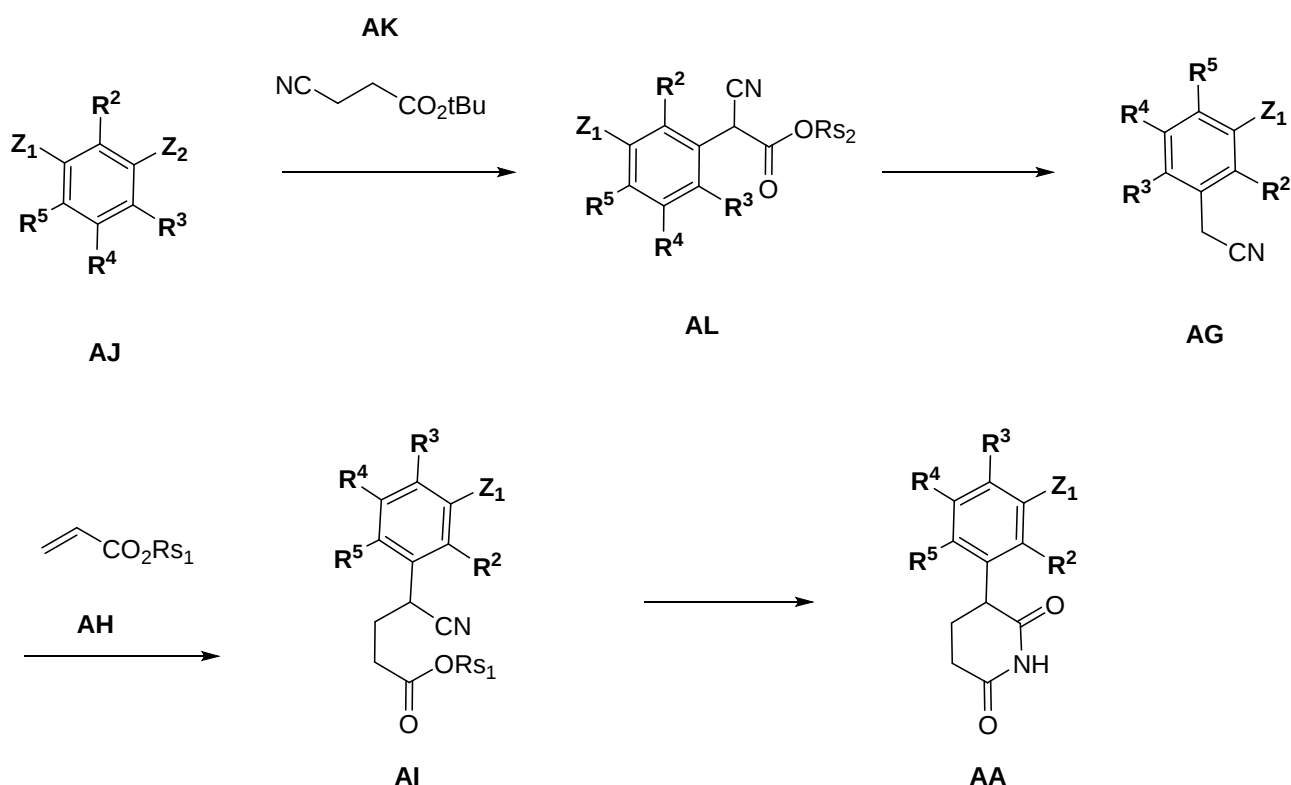
El Esquema General 2 proporciona un procedimiento sintético ejemplar para la preparación del material de partida AA utilizado en el Esquema General 1. El compuesto AE, donde Z₁ es un átomo de halógeno adecuado (p. ej., Br o I), puede convertirse en un haluro bencílico de fórmula AF utilizando las condiciones para la halogenación bencílica. Por ejemplo, N-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo en un solvente tal como tetracloruro de carbono a temperaturas elevadas (p. ej., 80 o 90 grados Celsius) producen AF.

Un intermediario de nitrilo bencílico, tal como AG, puede prepararse a partir del haluro de bencilo AF mediante tratamiento con un reactivo de cianación tal como cianuro de trimetilsililo, en presencia de un reactivo de desililación como el fluoruro de ter-butilililo o fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) y un solvente tal como el diclorometano a una temperatura de entre 0 y 25 grados Celsius.

La adición de Michael de un compuesto de fórmula AG con un acrilato, tal como el compuesto AH, puede realizarse utilizando una base tal como el metóxido de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Rs1 es cualquier grupo alquilo adecuado que sea lábil al tratamiento con ácido. Por ejemplo, Rs1 puede ser ter-butilo a una temperatura de entre 0 y 25°C.

El compuesto AI puede convertirse en el intermediario AA mediante el tratamiento con un ácido fuerte, tal como el ácido sulfúrico, en un solvente tal como el ácido acético, a temperaturas elevadas (por ejemplo, 90°C).

Esquema general 3.



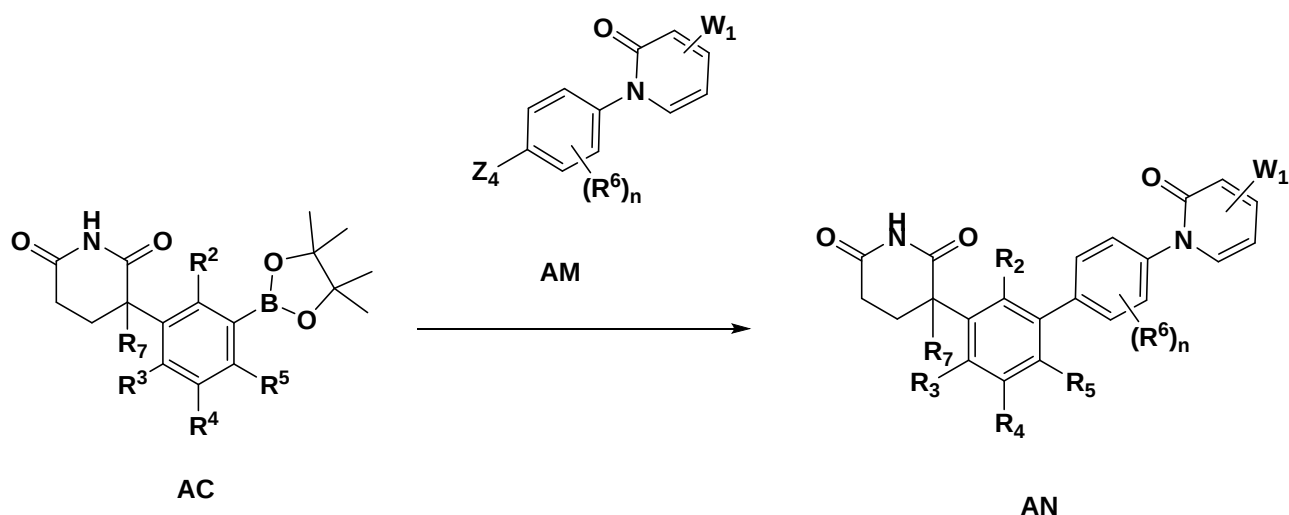
El Esquema General 3 proporciona un procedimiento sintético ejemplar alternativo para la preparación del material de partida AA utilizado en el Esquema General 1. El compuesto AJ, donde Z₂ es un grupo saliente haluro adecuado (p. ej., flúor), puede someterse a una sustitución aromática nucleófila (arilación de Hurtley) con un reactivo tal como el cianoacetato de ter-butilo (AK). Se puede utilizar un solvente como dimetilacetamida en presencia de una base tal como fosfato de potasio para obtener AL.

Los nitrilos de bencilo de fórmula AG pueden prepararse mediante la hidrólisis y la descarboxilación de AL luego del tratamiento con un ácido tal como el ácido p-toluenosulfónico, en un solvente tal como el tolueno a 120°C.

El nitrilo bencílico AG puede convertirse en AI mediante una reacción de adición de Michael a un reactivo de acrilato tal como AH, donde Rs₁ es un grupo alquilo que forma un éster. El éster formado por Rs₁ debe ser lábil a la hidrólisis luego del tratamiento con ácido. La reacción de adición de Michael puede realizarse mediante el tratamiento con una base, tal como el metóxido de sodio, en un solvente tal como el tolueno a cero grados Celsius.

El compuesto AA puede prepararse a partir de AI mediante el tratamiento con un ácido, tal como el ácido p-toluenosulfónico, en un solvente tal como tolueno a temperaturas elevadas (por ejemplo, 110 grados Celsius).

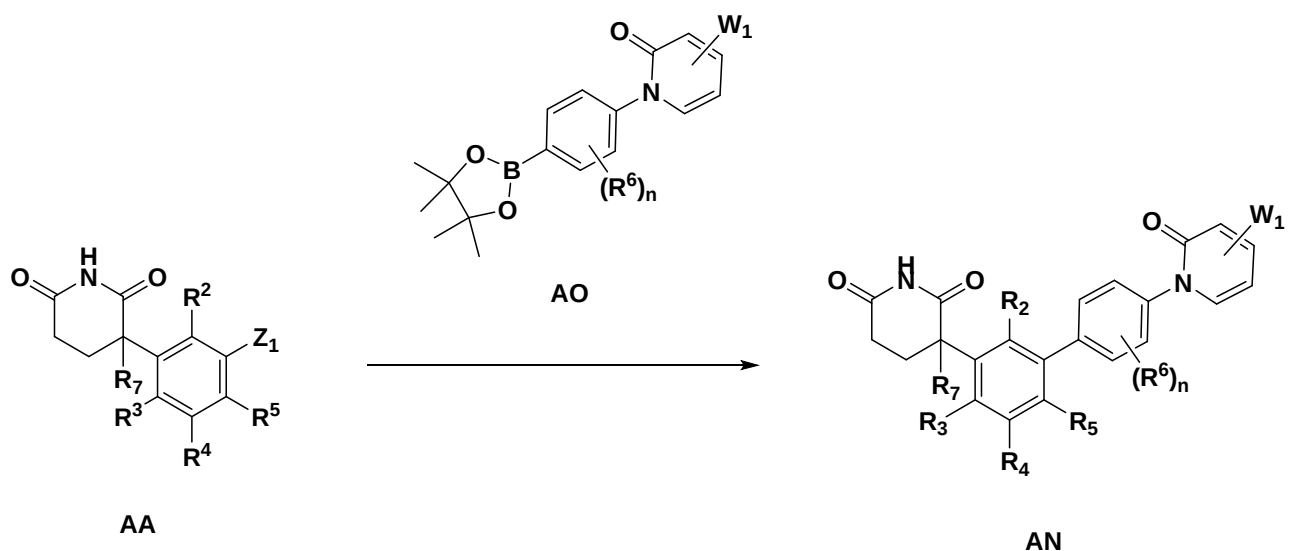
Esquema general 4



El Esquema General 4 proporciona una estrategia sintética ejemplar específica para la preparación de un compuesto de fórmula AN, donde el haluro de arilo AM puede usarse como material de partida AD en el Esquema General 1. W₁ es cualquier sustituyente adecuado que proporcione un compuesto de fórmula I.

El compuesto AN puede prepararse mediante el acoplamiento de AC y AM en condiciones catalizadas por metal. Por ejemplo, mediante tratamiento con [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio(II) y una base tal como el fosfato de potasio en un solvente tal como el dioxano. La reacción puede realizarse a una temperatura tal como 80°C.

Esquema general 5

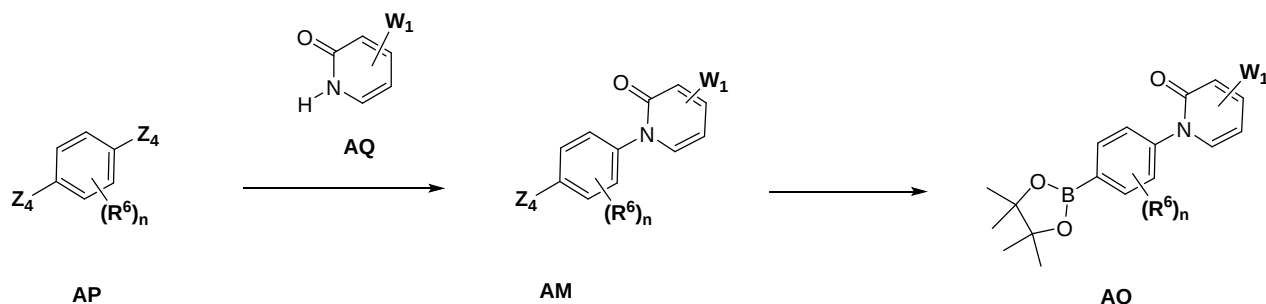


El Esquema General 5 proporciona una estrategia sintética ejemplar específica para la preparación de un compuesto de fórmula AN, donde el boronato de arilo AO puede utilizarse como material de partida AD en el Esquema General 1. W₁ es cualquier sustituyente adecuado que proporcione un compuesto de fórmula I.

El compuesto AN puede prepararse mediante el acoplamiento de AA y AO en condiciones catalizadas por metal. Por ejemplo, mediante tratamiento con [1,1'-

Bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio(II) y una base tal como el fosfato de potasio en un solvente tal como el dioxano. La reacción puede realizarse a una temperatura elevada, por ejemplo, de 80°C.

Esquema general 6

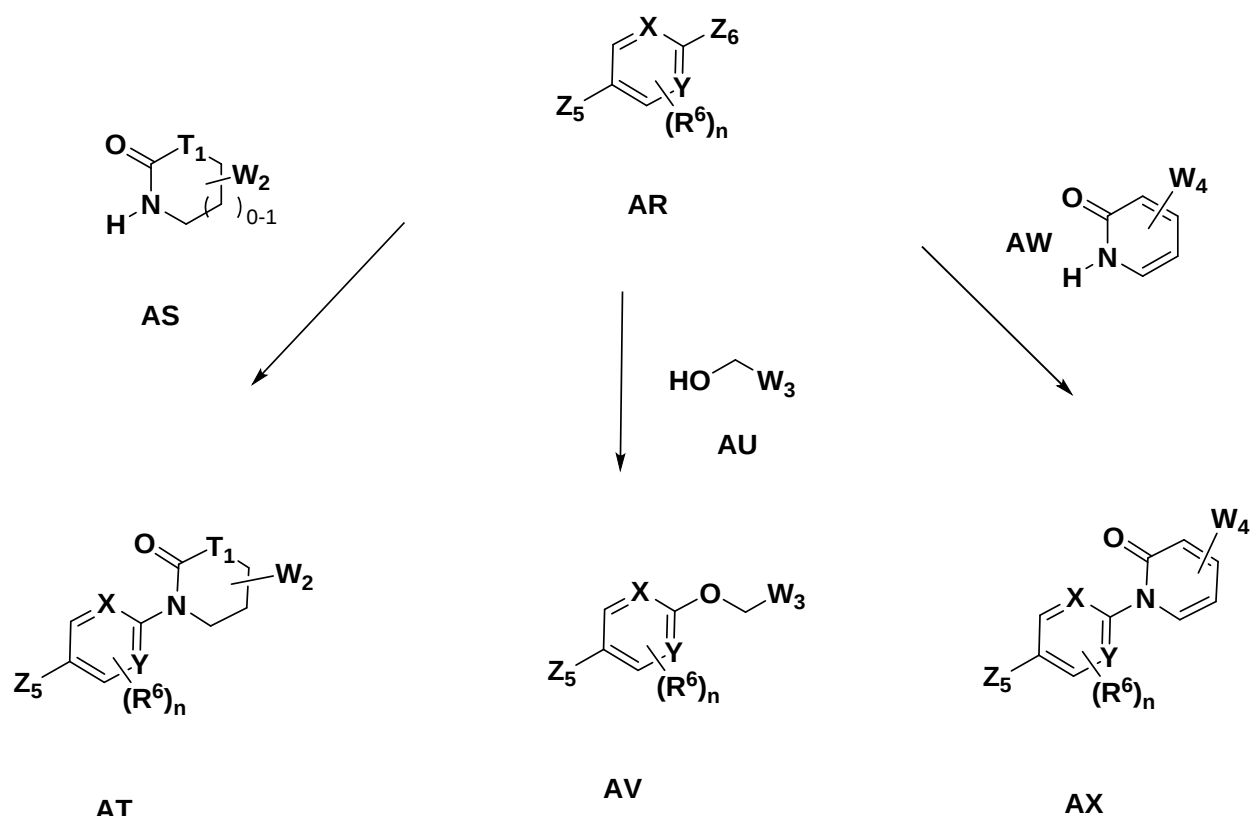


El Esquema General 6 proporciona una estrategia sintética ejemplar específica para la preparación de haluros de arilo de fórmula AM (donde Z⁴ es cualquier haluro adecuado, tal como cloro, bromo o yodo) y boronatos de arilo AO. Los compuestos AM y AO pueden usarse como material de partida AD y AB, respectivamente, en el Esquema General 1. W₁ es cualquier sustituyente adecuado que proporcione un compuesto de fórmula I.

Una piridona sustituida de fórmula AQ puede acoplarse a un compuesto de dihaloarilo AP utilizando condiciones catalizadas por cobre. Una estrategia sintética implica el tratamiento con yoduro de cobre y una base, tal como fosfato de potasio, en un solvente tal como dimetil acetamida. La reacción puede realizarse a 115°C durante 20 horas. Condiciones alternativas implican el uso de un catalizador de yoduro de cobre en presencia de un ligando. Por ejemplo, el ligando N₁,N₂-Bis(furan-2-ilmetil)oxalamida (BFMO) o 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina.

Un boronato de arilo de fórmula AO puede prepararse a partir de AM y un agente de borilación adecuado (tal como el bis(pinacolato)diboro) utilizando cualquier condición catalizada por un metal para la borilación. Por ejemplo, puede usarse dímero de cloruro de cinamil paladio en presencia de 0,4 % en moles de ligando Xphos o Pd(dppf)Cl₂. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como isopropanol o dioxano, a 80°C.

Esquema general 7



El Esquema General 7 proporciona estrategias sintéticas ejemplares para la preparación de diversos haluros de arilo de fórmula AT, AV y AX, que pueden utilizarse como materiales de partida AD en el Esquema General 1. En algunos casos, X e Y pueden ser carbono, o X, y o ambos pueden ser nitrógeno, de acuerdo con los sustituyentes deseados de la fórmula I. Z_5 y Z_6 son cualquier halógeno adecuado. W_2 , W_3 y W_4 son cualquier sustituyente adecuado que proporcione un compuesto de fórmula I. $T_1 = C$, O N–alquilo.

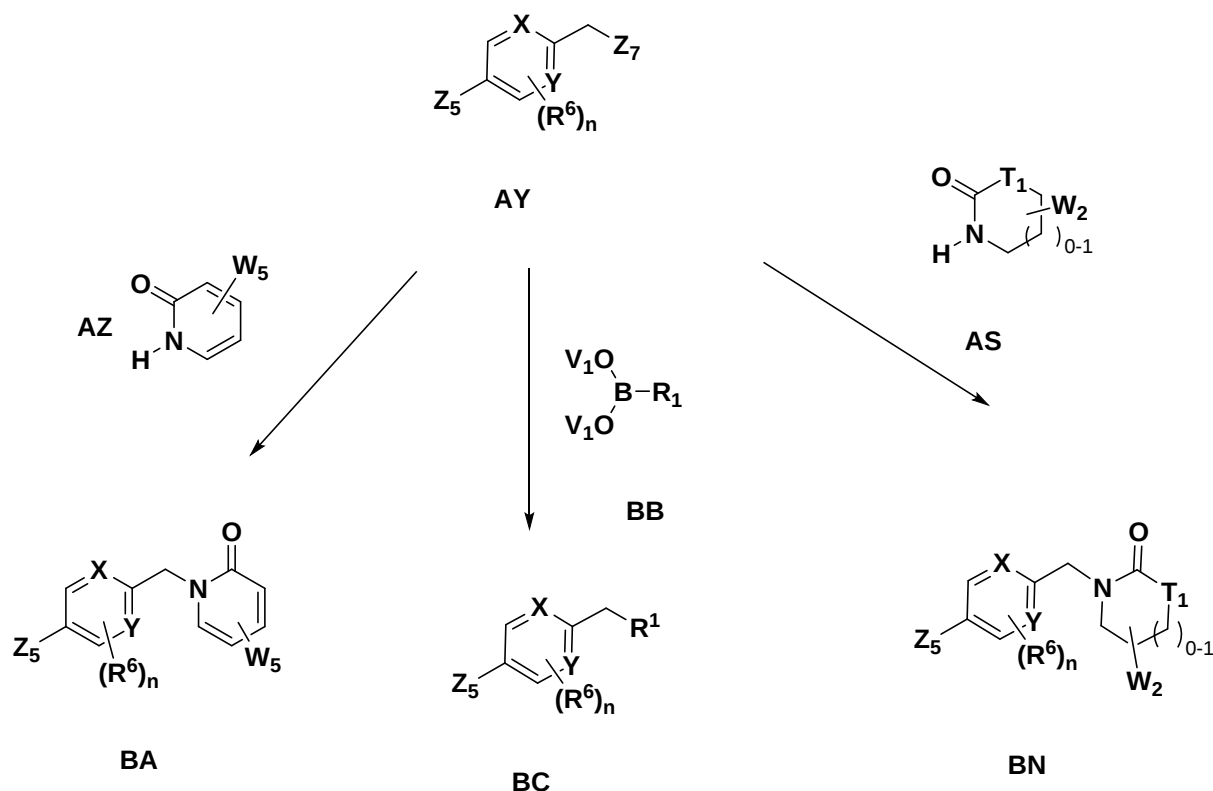
Un enfoque sintético para un compuesto de lactama, carbamato o pirimidinona de fórmula AT implica un acoplamiento catalizado por cobre de lactamas o pirimidinona AS con haluros de arilo AR. Yoduro de cobre y un ligando tal como N,N'–dimetiletilendiamina (DMEDA). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como fosfato de potasio o carbonato de potasio, y un solvente, tal como tolueno, DMSO, dioxano, DMF o NMP. Puede requerirse una temperatura elevada, tal como 90°C o 110°C.

En algunos ejemplos (donde X e Y = N, o X = N, e Y = C, y $Z_6 = Cl$), se puede preparar un éter de fórmula AV mediante el tratamiento de un haluro AR con alcoholes de fórmula AU en condiciones básicas. En algunos ejemplos, se puede pretratar AU con una base, tal como hidruro de sodio, en un solvente, tal como THF, seguido de la adición de AR a 0 grados Celsius.

En algunos ejemplos (donde X = N, e Y = C, y $Z_6 = Cl$), se pueden preparar compuestos de fórmula AX mediante la reacción de AW con AR utilizando cualquier condición de sustitución

nucleófila adecuada. Se puede aplicar una base, tal como carbonato de cesio, en un solvente, tal como dimetil sulfóxido (DMSO), a 100 grados Celsius.

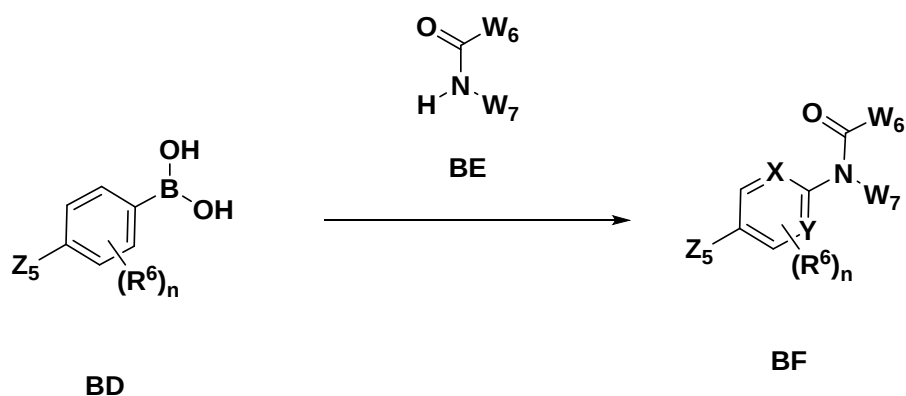
Esquema general 8



5 El Esquema General 8 proporciona una estrategia sintética representativa para la obtención de intermediarios de fórmula BA a partir de un haluro de bencilo de fórmula AY y la piridona AZ. Z^7 es un haluro adecuado, tal como bromo, cloro o yodo. W^5 es cualquier sustituyente adecuado que produce un compuesto de fórmula I. La N-alquilación de las piridonas AZ puede realizarse utilizando una base tal como el carbonato de potasio en presencia
10 del catalizador de transferencia de fase bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) en un solvente tal como el agua. La reacción puede realizarse a temperaturas tales como 50 grados Celsius. Un compuesto de fórmula BN puede prepararse de forma similar a partir de un compuesto de fórmula AS y AY.

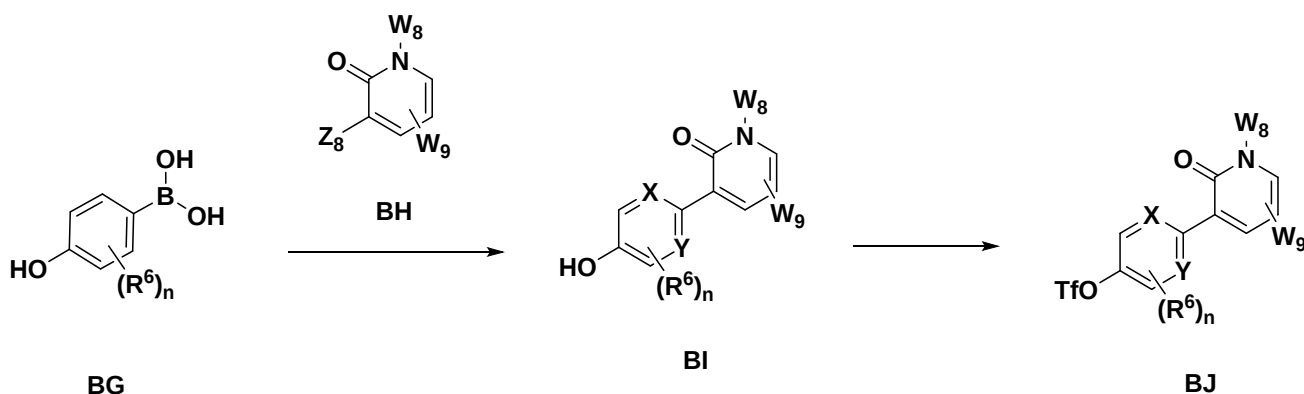
Un compuesto de fórmula BC puede prepararse a partir de AY y un boronato de arilo o
15 ácido borónico de fórmula BB. V_1 puede ser hidrógeno o cualquier alquilo adecuado que forme un boronato BB.

Esquema general 9



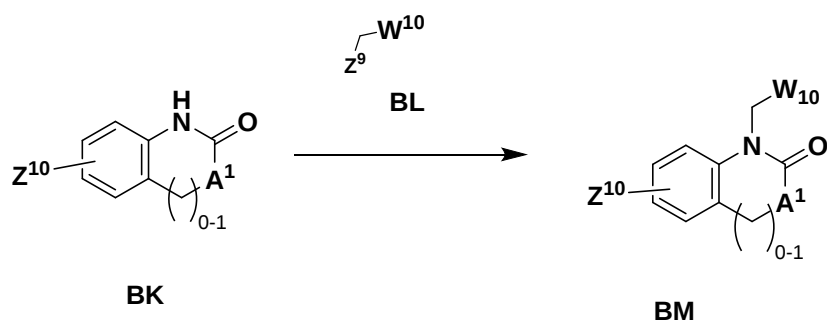
El Esquema General 9 proporciona una estrategia sintética representativa para obtener intermediarios de fórmula BF que pueden utilizarse como material de partida AD en el Esquema General 1. El ácido borónico o un éster borónico de fórmula BD puede acoplarse con una amida o piridona BE para obtener BF. Algunas condiciones representativas para esta reacción incluyen acetato de cobre ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) en presencia de piridina y tamices moleculares 4 Å. La reacción puede realizarse en un solvente tal como el diclorometano a temperatura ambiente (aprox. 25°C).

Esquema general 10



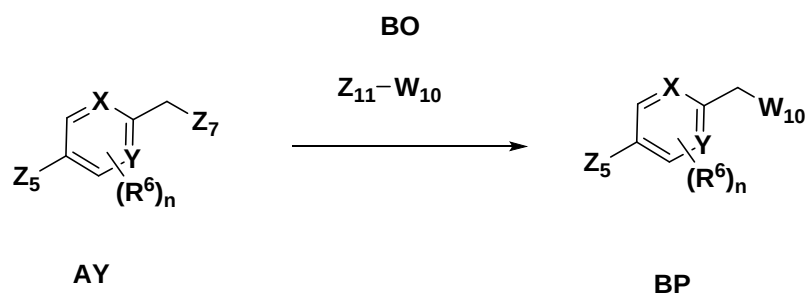
El Esquema General 10 proporciona una estrategia sintética general para obtener intermediarios de fórmula BJ que pueden usarse como material de partida AD en el Esquema General 1. Z_8 es cualquier haluro adecuado. W_8 y W_9 son cualquier sustituyente adecuado que proporcione un compuesto de fórmula I. Un compuesto de fórmula BI puede prepararse mediante la reacción de BG y BH en presencia de un catalizador tal como [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en presencia de una base tal como carbonato de potasio en una mezcla de solventes de dioxano y agua. La reacción puede realizarse a una temperatura de 100°C. Un triflato de fórmula BJ puede prepararse mediante el tratamiento del alcohol BI con anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina en diclorometano a cero grados Celsius.

Esquema general 11



El Esquema General 11 proporciona una estrategia sintética general para obtener intermediarios de fórmula BM que pueden usarse como material de partida AD en el Esquema General 1. Z^9 y Z^{10} son cualquier haluro adecuado. A^1 es cualquier átomo o grupo adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula I, por ejemplo, oxígeno, NH o N-metilo. W^{10} es heteroarilo o cualquier sustituyente adecuado que proporcione un compuesto de fórmula I. Un compuesto de fórmula BM puede prepararse mediante la N-alquilación de BK con cualquier haluro de arilo BL. La reacción puede ocurrir en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, en un solvente polar tal como dimetilformamida a temperaturas tales como 80°C. El compuesto de fórmula BM puede experimentar reacciones de acoplamiento cruzado con compuestos de fórmula AD utilizando un catalizador tal como el complejo BrettPhos Pd_3 en presencia de una base tal como fosfato de potasio. La reacción puede realizarse en un solvente tal como dioxano a 100°C.

Esquema general 12



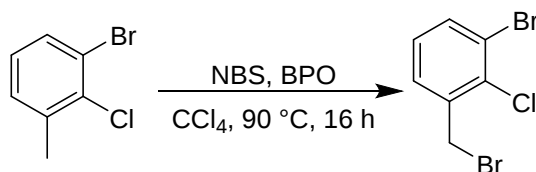
El Esquema 12 proporciona un enfoque sintético general para la preparación de compuestos de fórmula BP que pueden utilizarse como material de partida AD en el Esquema 1. W_{10} es cualquier grupo arilo o heteroarilo adecuado que proporcione un compuesto de fórmula I. Un reactivo organometálico de zinc puede prepararse mediante el tratamiento del compuesto AY con un metal Zn-Cu en presencia de un solvente tal como una mezcla de tolueno y dimetilacetamida a temperaturas elevadas (p. ej., 80°C). La adición de un haluro de arilo o heteroarilo, tal como BO, y un catalizador de paladio, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en un solvente tal como tolueno, a temperatura ambiente, puede utilizarse para generar compuestos de fórmula BP.

EJEMPLOS.

Los compuestos aquí descritos pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se debe tener en cuenta que, si se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar según los reactivos o el solvente particulares utilizados, si bien un experto en la técnica puede determinar dichas condiciones mediante optimización rutinaria.

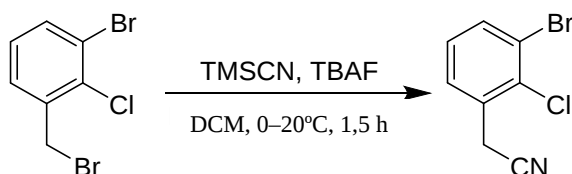
Abreviaturas: DCM: diclorometano; DIEA: N,N-diisopropiletilamina; DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetil sulfóxido; EtOH: etanol; ESI: ionización por electropulverización; h: horas; HATU: 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; MeCN: acetonitrilo; MS: espectrometría de masas; NCS: N-clorosuccinimida; RMN: resonancia magnética nuclear; TEA: trietilamina; y THF: tetrahidrofurano.

Síntesis de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermediario A)



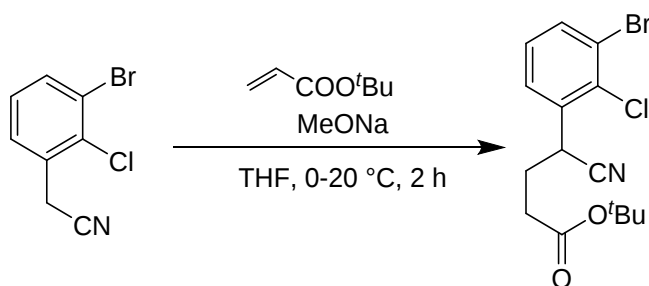
A una solución de 1-bromo-2-cloro-3-metilbenceno (30,0 g, 146 mmol, 1,00 eq) en tetraclorometano (240 mL) se agregaron *N*-bromosuccinimida (28,7 g, 161 mmol, 1,11 eq) y peróxido de benzoílo (1,77 g, 7,30 mmol, 0,05 eq). La mezcla se agitó a 90°C durante 16 hr. La mezcla de reacción se filtró, y la torta filtro se lavó con acetato de etilo (2 × 75 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 200 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~3 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 150 mL/min) a fin de obtener 1-bromo-3-(bromometil)-2-clorobenceno (20,8 g, 73,1 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,61 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 4,62 (s, 2H).



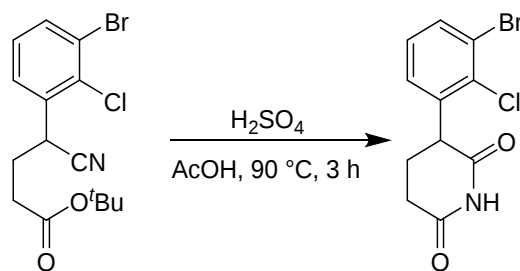
A una solución de 1-bromo-3-(bromometil)-2-clorobenceno (20,0 g, 70,3 mmol, 1,00 eq) y trimetilsilano (10,5 g, 105 mmol, 1,76 mL, 1,50 eq) en diclorometano (200 mL) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 105 mL, 1,50 eq) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 × 150 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 80 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~60 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 60 mL/min) a fin de obtener 2-(3-bromo-2-clorofenil)acetonitrilo (13,2 g, 57,3 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H).



A una solución de 2-(3-bromo-2-clorofenil)acetonitrilo (13,2 g, 57,3 mmol, 1,00 eq) en tetrahydrofurano (130 mL) se agregaron metilato de sodio (620 mg, 11,5 mmol, 0,200 eq) y *ter*-butil acrilato (7,34 g, 57,3 mmol, 8,31 mL, 1,00 eq) por goteo a 0°C. Luego, la mezcla se agitó a 20°C durante 2 hr.. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de la columna de fase inversa (C18, 330 g, caudal: 100 mL/min; gradiente: de 10-65 % agua (0,1 % ácido fórmico) en acetonitrilo durante 40 min) a fin de obtener *ter*-butilo 4-(3-bromo-2-clorofenil)-4-cianobutanoato (7,50 g, 19,0 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro..

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,65 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 2,54 – 2,38 (m, 2H), 2,29 – 2,09 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)

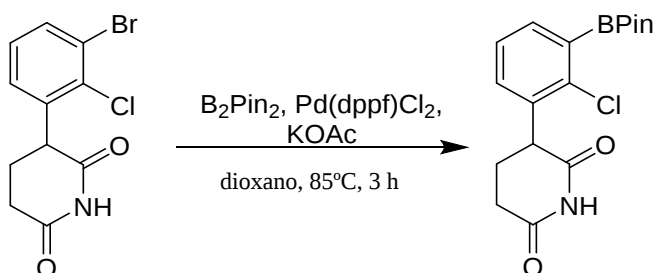


Intermediario AA-1

A una solución de ter-butilo 4-(3-bromo-2-clorofenil)-4-cianobutanoato (4,70 g, 11,9 mmol, 1,00 eq) en ácido acético (30 mL) se agregó ácido sulfúrico (5,52 g, 56,3 mmol, 3,00 ml, 4,72 eq). La mezcla se agitó a 90°C durante 3 hr. Se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (120 mL), y la torta filtro se lavó con agua (2 × 50 mL). La torta filtro se secó bajo presión reducida a fin de lograr 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona (2,89 g, 9,46 mmol, 79 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,53 – 2,53 (m, 1H), 2,30 – 2,34 (m, 1H), 2,03–1,97 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 303,9[M+H] $^+$



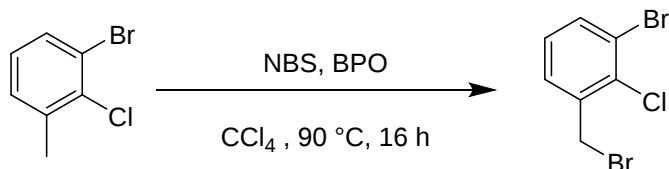
Intermediario A

A una solución de 3-(3-bromo-2-cloro-fenil)piperidina-2,6-diona (5,00 g, 16,5 mmol, 1,00 eq) en dioxano (80 mL) se agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,04 g, 19,8 mmol, 1,20 eq), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (1,21 g, 1,65 mmol, 0,10 eq) y acetato de potasio (4,87 g, 49,6 mmol, 3,00 eq) en una porción a 20°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 85°C durante 3 h. La mezcla se filtró, y la torta filtro se lavó con acetato de etilo (2 × 30 mL). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 80 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 60 mL/min) a fin de obtener 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-piperidina-2,6-diona (3,80 g, 8,70 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,90 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 1,99 – 1,93 (m, 1H), 1,31 (s, 12H).

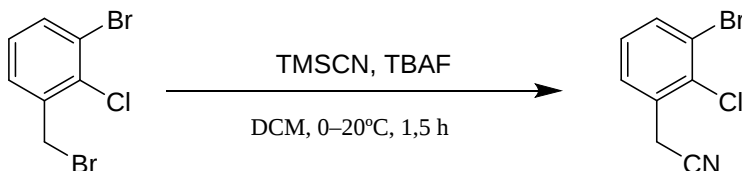
MS (ESI) m/z 350,2/352,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 **Síntesis de 3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Intermediario B)**



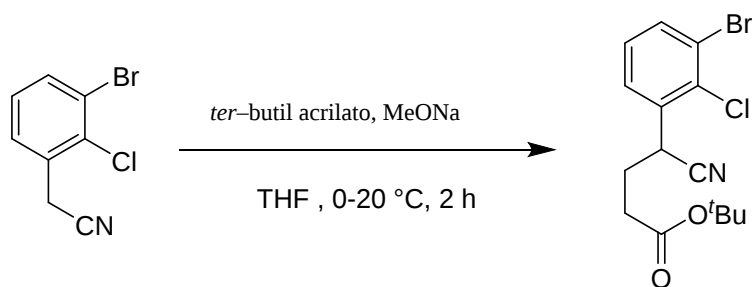
A una solución de 1-bromo-2-cloro-3-metilbenceno (30,0 g, 146 mmol, 1 eq) en tetracloruro de carbono (240 mL) se agregaron *N*-bromosuccinimida (28,8 g, 162 mmol, 1,11 eq) y peróxido de benzoílo (1,77 g, 7,30 mmol, 0,0500 eq). La mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, y la torta filtro se lavó con acetato de etilo (2×75 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) a fin de obtener 1-bromo-3-(bromometil)-2-clorobenceno (25,1 g, bruto) y 1-bromo-3-(bromometil)-2-clorobenceno (7,90 g, 26,3 mmol, 18 % de rendimiento), ambos, en forma de líquido incoloro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,77 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H).



A una solución de 1-bromo-3-(bromometil)-2-clorobenceno (33,0 g, 116 mmol, 1,00 eq) y trimetilsililformonitrilo (17,3 g, 174 mmol, 21,8 mL, 1,50 eq) en diclorometano (330 mL) se agregó tris((1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amina (1 M, 174 mL, 1,50 eq) (1,0 M en tetrahidrofurano, 105 mL, 1,50 eq) por goteo a 0°C . La mezcla se agitó a 20°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (3×150 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) a fin de obtener 2-(3-bromo-2-clorofenil)acetonitrilo (5,80 g, 25,2 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

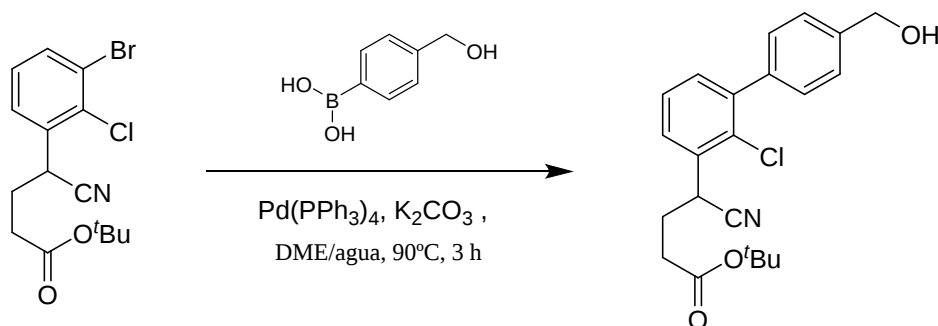
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,80 (dd, J = 1,0, 8,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H).



Una mezcla de 2-(3-bromo-2-cloro-fenil)acetonitrilo (13,3 g, 57,7 mmol, 1,00 eq), *ter*-butil acrilato (7,40 g, 57,7 mmol, 8,38 mL, 1,00 eq) y metóxido de sodio (623 mg, 11,5 mmol, 0,200 eq) en tetrahidrofurano (130 mL) se agregó a 0°C. La reacción se agitó a 20°C durante 2 h.

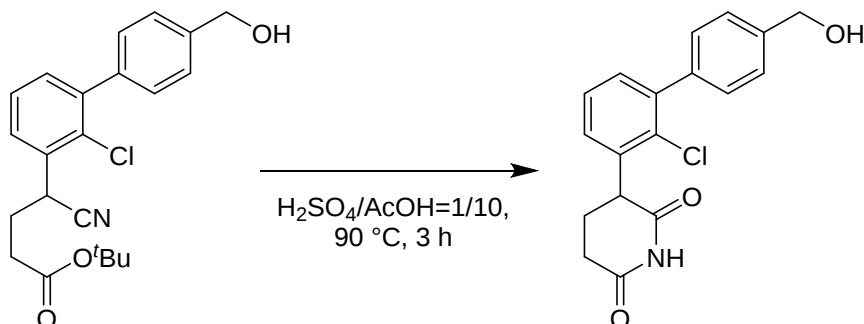
5 La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3× 80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) a fin de obtener *ter*-butilo 4-(3-bromo-2-cloro-fenil)-4-ciano-butanoato (25,0 g, bruto) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,82 (dd, *J* = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 6,8, 8,0 Hz, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 2H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)



15 Una mezcla de *ter*-butilo 4-(3-bromo-2-clorofenil)-4-cianobutanoato (10,0 g, 27,9 mmol, 1,00 eq), ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico (4,66 g, 30,7 mmol, 1,10 eq) y carbonato de potasio (7,71 g, 55,7 mmol, 2,00 eq), paladio; trifenilfosfano (3,22 g, 2,79 mmol, 0,100 eq) en 1,2-dimetoxietano (9,00 mL) y agua (3,00 mL) se agitó a 90°C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (30 mL), y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) a fin de obtener *ter*-butilo 4-(2-cloro-4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-cianobutanoato (6,07 g, 15,7 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,60 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 5H), 5,25 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 6,8, 8,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)

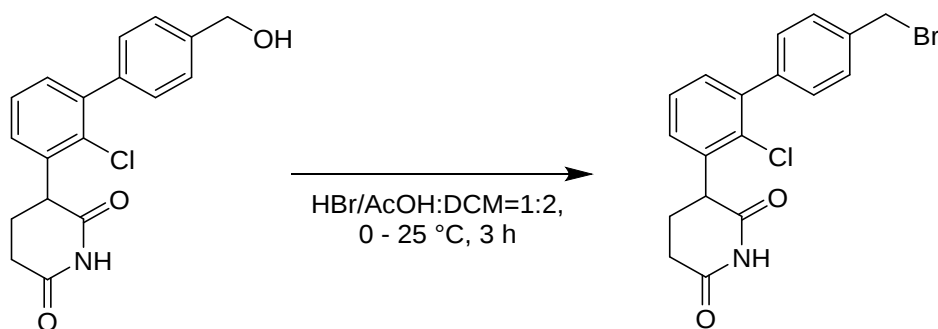


5 Una mezcla de *ter*-butilo 4-(2-cloro-4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-cianobutanoato (6,00 g, 15,6 mmol, 1,00 eq) y ácido sulfúrico (5,52 g, 56,3 mmol, 3,00 mL, 3,62 eq) en ácido acético (30,0 mL) se agitó a 90°C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió agua (120 mL), y la torta filtro se lavó con bicarbonato de sodio saturado (3 × 20 mL). La torta filtro se secó bajo presión reducida a fin de obtener el

10 producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/(acetato de etilo/metanol/diclorometano=2/2/1) =1/0 a 0/1), trituración con 2-metoxi-2-metilpropano (20 mL) a 25°C durante 15 min y se filtró. La torta filtro se secó a fin de obtener 3-(2-cloro-4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (2,78 g, 7,08 mmol, 45 % de rendimiento, 84 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 6H), 7,31 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 2,87 – 2,71 (m, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H)

MS (ESI) m/z 312,0 $[\text{M}-17]^+$



Intermediario B

20 A una mezcla de 3-(2-cloro-4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (1,40 g, 4,25 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (5,00 mL) se agregó bromuro de hidrógeno (2,98 g, 12,2 mmol, 2,00 mL, 33 % de pureza en ácido acético, 2,86 eq) a 0°C. La reacción se entibió hasta 25°C y se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió en solución de bicarbonato de sodio

saturado (30,0 mL) y se filtró. La torta filtro se secó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se trituró con acetato de etilo (10 mL) a 20°C durante 10 min y se filtró. La torta filtro se secó bajo presión reducida a fin de lograr 3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (1,33 g, 2,85 mmol, 67 % de rendimiento, 84 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,40 – 4,30 (m, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,09 – 2,02 (m, 1H)

MS (ESI) *m/z* 392,2 [M+H]⁺

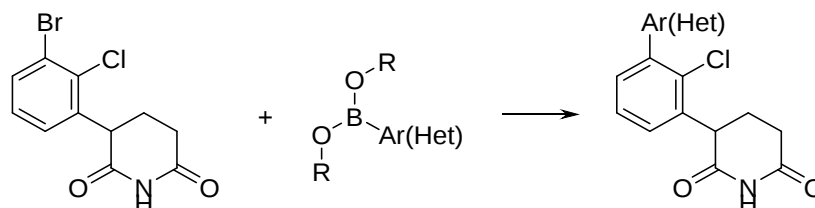
Caracterización de otros intermediarios clave en la preparación de compuestos de Fórmula I.

La caracterización para los Intermediarios de fórmula general **AA** se usó para preparar compuesto de fórmula **I**. Los Intermediarios **AA-2** a **AA-9** se prepararon de acuerdo con el esquema general 2 o 3, y en forma análoga a 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona como se describe en la preparación del Intermediario **A**.

Nombre	RMN
3-(3-bromo-2-fluorofenil)-piperidina-2,6-diona AA-2	^1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,35 – 7,33 (m, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 4,15 – 4,11 (m, 1H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,58 – 2,56 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,05 – 1,98 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> 285,9[M+H] ⁺
3-(3-bromo-2,6-diclorofenil)piperidina-2,6-diona AA-3	^1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ = 11,02 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 4,0, 8,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 1H), 4,87 – 4,60 (m, 1H), 2,93 – 2,80 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 2,01 – 1,88 (m, 1H)
3-(3-bromo-2-cloro-6-fluorofenil)piperidina-2,6-diona AA-4	^1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ = 11,02 (s, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 5,8, 9,2 Hz, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,55 – 4,46 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,58 – 2,54 (m, 1H), 2,22 – 1,89 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> 322,0 [M+2H] ⁺

3-(3-bromo-2,6-difluorofenil)piperidina-2,6-diona AA-5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 11,04 (s, 1H), 7,75 (dt, J = 6,0, 8,8 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 2,91 – 2,75 (m, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H). MS (ESI) m/z 304,0 [M+H] ⁺
3-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)piperidina-2,6-diona AA-6	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 11,03 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,89–2,80 (m, 1H), 2,58–2,55 (m, 1H), 2,19–2,07 (m, 1H), 2,02–1,98 (m, 1H). MS (ESI) m/z 322,0 [M+H] ⁺
3-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenil)piperidina-2,6-diona AA-7	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,27 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,40 – 4,03 (m, 1H), 2,89 – 2,81 (m, 1H), 2,78 – 2,66 (m, 1H), 2,35 – 2,16 (m, 2H). MS (ESI) m/z 335,9 [M+H] ⁺
3-(3-bromo-2-metil-fenil)piperidina-2,6-diona AA-8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10,87 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 2,54 (br d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,22 (dq, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 1H) MS (ESI) m/z 282,1 [M+H] ⁺
3-(5-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona AA-9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 10,93 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 5,0, 12,8 Hz, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 2,01 – 1,95 (m, 1H).

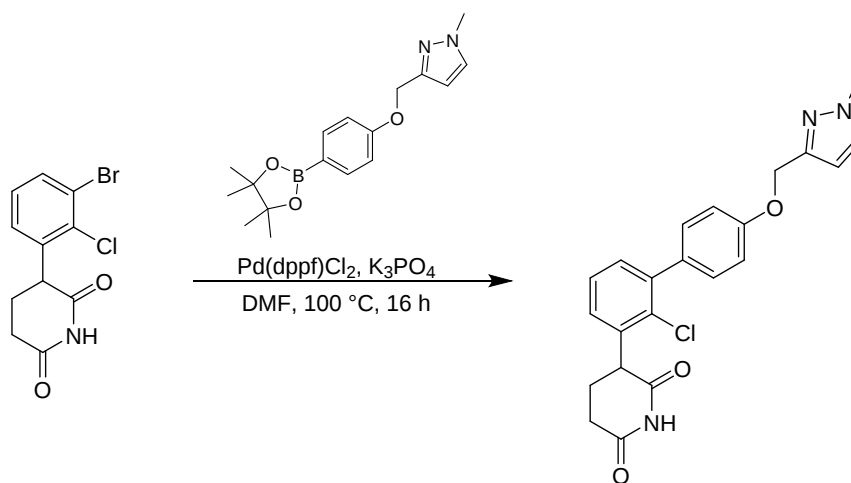
Procedimiento sintético general para la preparación de compuestos de Fórmula I a partir de bromuro de arilo intermediario AA y ésteres o ácidos borónicos comercialmente disponibles o sintéticamente accesibles.



5 3-(3-Bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona (1 eq.), ácido borónico apropiado o pinacolato (ap. 1,5– 2 eq.), se mezclaron en DMF-agua 20:1 (ap. 0,7 mL), y luego se agregaron cataCXium A Pd G3 (0,05 eq.), RuPhos Pd G4 (0,05 eq.), y bicarbonato de sodio (NaHCO_3) en una porción en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se selló y se calentó durante 15 horas a 90°C. Luego la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agregó ácido trifluoroacético

10 (TFA) por goteo hasta pH neutro. La mezcla se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en el DMSO (ap. 0,7 mL). La solución de DMSO se trató con depurador SiliaMetS DMT, se filtró, se analizó por LCMS, y se transfirió para la purificación de HPLC.

Ejemplo 1. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 154)



Compuesto 154

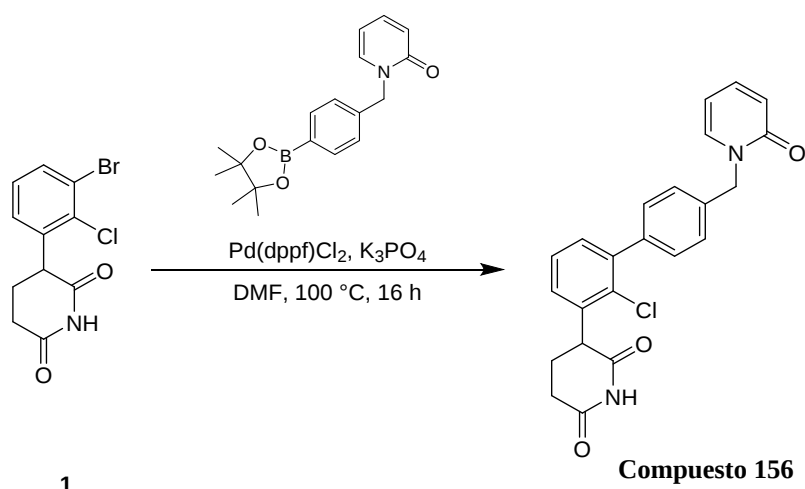
15 A una solución de 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona (250 mg, 826 μmol , 1,00 eq, dos lotes), 1-metil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1H-pirazol (286 mg, 909 μmol , 1,10 eq) en dimetilformamida (8 mL) se agregaron [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (60,5 mg, 82,6 μmol , 0,10 eq) y fosfato de potasio (526 mg,

20 2,48 mmol, 3,00 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, luego se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C, y luego se filtró con almohadilla de Celite, se lavó con acetato de etilo (50 mL), el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g

columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~80 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 60 mL/min). La fracción deseada se recogió y se concentró bajo presión reducida, luego el residuo se trituró con dimetilformamida (4 mL) a 25°C durante 10 minutos, se filtró, se lavó con n-hexano (5 mL), se secó bajo presión reducida a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (278,9 mg, 673,64 µmol, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,91 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 5H), 7,17 – 7,05 (m, 2H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,33 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 410,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 2. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 156)



Una mezcla de 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona (450 mg, 1,34 mmol, 90 % de pureza, 1,00 eq), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piridin-2(1H)-ona (502 mg, 1,34 mmol, 83 % de pureza, 1,00 eq), fosfato de potasio (852 mg, 4,01 mmol, 3,00 eq) y [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (196 mg, 268 µmol, 0,20 eq) en *N,N*-dimetilformamida (23 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 100~100 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 24 %–54 %, 10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (327 mg, 788 µmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

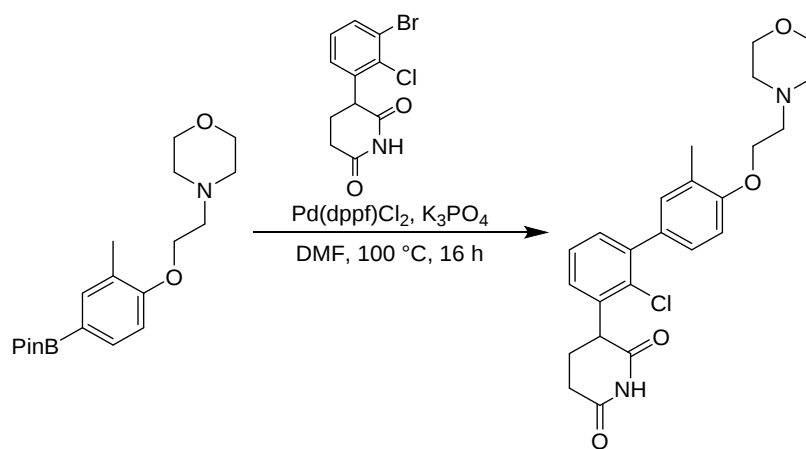
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,91 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 2,0, 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 6H), 7,28 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,85 – 2,70 (m, 1H), 2,58 – 2,51 (m, 1H), 2,32 (dq, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 1H); MS (ESI) m/z 407,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 3. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-(((tetrahydrofurano-3-il)oxi)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 190)

3-(2-cloro-3'-(((tetrahydrofurano-3-il)oxi)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(((tetrahydrofurano-3-il)oxi)metil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11,01 – 10,87 (m, 1H), 7,50 – 7,28 (m, 7H), 4,59 – 4,44 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 3,78 – 3,64 (m, 4H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,58 – 2,55 (m, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,11 – 1,92 (m, 3H); MS (ESI) m/z 398,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ejemplo 4. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-metil-4'-(2-morfolinoetoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 155)



Compuesto 155

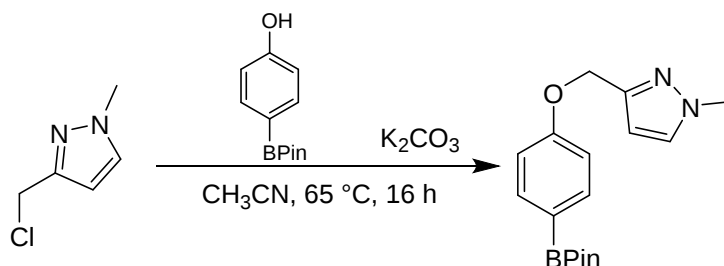
A una solución de 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona (141 mg, 0,466 mmol, 1,00 eq), 4-(2-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)morfolina (178 mg, 0,512 mmol, 1,10 eq) en dimetilformamida (5 mL) se agregaron [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (34,1 mg, 46,6 μmol , 0,10 eq) y fosfato tripotásico (296 mg, 1,40 mmol, 3,00 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, luego se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~80 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 50 mL/min). La fracción deseada se recogió y se concentró

bajo presión reducida, luego se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 8 %–38 %, 10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-3'-metil-4'-(2-morfolinoetoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (82,6 mg, 185 µmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,11 (s, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,14 (m, 1H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,35 – 4,29 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 – 3,72 (m, 4H), 2,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,71 (m, 1H), 2,70 – 2,64 (m, 4H), 2,37 – 2,29 (m, 2H), 2,26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 443,1 [M+H]⁺

10 Ejemplo 5. Síntesis de 3-(2-fluoro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 150)

(3-bromo-2-fluorofenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-bromo-2-fluoro-3-metil-benceno de acuerdo con el Esquema general 2.



A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (2,53 g, 11,5 mmol, 1,50 eq) en ácido acético (20 mL) se agregaron carbonato de potasio (2,12 g, 15,3 mmol, 2,00 eq) y 3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (1,00 g, 7,66 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 65°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró con almohadilla de Celite, y la torta filtro se lavó con acetonitrilo (100 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de obtener 1-metil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1H-pirazol (2,32 g, 7,09 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

3-(2-fluoro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-metil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1H-pirazol y 3-(3-bromo-2-fluorofenil) piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 394,3 [M+H]⁺

30 Ejemplo 6. Síntesis de 3-(2,4-dicloro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 146)

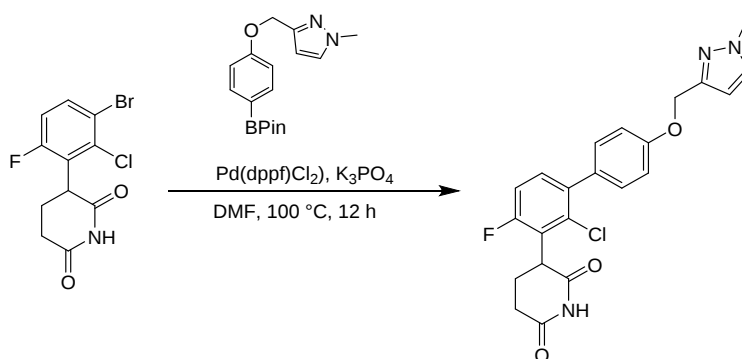
3-(3-bromo-2,6-diclorofenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-bromo-2,4-dicloro-3-metilbenceno de acuerdo con el Esquema general 2.

3-(2,4-dicloro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2,6-diclorofenil)piperidina-2,6-diona y 1-metil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1H-pirazol de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 444,1 [M+H]⁺

Ejemplo 7. Síntesis de 3-(2-cloro-4-fluoro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 144)

3-(3-bromo-2-cloro-6-fluorofenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-bromo-2-cloro-4-fluoro-3-metilbenceno de acuerdo con el Esquema general 2.



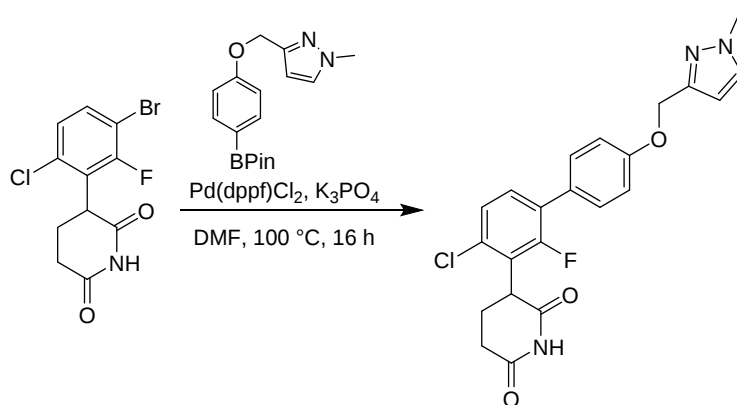
Compuesto 144

3-(2-cloro-4-fluoro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-cloro-6-fluorofenil)piperidina-2,6-diona y 1-metil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1H-pirazol de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,99 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,50 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,91 – 2,79 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,07 – 1,96 (m, 1H); MS (ESI) m/z 428,1 [M+H]⁺

Ejemplo 8. Síntesis de 3-(4-cloro-2-fluoro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 145)

3-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-bromo-4-cloro-3-(clorometil)-2-fluorobenceno de acuerdo con el Esquema general 2.

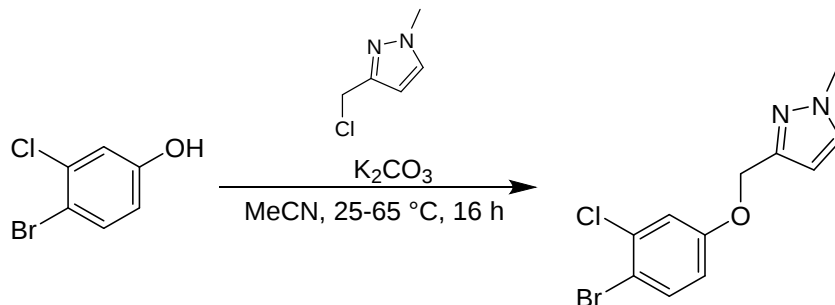


Compuesto 145

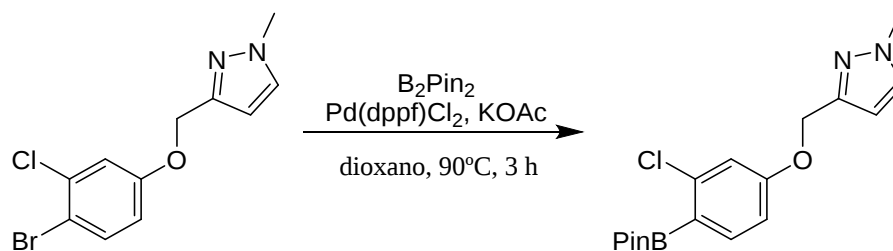
3-(4-cloro-2-fluoro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)–[1,1'-bifenil]–3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)piperidina-2,6-diona y 1-metil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1H-pirazol de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,99 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49–7,39 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,48–4,41 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,90–2,81 (m, 1H), 2,58–2,55 (m, 1H), 2,20–2,13 (m, 1H), 2,04–2,01 (m, 1H); MS (ESI) m/z 428,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

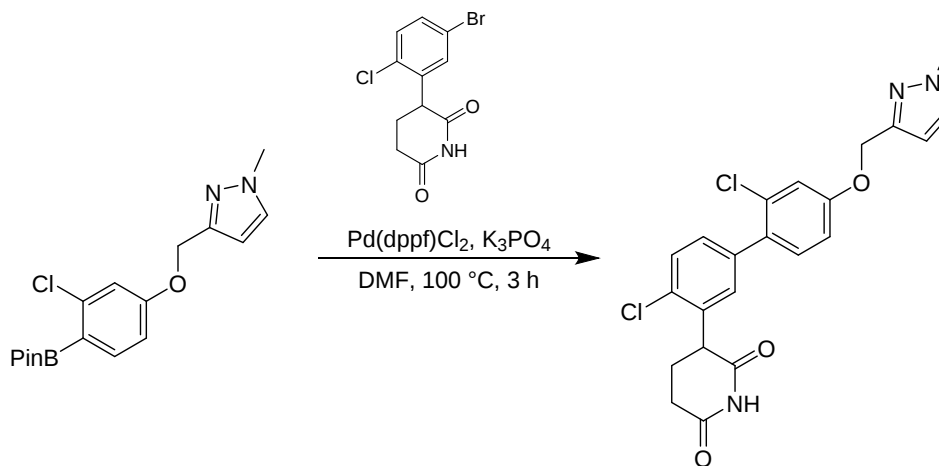
Ejemplo 9. Síntesis de –3-(2',4-dicloro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)–[1,1'-bifenil]–3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 153)



A una solución de 4-bromo-3-clorofenol (715 mg, 3,45 mmol, 1,50 eq) en acetonitrilo (150 mL) se agregó carbonato de potasio (635 mg, 4,6 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 0,5 h. Luego se agregó 1-3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (300 mg, 2,30 mmol, 1,00 eq), la mezcla de reacción se dejó agitar a 65°C durante 15,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (10 mL), la filtración se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de obtener 3-((4-bromo-3-clorofenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol (678 mg, 2,11 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 3-((4-bromo-3-clorofenoxi) metil)-1-metil-1H-pirazol (200 mg, 663 μmol , 1,00 eq), se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (185 mg, 730 μmol , 1,10 eq), acetato de potasio (195 mg, 1,99 mmol, 3,00 eq) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (48,5 mg, 66,3 μmol , 0,10 eq) en dioxano (8 mL). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, luego se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta 20°C, se filtró con almohadilla de Celite, se lavó con acetato de etilo (10 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) y luego se purificó por medio de la columna de fase inversa (condición de 0,1 % ácido fórmico) a fin de obtener 3-((3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol (62 mg, 128 μmol , 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

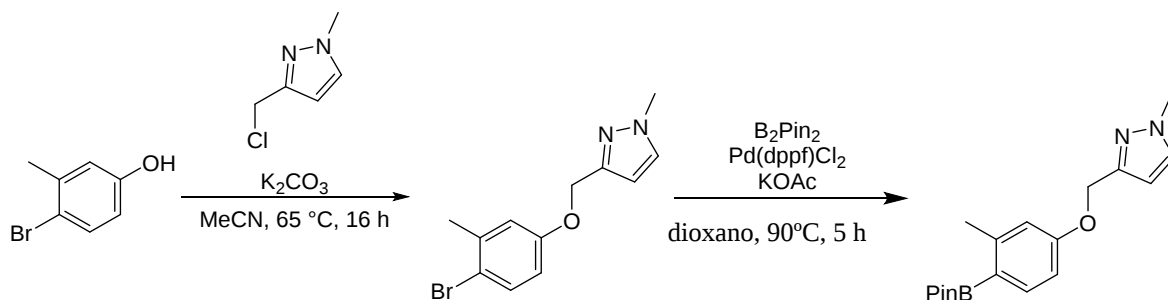


Compuesto 153

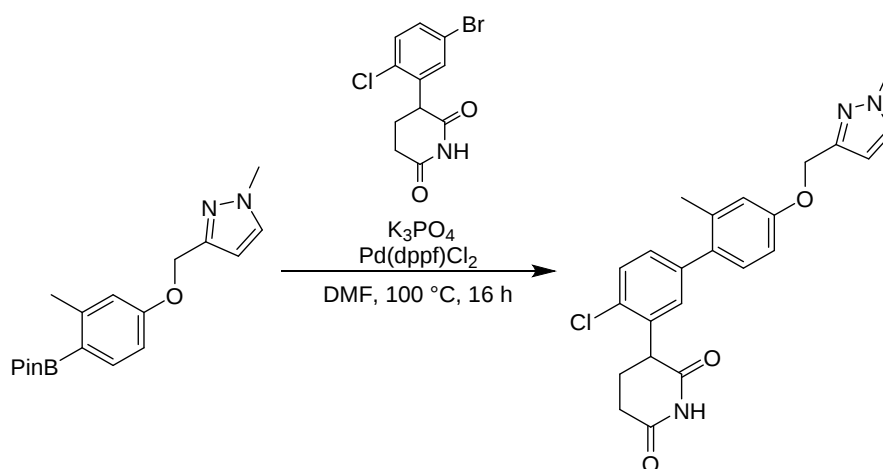
3-(2',4-dicloro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(5-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona y 3-((3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 444,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 10. Síntesis de 3-(4-cloro-2-fluoro-4'-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 152)



1-metil-3-((3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1*H*-pirazol se preparó a partir de 4-bromo-3-metilfenol en forma análoga al Ejemplo 9, ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 2H), 6,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,27 (s, 12H); MS (ESI) m/z 329,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$



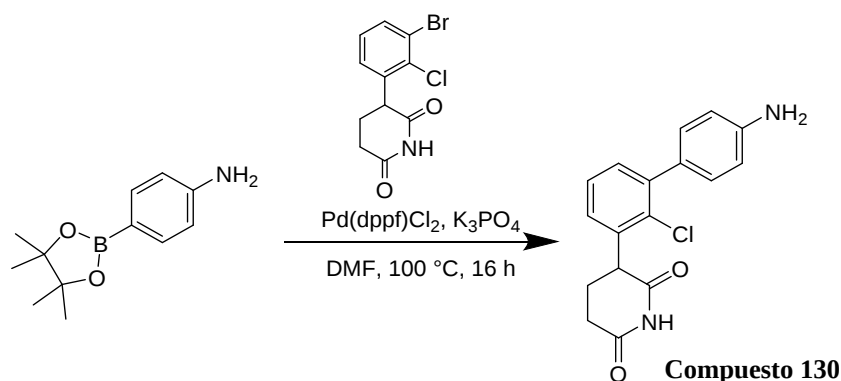
Compuesto 152

3-(4-cloro-2-fluoro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(5-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona y 1-metil-3-((3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1*H*-pirazol de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,89 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 6,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,84 – 2,71 (m, 1H), 2,56 – 2,53 (m, 1H), 2,38 – 2,32 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

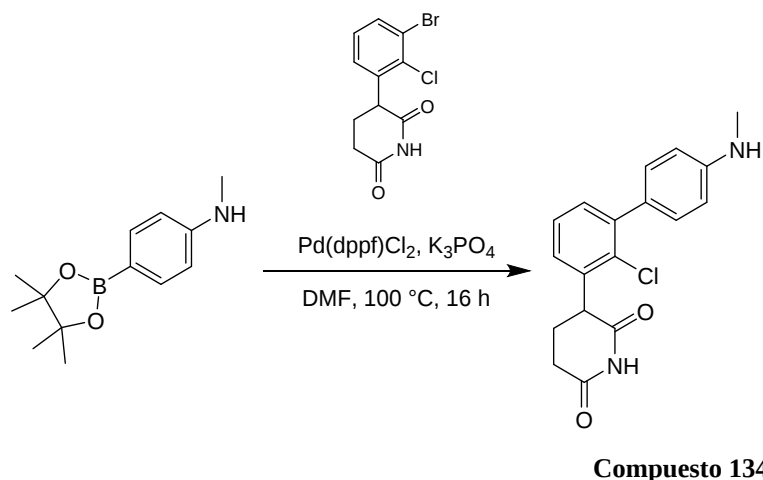
Ejemplo 11. Síntesis de 3-(4'-amino-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 130)



3-(4'-amino-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 3-(3-bromo-2-cloro-fenil)piperidina-2,6-diona Add Back RMN de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,89 (s, 1 H), 7,28 – 7,35 (m, 1 H), 7,19 – 7,27 (m, 2 H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 4,31 (dd, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1 H), 2,71 – 2,83 (m, 1 H), 2,57 – 2,63 (m, 1 H), 2,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 1,98 – 2,08 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 314,9 [M+H]⁺

Ejemplo 12. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(metilamino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 134)



3-(2-cloro-4'-(metilamino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona y *N*-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,9 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,83 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,67 (m, 3H), 2,55 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H).

MS (ESI) *m/z* 329,0 [M+H]⁺

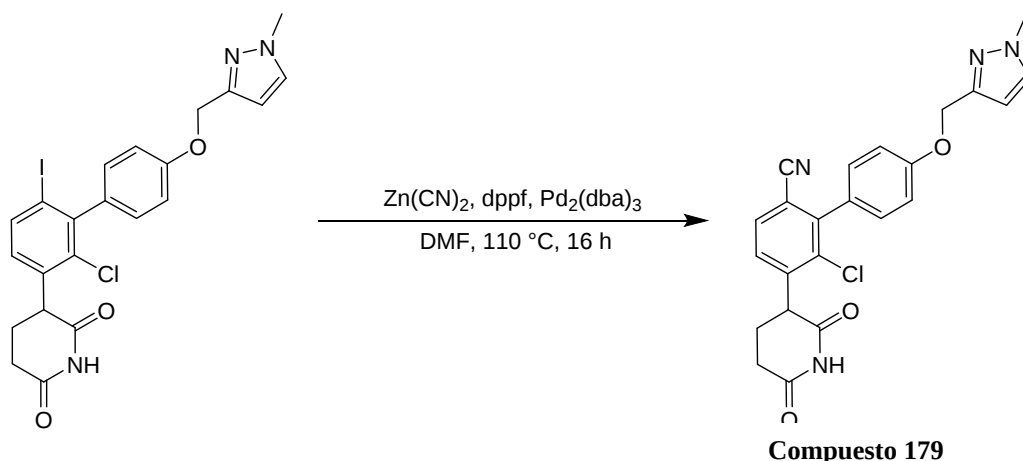
Ejemplo 13. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(isopropilamino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 135)

il)piperidina-2,6-diona (compuesto 129)

3-(2-cloro-4'-(isopropilamino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de *N*-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 3-(3-bromo-2-cloro-fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

5 MS (ESI) m/z 357,2, 359,2 $[M+H]^+$

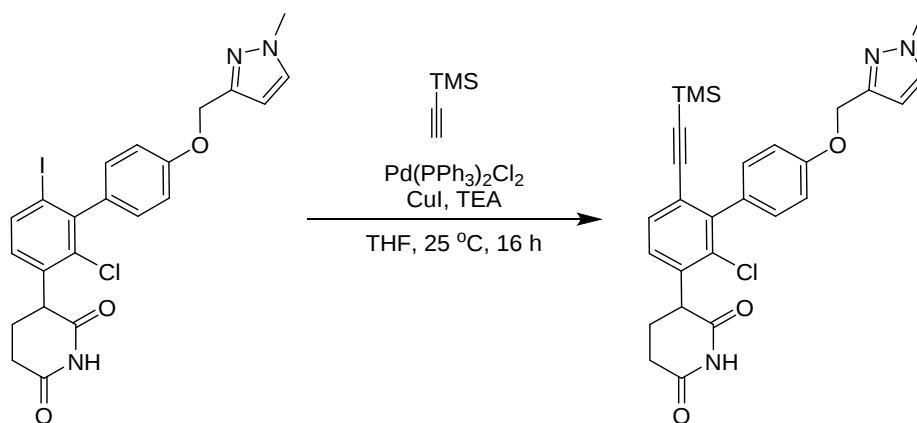
Ejemplo 14. Síntesis de 3-(2-cloro-6-yodo-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 179)



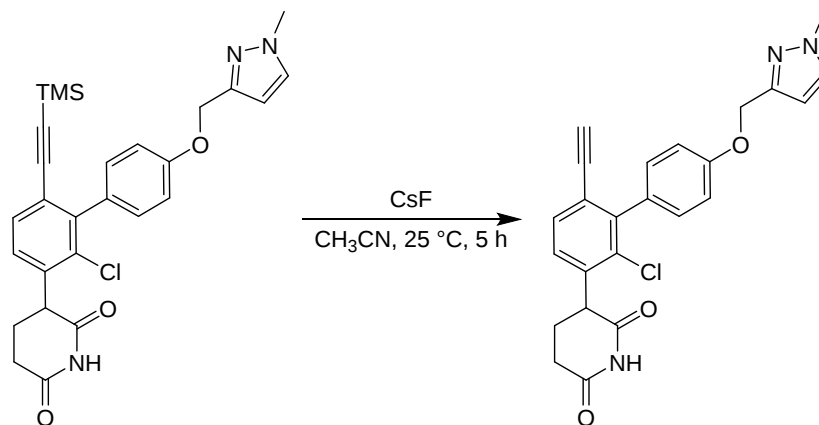
A una solución de 3-(2-cloro-6-yodo-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-
10 bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (70,0 mg, 130 μ mol, 1,00 eq) en dimetilformamida (2 mL) se
agregaron cianuro de zinc (170 mg, 1,45 mmol, 11,1 eq), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (23,9
mg, 26,1 μ mol, 0,200 eq) y 1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno (14,5 mg, 26,1 μ mol, 0,200 eq). La
mezcla se agitó a 110°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 25°C
y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel
15 de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % acetato
de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min), y luego el residuo se purificó por medio de la
HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μ m; fase móvil: [agua
(ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 25 %-58 %, 9 min) a fin de lograr 3-(2-cloro-6-yodo-4'-
((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (26,5 mg, 60,3
20 μ mol, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,99 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J =
2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,35 (d, J
= 2,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,44 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,60
– 2,56 (m, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H). MS (ESI) m/z 435,1 $[M+H]^+$

25 **Ejemplo 15. Síntesis de of 3-(2-cloro-6-etinil-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 172)**



3-(2-cloro-6-yodo-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó en forma análoga al Ejemplo 14. A una solución de 3-(2-cloro-6-yodo-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 373 μ mol, 1,00 eq) y etiniltrimetilsilano (110 mg, 1,12 mmol, 155 μ L, 3,00 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregaron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (52,4 mg, 74,7 μ mol, 0,200 eq), yoduro de cobre (35,6 mg, 187 μ mol, 0,500 eq) y trietilamina (151 mg, 1,49 mmol, 208 μ L, 4,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 18 mL/min) a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-6-((trimetilsilil)etinil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 170 μ mol, 46 % de rendimiento) en forma de una goma de color marrón.



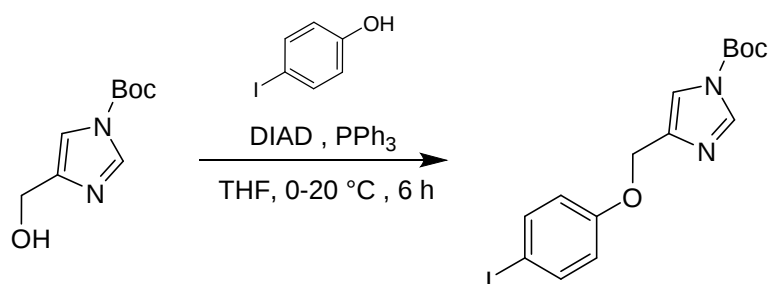
Compuesto 157

A una solución de 3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-6-((trimetilsilil)etinil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 170 μ mol, 1,00 eq) en acetonitrilo (4 mL) se agregó fluoruro de cesio (150 mg, 988 μ mol, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 5 h. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la NPLC preparatoria (columna: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10 μ m; fase móvil: [Hexano – etanol]; B%: 5 %-45 %, 15 min) a fin de lograr 3-(2-cloro-6-etinil-4'-((1-

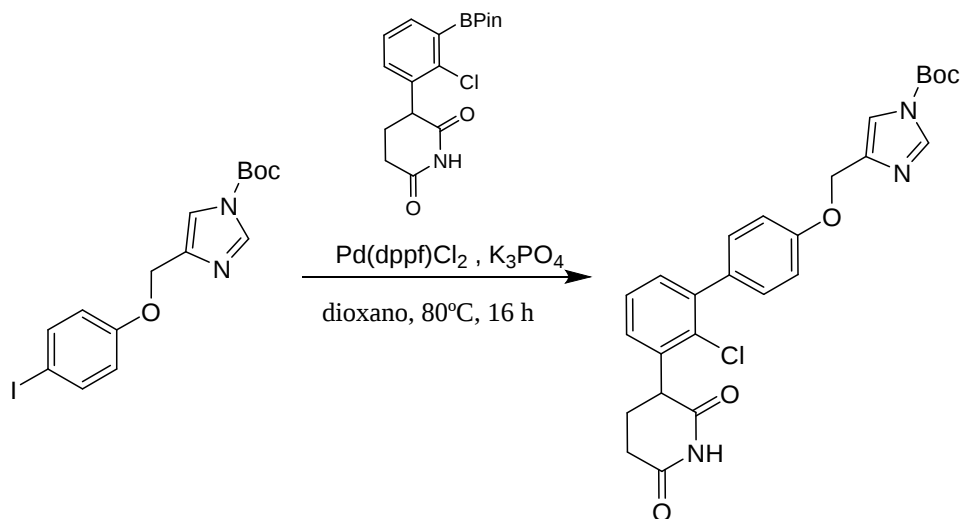
metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (51,5 mg, 117 μ mol, 59 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,32 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,23 (m, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16. Síntesis de 3-(4'-((1H-imidazol-4-il)metoxi)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 167)

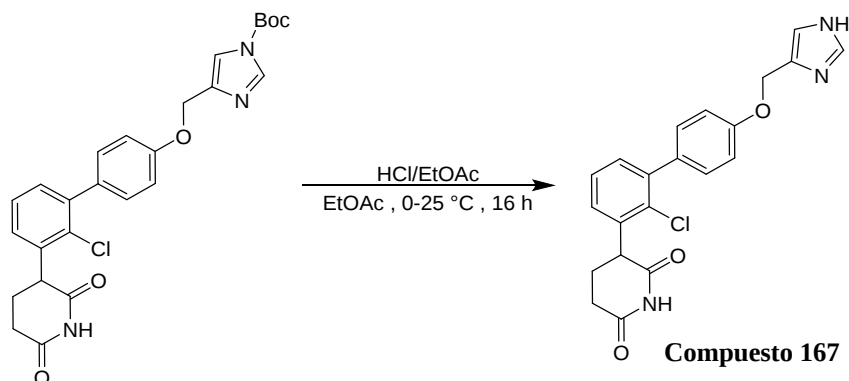


A una solución de *ter*-butilo 4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-carboxilato (500 mg, 2,52 mmol, 1,00 eq), 4-yodofenol (666 mg, 3,03 mmol, 1,20 eq) y trifenilfosfina (992 mg, 3,78 mmol, 1,50 eq) en tetrahidrofurano (15 mL) se agregó ácido (*E*)-2,2'-(diazeno-1,2-diilbis(metileno))bis(2-metilmalónico) (765 mg, 3,78 mmol, 736 μ L, 1,50 eq) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 20°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 25 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~20 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 80 mL/min) a fin de lograr *ter*-butilo 4-[(4-yodofenoxi)metil]imidazol-1-carboxilato (434 mg, 1,07 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de *ter*-butilo 4-((4-yodofenoxi)metil)-1H-imidazol-1-carboxilato (150

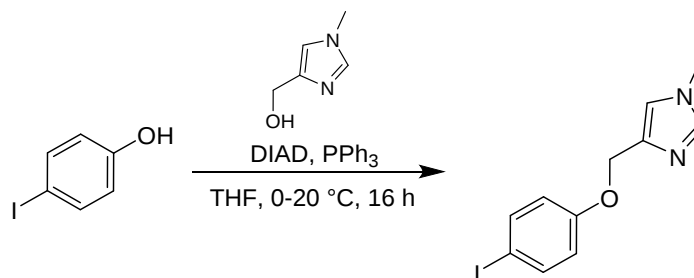
mg , 0,375 mmol , 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (172 mg, 0,412 mmol, 84 % de pureza, 1,10 eq), se agregaron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (27,4 mg, 0,0375 mmol, 0,100 eq) y fosfato de potasio (239 mg, 1,12 mmol, 3,00 eq) en 1,4-dioxano (5 mL). Luego la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y se agitó a 80°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El producto bruto (170 mg, 0,343 mmol) se obtuvo en forma de un sólido de color verde, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.



A una solución de ter-butilo 4-[[4-[2-cloro-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenoxi]metil]imidazol-1-carboxilato (170 mg, 0,343 mmol, bruto, 1,00 eq) en acetato de etilo (2 mL) se agregó por goteo ácido clorhídrico/acetato de etilo (4 M, 2 mL, 23,3 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de agua, 5 mL, a 25°C, y luego se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 30 mL/min), seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 10 % – 30 %, 9 min) a fin de lograr 3-(4'-((1H-imidazol-4-il)metoxi)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (10,4 mg, 0,0261 mmol, 8 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,33 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,52 – 2,51 (m, 1H), 2,33 – 2,26 (m, 1H), 2,06 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 396,1[M+H]⁺

Ejemplo 17. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 183)



4-((4-yodofenoxi)metil)-1-metil-1*H*-imidazol se preparó a partir de 4-yodofenol y (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanol en forma análoga al Ejemplo 16.

3-(2-fluoro-3-(indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 4-((4-yodofenoxi)metil)-1-metil-1*H*-imidazol y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,33 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,79 (ddd, *J* = 5,2, 12,4, 17,6 Hz, 1H), 2,55 (br d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 410,0 [M+H]⁺

Ejemplo 18. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 186)

5-((4-yodofenoxi)metil)-1-metil-1*H*-imidazol se preparó a partir de 4-yodofenol y (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol en forma análoga al Ejemplo 16.

3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 5-[(4-yodofenoxi)metil]-1-metil-imidazol y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,33 (dd, *J* = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,56 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 410,0 [M+H]⁺

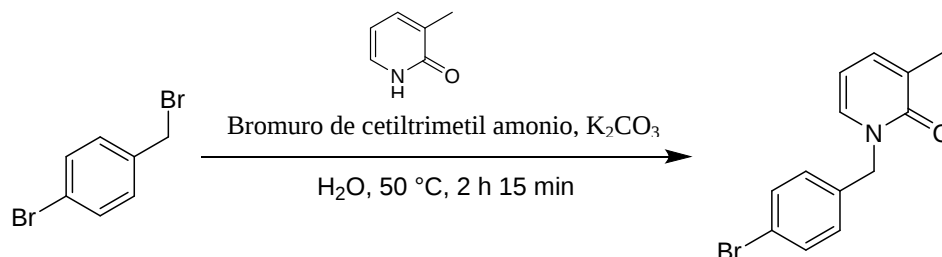
Ejemplo 19. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 173)

3-(2-cloro-4'-(1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(1-(4-yodofenoxi)etil)-1-metil-1*H*-pirazol y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema 1.

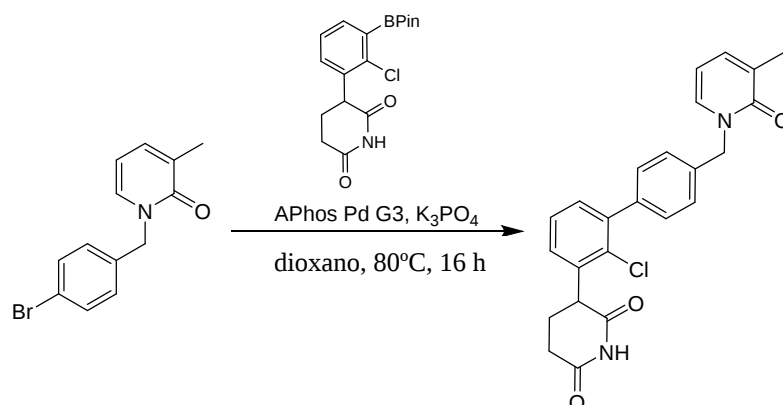
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,91 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 5H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 6,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,51 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,09 –

1,99 (m, 1H), 1,59 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 424,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 20. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 187)



5 1-(4-bromobencil)-3-metilpiridin-2(1H)-ona se preparó a partir de 3-metilpiridin-2(1H)-ona y 1-bromo-4-(bromometil)benceno de acuerdo con el Esquema general 8.



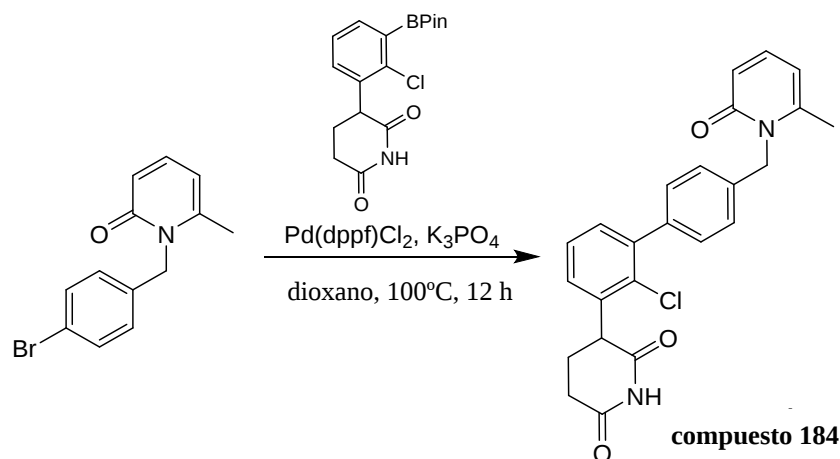
compuesto 187

3-(2-cloro-4'-((3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromobencil)-3-metilpiridin-2(1H)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

15 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) $\delta = 10,92$ (s, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 7H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 6,20 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,38 – 4,27 (m, 1H), 2,86 – 2,72 (m, 1H), 2,56 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 4H); MS (ESI) m/z 421,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 21. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 184)

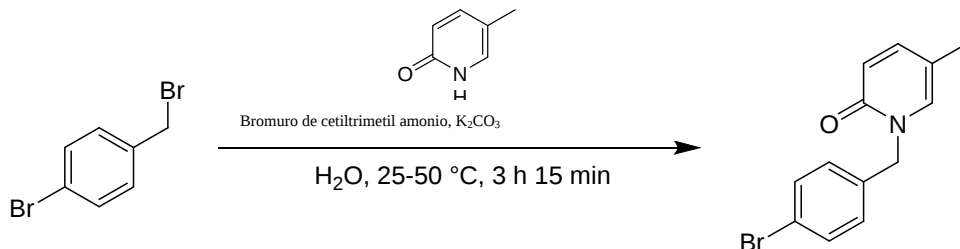
1-(4-bromobencil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona se preparó a partir de 1-bromo-4-(bromometil)benceno de acuerdo con el Esquema general 8.



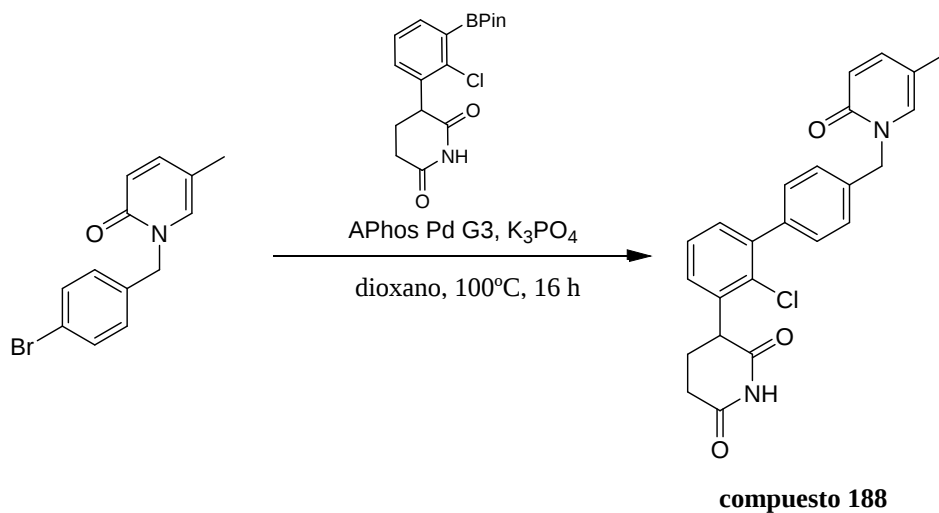
3-(2-cloro-4'-((6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1, 1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromobencil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona y 1-(4-bromobencil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

5 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,91 (s, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 5H), 7,29 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 5,2, 12,0, 17,6 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,38 – 2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,08 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) m/z 421,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Ejemplo 22. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 188)**



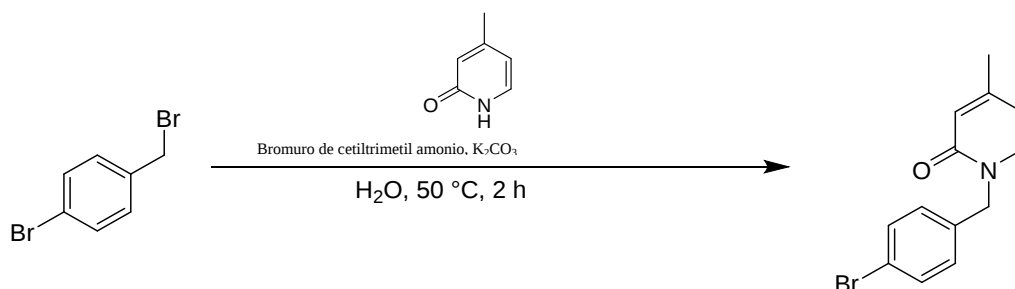
1-(4-bromobencil)-5-metilpiridin-2(1H)-ona se preparó a partir de 5-metilpiridin-2(1H)-ona y 1-bromo-4-(bromometil)benceno de acuerdo con el Esquema general 8.



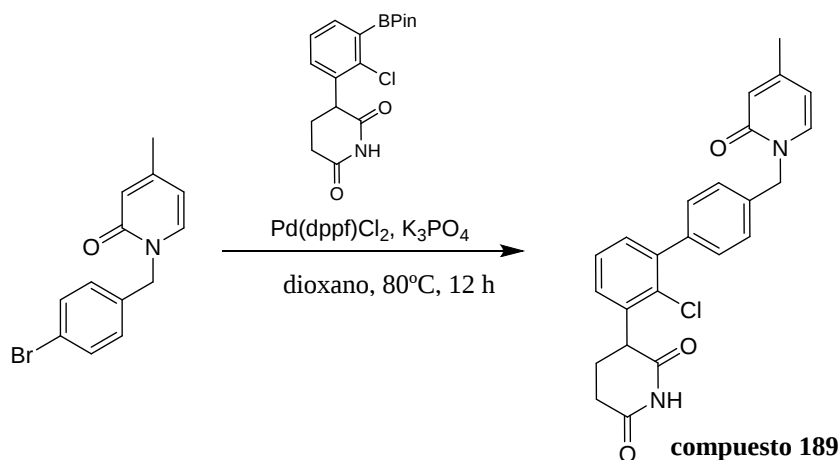
3-(2-cloro-4'-((5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromobencil)-5-metilpiridin-2(1H)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,91 (br s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 8H), 6,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,32 (dq, J = 4,4, 12,8 Hz, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 4H); MS (ESI) m/z 421,1/423,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Ejemplo 23. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 189)**



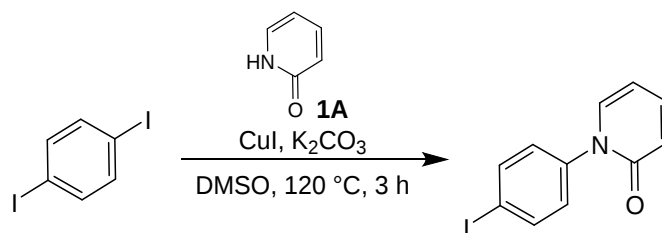
1-(4-bromobencil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona se preparó a partir de 4-metilpiridin-2(1H)-ona y 1-bromo-4-(bromometil)benceno de acuerdo con el Esquema general 8.



15 3-(2-cloro-4'-((4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromobencil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,91 (br s, 1H), 7,72 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 7H), 6,25 (s, 1H), 6,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,35 – 4,31 (m, 1H), 2,82 – 2,76 (m, 1H), 2,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,33 – 2,31 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) m/z 421,1/423,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

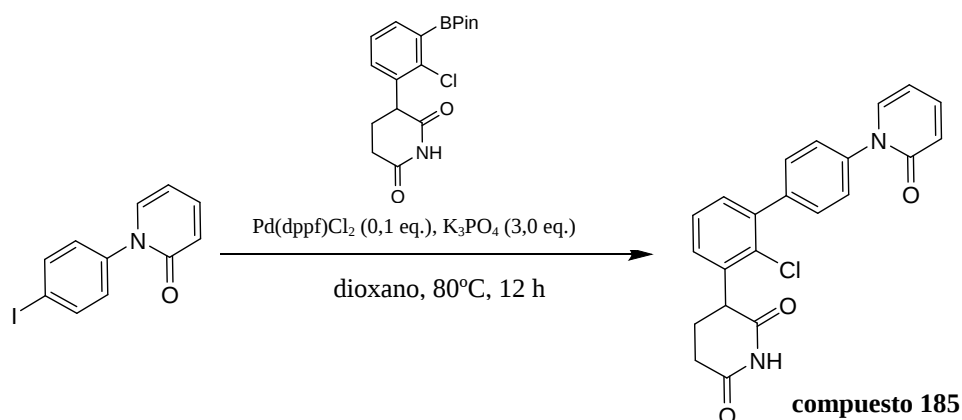
Ejemplo 24. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 185)



A una solución de 1,4-diyodobenceno (1,00 g, 3,03 mmol, 1,00 eq) y piridin-2(1H)-ona (28,26 mg, 3,03 mmol, 1,00 eq) en dimetil sulfóxido (20 mL) se agregaron yoduro de cobre (I) (578 mg, 3,03 mmol, 1,00 eq) y carbonato de potasio (2,01 g, 14,6 mmol, 4,80 eq) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 120°C durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua 60 mL (2 × 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~10 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) a fin de obtener 1-(4-yodofenil)piridin-2(1H)-ona (800 mg, 2,42 mmol, 79,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 2,0, 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (dt, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H)

MS (ESI) *m/z* 298,0 [M+H]⁺



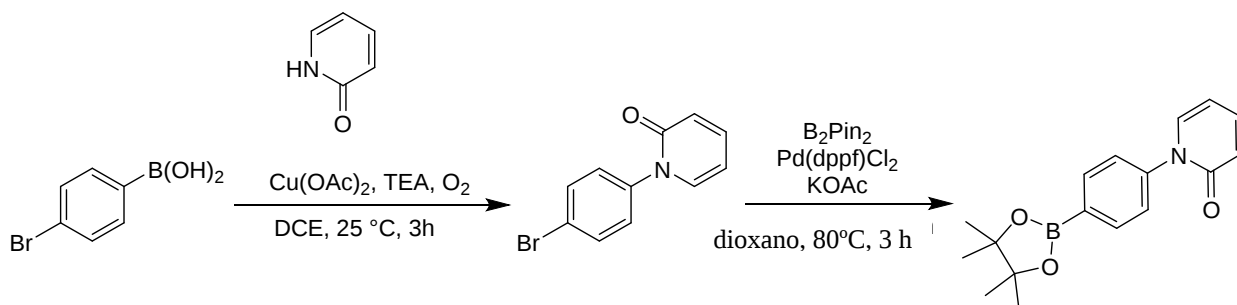
A una solución de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (142 mg, 404 μmol, 1,20 eq) y 1-(4-yodofenil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 337 μmol, 1,00 eq) en dioxano (5 mL) se agregaron fosfato de potasio (215 mg, 1,01 mmol, 3,00 eq) y [1,1-Bis (difenilfosfino) ferroceno]dicloropaldio(II) (25,0 mg, 34,0 μmol, 0,100 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (30 mL). El filtrado se concentró al

vacío. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)–acetonitrilo]; B%: 36 %–56 %, 2 min), y luego el residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: YMC Triart C18 150 * 25 mm * 5 µm; fase móvil: [agua (ácido clorhídrico) – acetonitrilo] ; B%: 30 %–60 %, 10 min) a fin de obtener 3-(2-cloro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (18,6 mg, 46,40 µmol, 13,79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (s, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 5H), 7,46 – 7,35 (m, 3H), 6,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 2,88 – 2,72 (m, 2H), 2,35 (dd, *J* = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H)

MS (ESI) *m/z* 393,0 [M+H]⁺.

Una síntesis alternativa para el Compuesto 185 se proporciona a continuación.



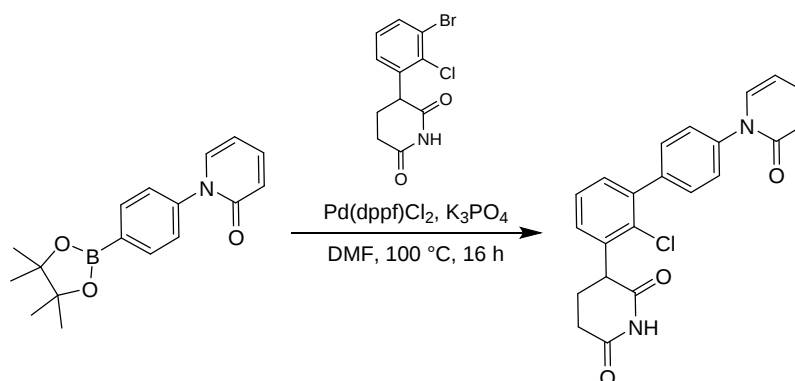
Una mezcla de ácido (4-bromofenil) borónico (3,00 g, 14,9 mmol, 1,00 eq), piridin-2(1H)-ona (1,70 g, 17,9 mmol, 1,20 eq), acetato de cobre (2,71 g, 14,9 mmol, 1,00 eq) y trietilamina (4,53 g, 44,8 mmol, 6,24 mL, 3,00 eq) en dicloroetano (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego se agitó a 25°C durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~80 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)piridin-2(1H)-ona (1,6 g, 6,33 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,67 – 7,60 (m, 1H) 7,51 (ddd, *J* = 9,2, 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 251,6 [M+H]⁺

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)piridin-2(1H)-ona (500 mg, 2,00 mmol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (558 mg, 2,20 mmol, 1,10 eq), [1,1-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloro-paladio(II) (146 mg, 199 µmol, 0,100 eq) y acetato de potasio (588 mg, 6,00 mmol, 3,00 eq) en dioxano (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80°C durante 3 hr bajo atmósfera de

nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 25 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 60 mL/min) a fin de lograr 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2(1H)-ona (500 mg, 1,53 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

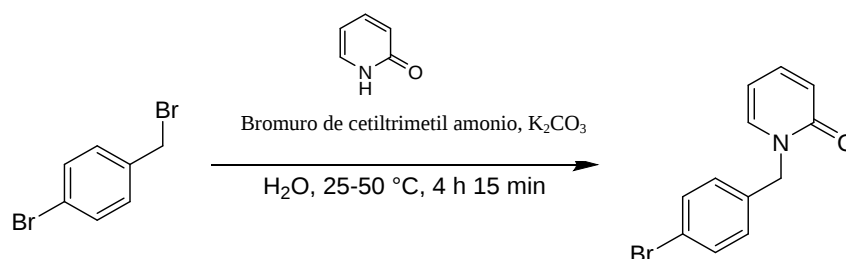
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 1,31 (s, 12H). MS (ESI) m/z 298,0 [M+H]⁺



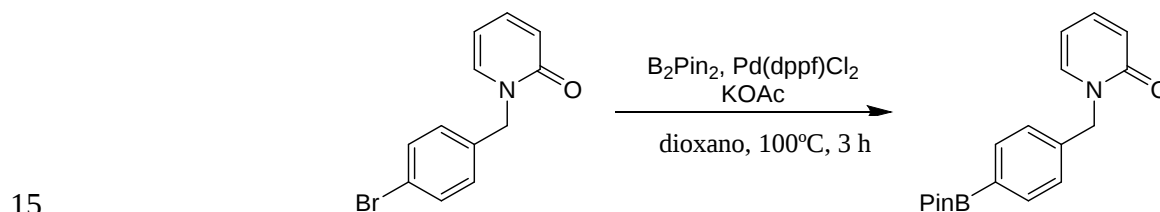
Una mezcla de 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona (2,78 g, 9,20 mmol, 1,00 eq), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2(1H)-ona (3,00 g, 10,1 mmol, 1,10 eq) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (672 mg, 918 μmol, 0,10 eq) y fosfato de potasio (5,84 g, 27,5 mmol, 3,00 eq) en dimetilformamida (60 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, luego la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 330 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 100~100 % Acetato de etilo y diclorometano/Éter de petróleo gradiente @ 80 mL/min) seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 (250 × 70 mm, 10 μm); fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 20 % – 50 %, 20 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (926 mg, 2,33 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,94 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 5H), 7,47 – 7,35 (m, 3H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (dt, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) m/z 392,9 [M+H]⁺

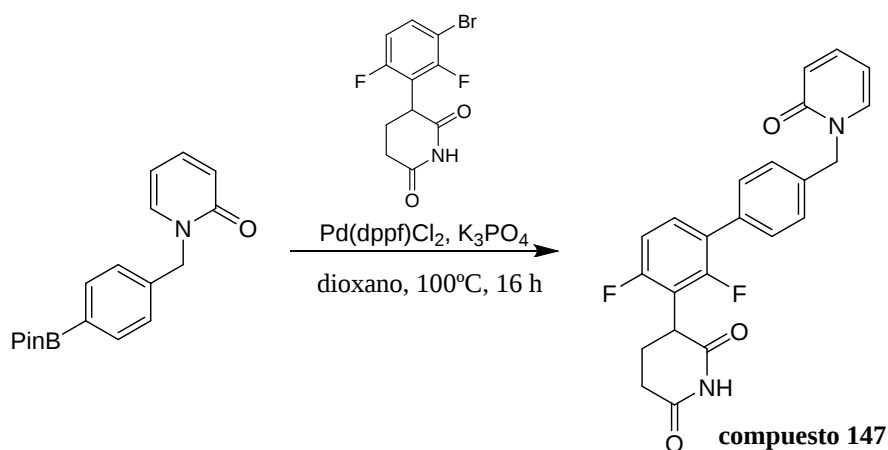
Ejemplo 25. Síntesis de 3-(2,4-difluoro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 147)



A una solución de bromuro de *N,N,N*-trimetilhexadecan-1-aminio (450 mg, 1,23 mmol, 0,08 eq) en agua (20 mL) se agregó piridin-2(1H)-ona (1,50 g, 15,8 mmol, 1,00 eq) seguido de carbonato de potasio (3,27 g, 23,7 mmol, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 min. Luego se agregó 1-bromo-4-(bromometil)benceno (4,34 g, 17,4 mmol, 1,10 eq), la mezcla se agitó a 50°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 (66 mL) a 25°C durante 60 min. La mezcla se filtró, y la torta filtro se secó bajo presión reducida a fin de lograr 1-(4-bromobencil)piridin-2(1H)-ona (3,30 g, 12,4 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.



A una solución de 1-(4-bromobencil)piridin-2(1H)-ona (3,30 g, 12,5 mmol, 1,00 eq) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,48 g, 13,7 mmol, 1,10 eq) en dioxano (60 mL) se agregaron acetato de potasio (3,68 g, 37,5 mmol, 3,00 eq) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (911 mg, 1,25 mmol, 0,10 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 120 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 40~60 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 80 mL/min) a fin de lograr 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piridin-2(1H)-ona (3,03 g, 8,08 mmol, 65 % de rendimiento, 83 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.



A una solución de 3-(3-bromo-2,6-difluorofenil)piperidina-2,6-diona (100 mg, 329 μmol , 1,00 eq) y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piridin-2(1H)-ona (113 mg, 301 μmol , 83 % de pureza, 0,90 eq) en dioxano (3 mL) se agregaron fosfato de potasio (210 mg, 989 μmol , 3,01 eq) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (25,0 mg, 34,2 μmol , 0,10 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 78~90 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 15 mL/min) seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 18 %–38 %, 10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2,4-difluoro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (49,2 mg, 119 μmol , 36 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

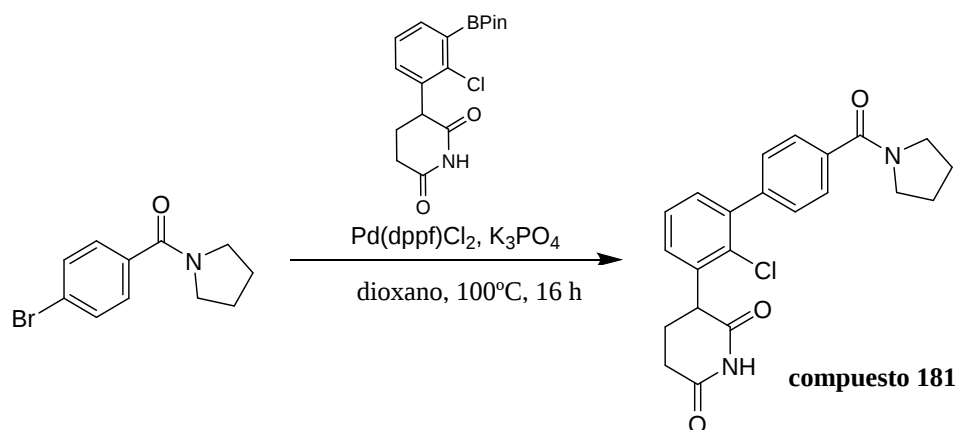
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,99 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,26 (dt, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,32 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,19 (dq, J = 3,6, 13,2 Hz, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) m/z 409,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 26. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 180)

3-(2-cloro-4'-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 4-yodo-*N*-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)anilina y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 409,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

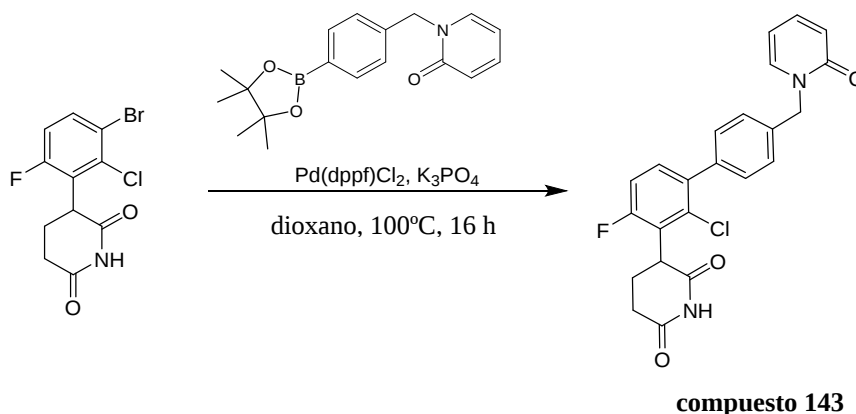
Ejemplo 27. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 181)



Una mezcla de (4-bromofenil)(pirrolidin-1-il)metanona (100 mg, 394 μmol , 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (172 mg, 394 μmol , 80 % de pureza, 1,00 eq), fosfato de potasio (251 mg, 1,18 mmol, 3,00 eq) y [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (29,0 mg, 39,6 μmol , 0,10 eq) en dioxano (3 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces; luego la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 85~95 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 26 %–56 %, 10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(pirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (57,8 mg, 141 μmol , 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,93 (br s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 4,8, 12,8 Hz, 1H), 3,47 (td, J = 6,4, 18,0 Hz, 4H), 2,88 – 2,73 (m, 1H), 2,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,34 (dq, J = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,96 – 1,76 (m, 4H); MS (ESI) m/z 397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 28. Síntesis de 3-(2-cloro-4-fluoro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 143)



3-(2-cloro-4-fluoro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-

2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-cloro-6-fluorofenil)piperidina-2,6-diona y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 2,0, 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,30 – 6,25 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,50 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,92 – 2,77 (m, 1H), 2,56 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 425,0 [M+H]⁺

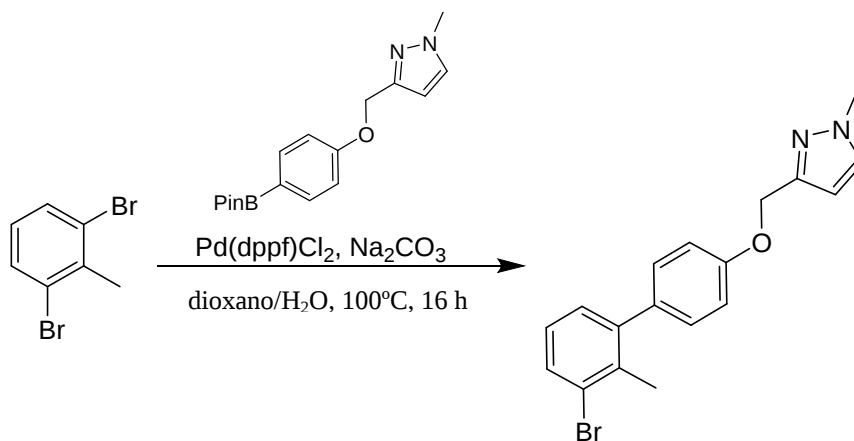
Ejemplo 29. Síntesis de 3-(4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 191)

3-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-bromo-3-metil-2-(trifluorometil)benceno de acuerdo con el Esquema general 2.

3-(4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenil)piperidina-2,6-diona y 1-metil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1*H*-pirazol de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 444,3 [M+H]⁺

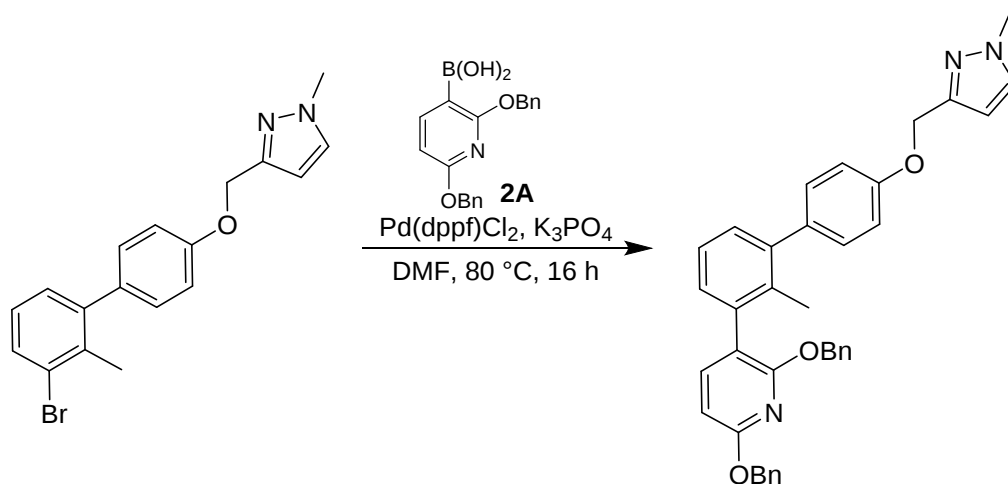
Ejemplo 30. Síntesis de 3-(2-metil-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 192)



A una solución de 1,3-dibromo-2-metilbenceno (477 mg, 1,91 mmol, 3,00 eq), 1-metil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1*H*-pirazol (200 mg, 0,636 mmol, 1,00 eq) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se agregaron [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (46,6 mg, 63,7 μ mol, 0,100 eq) y carbonato de sodio (202 mg, 1,91 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 $\times$ 30 mL), se secaron sobre

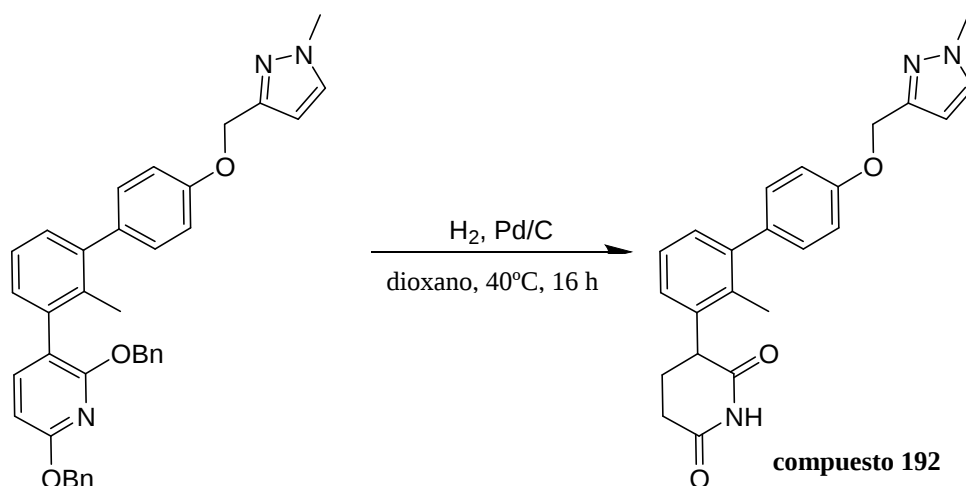
sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (eluyente de 0~30 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 25 mL/min) a fin de lograr 3-(((3'-bromo-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)-1-metil-1*H*-pirazol (190 mg, 0,457 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de una goma de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 357,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$



A una solución de ácido (2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il) borónico (214 mg, 0,638 mmol, 1,20 eq), 3-(((3'-bromo-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)-1-metil-1*H*-pirazol (190 mg, 0,532 mmol, 1,00 eq) en dimetilformamida (4 mL) se agregaron [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (38,9 mg, 53,2 μmol , 0,100 eq) y carbonato de sodio (339 mg, 1,60 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 $\times$ 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (eluyente de 0~30 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 30 mL/min) a fin de lograr 2,6-bis(benciloxi)-3-(2-metil-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piridina (160 mg, 0,259 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

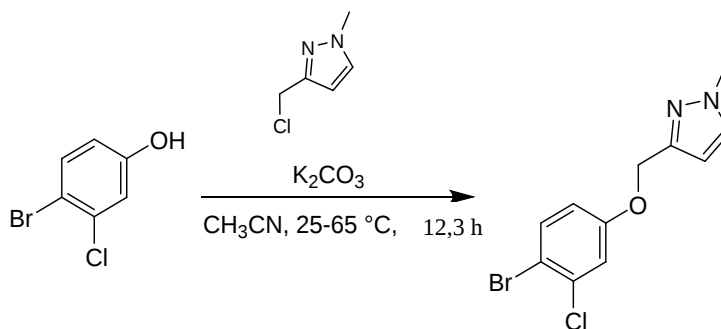
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 6H), 7,26 – 7,18 (m, 3H), 7,16 – 7,05 (m, 4H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,92 (s, 3H); MS (ESI) m/z 568,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$



A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(2-metil-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piridina (80,0 mg, 0,141 mmol, 1,00 eq) en dioxano (2 mL) se agregó paladio sobre carbono (150 mg, 10 % de pureza), luego la mezcla se desgasificó con nitrógeno tres veces y se desgasificó con hidrógeno tres veces, la mezcla resultante se agitó a 40°C bajo hidrógeno (103 kPa (15 psi)) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de diatomita, y la torta filtro se lavó con etil alcohol (50 mL), y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)- acetonitrilo]; B%: 31 %-64 %, 9 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-metil-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (47,1 mg, 0,119 mmol, 85 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,85 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 3H), 7,12 – 7,05 (m, 4H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,14 (dd, *J* = 4,8, 11,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,54 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,09 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 390,1 [M+H]⁺

Ejemplo 31. Síntesis de 3-(2,2'-dicloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 177)



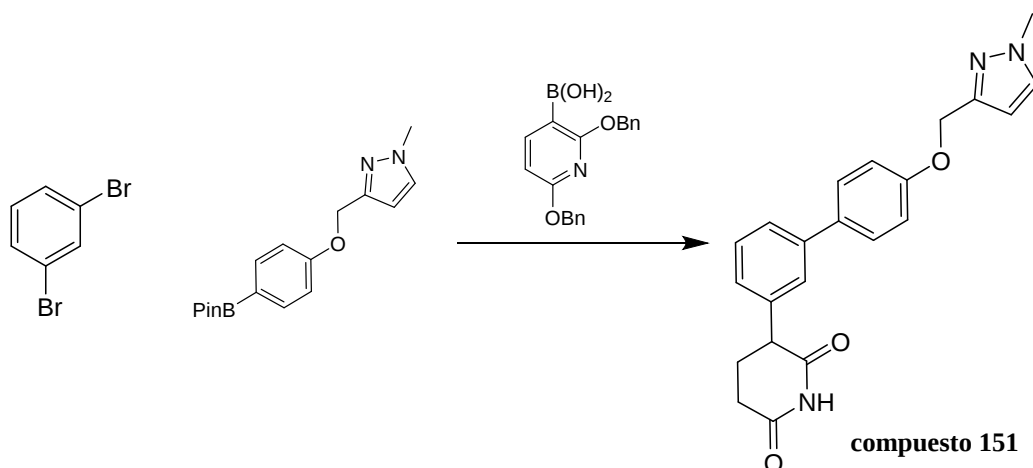
Una solución de 4-bromo-3-clorofenol (715 mg, 3,45 mmol, 1,50 eq) y carbonato de potasio (635 mg, 4,60 mmol, 2,00 eq) en acetonitrilo (5,00 mL) se agitó a 25°C durante 20 min,

luego se agregó 3-(clorometil)-1-metil-1*H*-pirazol (300 mg, 2,30 mmol, 1,00 eq) a 65°C. La mezcla se agitó a 65°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 3/1) a fin de lograr 3-((4-bromo-3-clorofenoxi)metil)-1-metil-1*H*-pirazol (708 mg, 90 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

3-(2,2'-dicloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-((4-bromo-3-clorofenoxi)metil)-1-metil-1*H*-pirazol y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 444,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 32. Síntesis de 3-(4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 151)



3-(4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1,3-dibromobenceno, 1-metil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1*H*-pirazol y ácido (2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)ácido en forma análoga al Ejemplo 30.

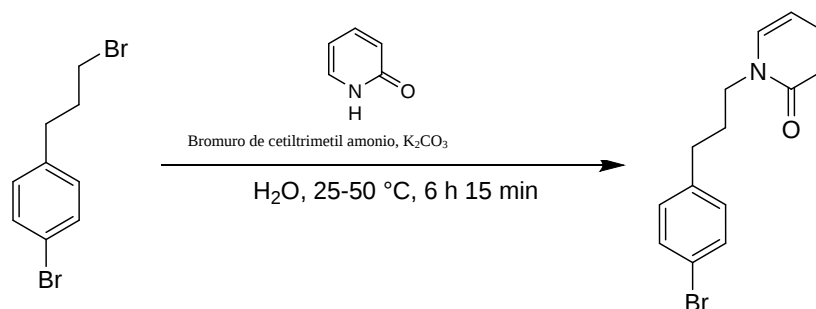
MS (ESI) m/z 376,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 33. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 182)

3-(2-cloro-4'-(2-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)etil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenetil)piridin-2(1*H*)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 421,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 34. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(3-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 178)



A una solución de bromuro de *N,N,N*-trimetilhexadecan-1-aminio (24,0 mg, 65,9 μmol , 0,09 eq) en agua (4 mL) se agregaron carbonato de potasio (152 mg, 1,10 mmol, 1,53 eq) y piridin-2(1*H*)-ona (72,0 mg, 757 μmol , 1,05 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 min. Luego se
 5 agregó 1-bromo-4-(3-bromopropil)benceno (200 mg, 720 μmol , 1,00 eq). La mezcla se agitó a 50°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se diluyó con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$ 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®;
 10 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 80~100 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 30 mL/min) a fin de lograr 1-(3-(4-bromofenil)propil)piridin-2(1*H*)-ona (90,0 mg, 260 μmol , 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

3-(2-cloro-4'-(3-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(3-(4-bromofenil)propil)piridin-2(1*H*)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el
 15 Esquema general 1.

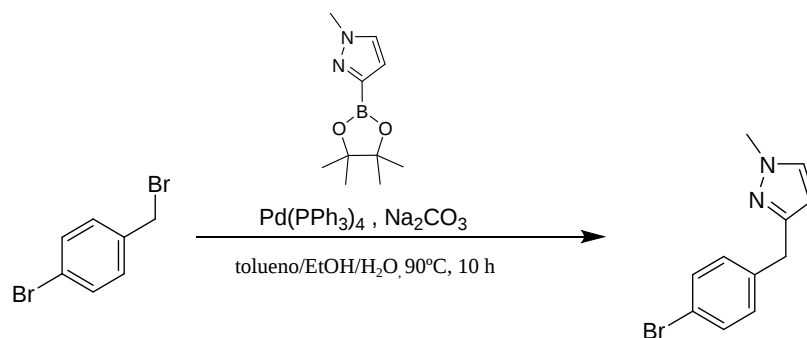
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 2,0, 6,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 8H), 6,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,21 (dt, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,85 – 2,72 (m, 1H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,25 (m, 1H), 2,09 – 1,93 (m, 3H); MS (ESI) m/z 435,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 20

Ejemplo 35. Síntesis de 3-(4'-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 140)

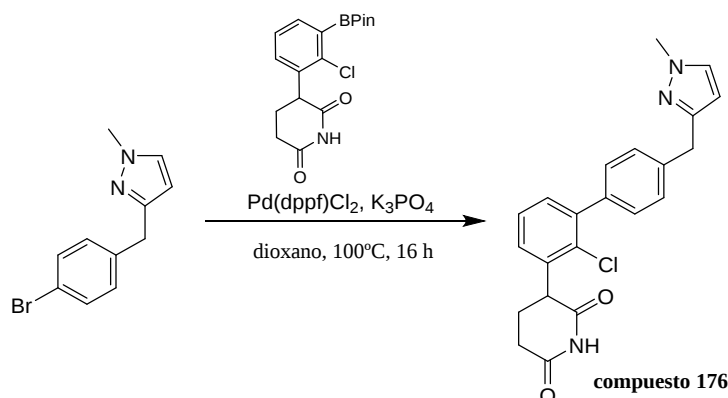
3-(4'-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromobencil)-1*H*-imidazol y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.
 25

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 – 7,23 (m, 8H), 6,94 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,56 (br d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,34 – 2,27 (m, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 1H); MS (ESI) m/z 380,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 36. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 176)



3-(4-bromobencil)-1-metil-1*H*-pirazol se preparó a partir de 1-bromo-4-(bromometil)benceno y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol de acuerdo con el Esquema general 8.



3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il) metil)-[1, 1'-bifenil]-3-il) piperidina-2, 6-diona se preparó a partir de 3-(4-bromobencil)-1-metil-1*H*-pirazol y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,91 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 7H), 6,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,56 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,33 (dd, *J* = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 394,0 [M+H]⁺

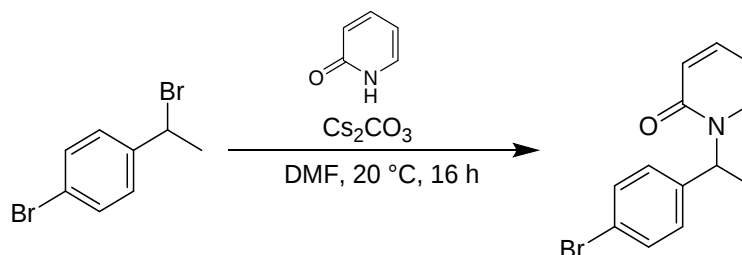
Ejemplo 37. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 166)

3-(2-cloro-4'-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-((1-(4-bromofenil)piperidin-4-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,90 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 2,0, 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 4H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,20 (dt, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,87 – 3,73 (m, 4H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,72 – 2,63 (m, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,10

– 1,91 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,35 (dq, $J = 3,2, 12,4$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 490,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 38. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 174)



A una solución de 1-bromo-4-(1-bromoetil)benceno (500 mg, 1,89 mmol, 1,00 eq) en dimetil formamida (6 mL) se agregaron carbonato de cesio (1,23 g, 3,79 mmol, 2,00 eq) y piridin-2(1H)-ona (216 mg, 2,27 mmol, 1,20 eq). Luego la mezcla se agitó a 20°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min). Compuesto 1-(1-(4-bromofenil)etil)piridin-2(1H)-ona (310 mg, 1,10 mmol, 58 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

10

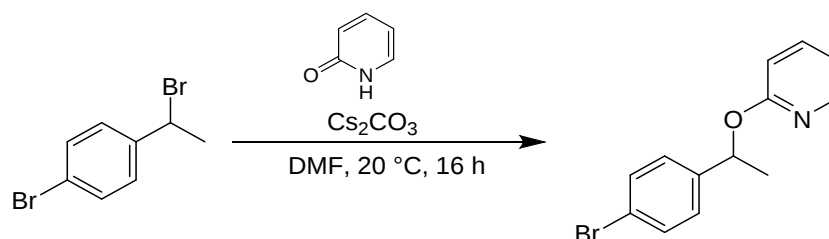
3-(2-cloro-4'-(1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(1-(4-bromofenil)etil)piridin-2(1H)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

15

MS (ESI) m/z 421,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 39. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(1-(piridin-2-iloxi)etil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 165)

20

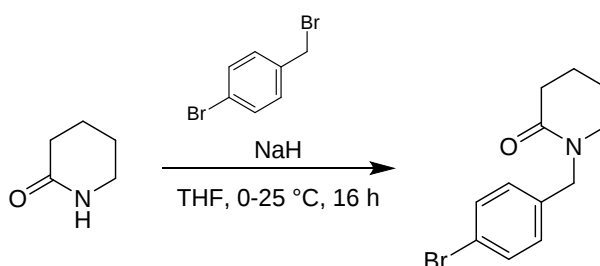


A una solución de 1-bromo-4-(1-bromoetil)benceno (500 mg, 1,89 mmol, 1,00 eq) en dimetil formamida (6 mL) se agregaron carbonato de cesio (1,23 g, 3,79 mmol, 2,00 eq) y piridin-2(1H)-ona (216 mg, 2,27 mmol, 1,20 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica

Flash, eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min). 2-[1-(4-bromofenil)etoxi]piridina (160 mg, 546 μ mol, 28,8 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

3-(2-cloro-4'-(1-(piridin-2-iloxi)etil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 2-(1-(4-bromofenil)etoxi)piridina y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1; MS (ESI) m/z 443,1 [M+Na]⁺

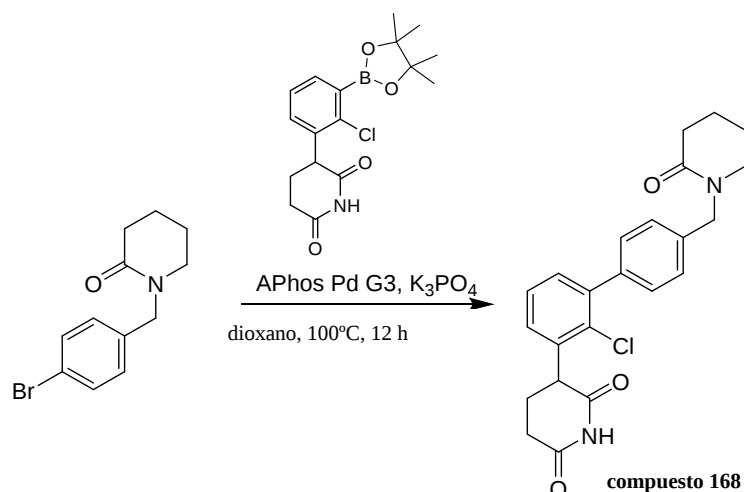
Ejemplo 40. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxopiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 168)



A una solución de piperidin-2-ona (1,00 g, 10,0 mmol, 1,00 eq) e hidruro de sodio (806 mg, 20,1 mmol, 60 % de pureza, 2,00 eq) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se agregó 1-bromo-4-(bromometil)benceno (2,52 g, 10,0 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (10,0 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 30,0 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20,0 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a fin de obtener producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 2/1) a fin de obtener 1-(4-bromobencil)piperidin-2-ona (1,54 g, 5,74 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,57 – 7,43 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,37 – 2,21 (m, 2H), 1,68 (td, *J* = 3,2, 6,4 Hz, 4H).

MS (ESI) m/z 270,0 [M+3H]⁺

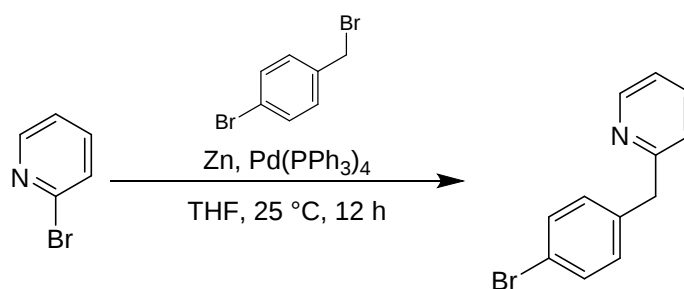


A una solución de 1-(4-bromobencil)piperidin-2-ona (100 mg, 372 μmol , 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (179 mg, 410 μmol , 80 % de pureza, 1,10 eq) y metanosulfonato([4-(*N,N*-dimetilamino)fenil]*di-t*-butilfosfino)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (47,3 mg, 74,5 μmol , 0,200 eq) en dioxano (4,00 mL) se agregó fosfato tripotásico (237 mg, 1,12 mmol, 3,00 eq) en una porción bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla se diluyó con solución de cloruro de amonio saturado (10,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 10,0 mL). La capa orgánica combinada se concentró a fin de obtener producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1 a 0/1) a fin de obtener un producto bruto, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; B%: 30 %-60 %, 10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-((2-oxopiperidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (16,09 mg, 38,9 μmol , 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

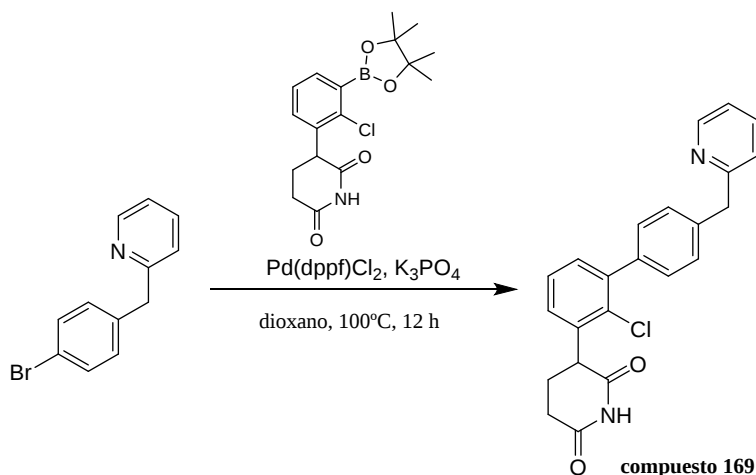
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 4H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,86 – 2,72 (m, 1H), 2,64 – 2,64 (m, 1H), 2,56 (br t, J = 3,6 Hz, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 3H), 2,08 – 2,01 (m, 1H), 1,75 (br t, J = 3,2 Hz, 4H).

MS (ESI) m/z 411,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 41. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(piridin-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 169)



1-bromo-4-(bromometil)benceno (791 mg, 3,16 mmol, 1,00 eq) se agregó por goteo a una suspensión de zinc activado (2,07 g, 31,7 mmol, 10,0 eq) en tetrahidrofurano (50,0 mL) bajo nitrógeno. Después de que la temperatura alcanzó 25°C, a la mezcla se agregaron 2-bromopiridina (500 mg, 3,16 mmol, 301 µL, 1,00 eq) y tetraquis[trifenilfosfina]paladio(0) (731 mg, 633 µmol, 0,200 eq) en porciones bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a fin de obtener producto bruto, que se purificó por medio de la fase inversa (C18, 120 g; condición: agua/acetonitrilo = 100:0 a 0:100, 0,1 % ácido fórmico) a fin de obtener 2-(4-bromobencil)piridina (120 mg, 484 µmol, 15 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

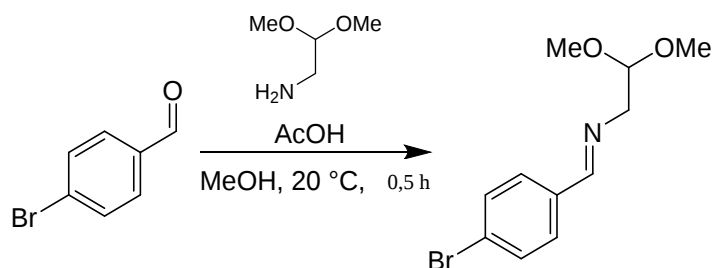


3-(2-cloro-4'-(piridin-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 2-(4-bromobencil)piridina de acuerdo con el Esquema general 1.

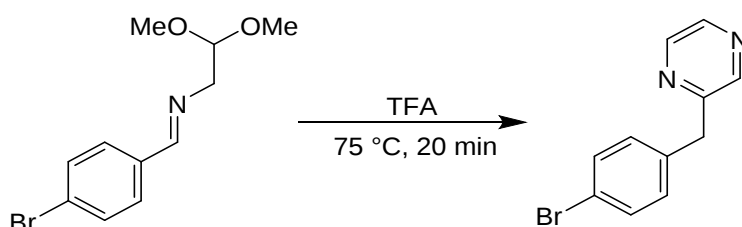
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (br s, 1H), 8,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 7H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 391,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

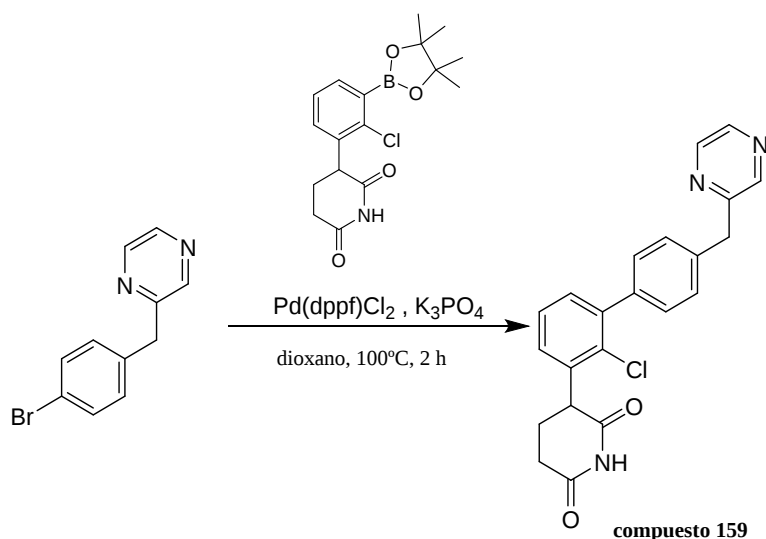
Ejemplo 42. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(pirazin-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 159)



A una solución de 4-bromobenzaldehído (2,00 g, 10,8 mmol, 1,00 eq) y 2,2-dimetoxietanamina (1,25 g, 11,9 mmol, 1,30 mL, 1,10 eq) en metanol (20,0 mL) se agregó ácido acético (64,9 mg, 1,08 mmol, 61,8 μ L, 0,100 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 0,5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de lograr *(E)*-*N*-(4-bromobencilideno)-2,2-dimetoxietanamina (2,94 g, bruto) en forma de un aceite incoloro.



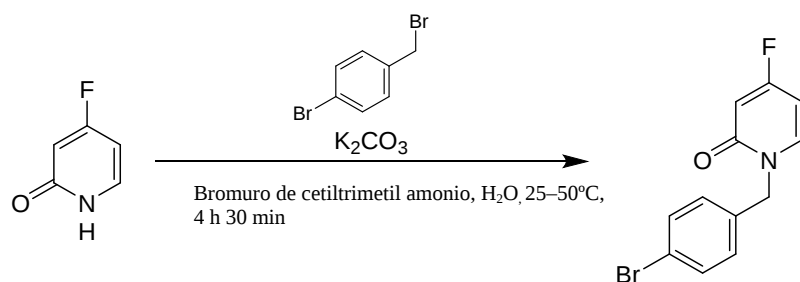
Una solución de *(E)*-*N*-(4-bromobencilideno)-2,2-dimetoxietanamina (2,94 g, 10,8 mmol, 1,00 eq) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (4,00 mL) se agitó a 75°C durante 20 min bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. Al residuo se agregó solución de bicarbonato de sodio saturado hasta pH = 7, y luego se extrajo con diclorometano (3 $\times$ 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturado (90 mL) y agua (90 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un aceite de color marrón. El aceite marrón se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 10/1) a fin de lograr 2-(4-bromobencil)pirazina (334 mg, 1,34 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón.



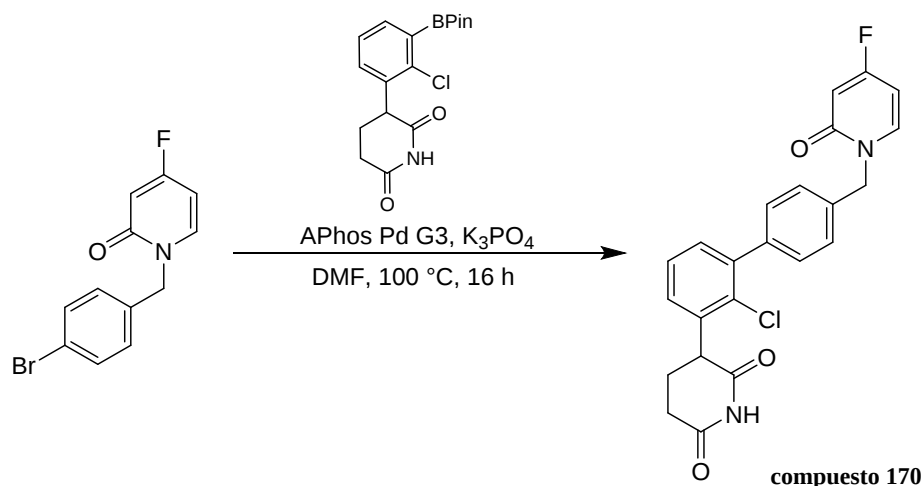
3-(2-cloro-4'-(pirazin-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 2-(4-bromobencil)pirazina y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,88 (br s, 1H), 8,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,59 – 8,52 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 7H), 4,30 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,32 – 2,25 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H); MS (ESI) m/z 392,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Ejemplo 43. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((4-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 170)**



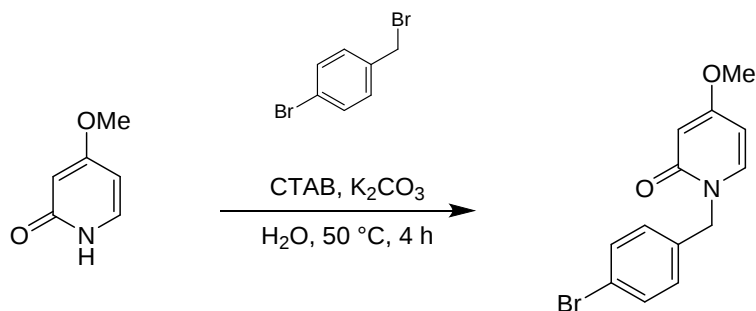
1-(4-bromobencil)-4-fluoropiridin-2(1H)-ona se preparó a partir de 4-fluoropiridin-2(1H)-ona y 1-bromo-4-(bromometil)benceno de acuerdo con el Esquema general 8.



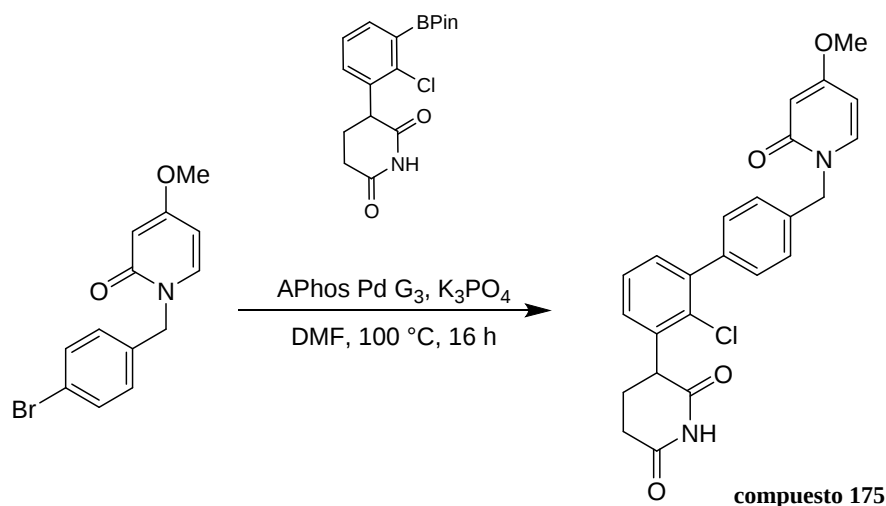
3-(2-cloro-4'-((4-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromobencil)-4-fluoropiridin-2(1H)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,91 (br s, 1H), 8,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 6H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,41 – 6,35 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 2,4, 11,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 2,80 – 2,75 (m, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,33 – 2,27 (m, 1H), 2,06 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) m/z 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Ejemplo 44. Síntesis de 3-[2-cloro-3-[4-[(4-metoxi-2-oxo-1-piridil)metil]fenil]fenil]piperidina-2,6-diona (compuesto 175)



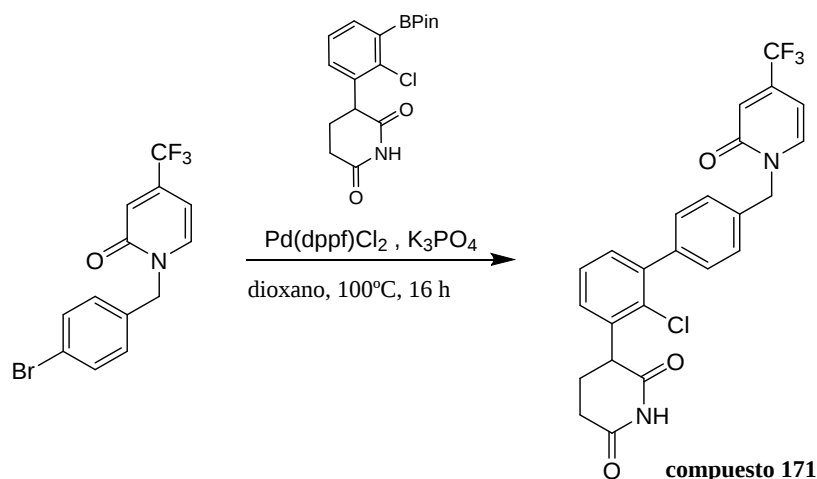
1-[(4-bromofenil)metil]-4-metoxi-piridin-2-ona se preparó a partir de 4-metoxi-1H-piridin-2-ona y 1-bromo-4-(bromometil)benceno de acuerdo con el Esquema general 8.



3-[2-cloro-3-[4-[(4-metoxi-2-oxo-1-piridil) metil]fenil]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-[(4-bromofenil)metil]-4-metoxi-piridin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,91 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 4H), 7,33 – 7,26 (m, 3H), 6,01 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,86 – 2,70 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H); MS (ESI) m/z 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Ejemplo 45. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 171)



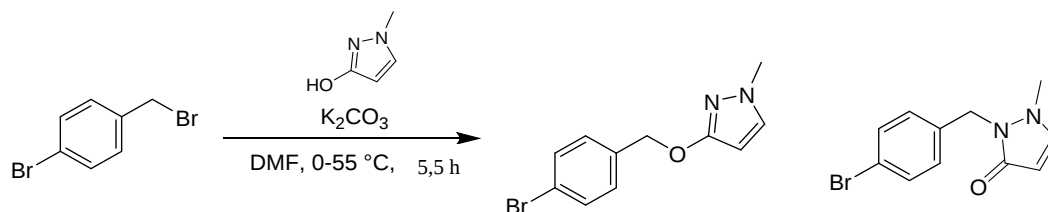
3-(2-cloro-4'-((2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromobencil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 6H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,56 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,37 – 4,29

(m, 1H), 2,79 – 2,63 (m, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 1H), 2,35 – 2,31 (m, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H)

MS (ESI) m/z 475,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 46. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 160)

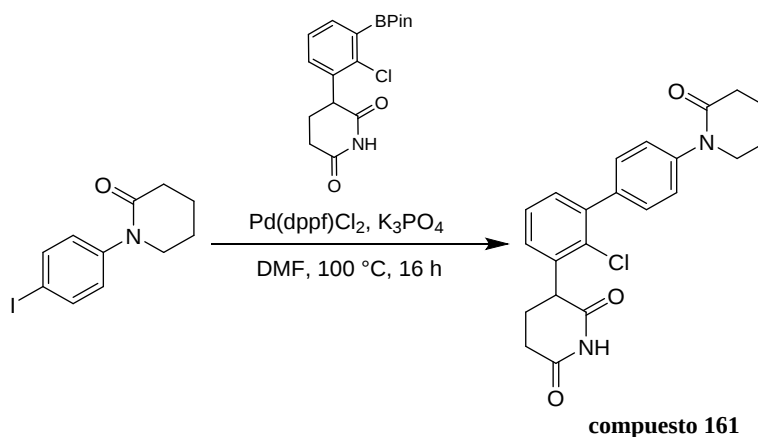


A una solución de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (3,06 g, 12,2 mmol, 1,20 eq) en *N,N*-dimetilo formamida (15,0 mL) se agregaron 1-metil-1H-pirazol-3-ol (1,00 g, 10,2 mmol, 1,00 eq) y carbonato de potasio (1,70 g, 12,3 mmol, 1,21 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1,5 h; luego la mezcla se agitó a 55°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la fase inversa (C18, 80 g; condición: agua/acetonitrilo = 100:0 a 0:100, 0,1 % ácido fórmico) y se liofilizó a fin de lograr 3-((4-bromobencil)oxi)-1-metil-1H-pirazol (160 mg, 497 μ mol, 5 % de rendimiento, 83 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco, y 2-(4-bromobencil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona (350 mg, 1,30 mmol, 13 % de rendimiento, 99 % de pureza), en forma de un sólido de color blanco.

3-(2-cloro-4'-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-((4-bromobencil)oxi)-1-metil-1H-pirazol y 3-(2-cloro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 410,1 $[M+H]^+$

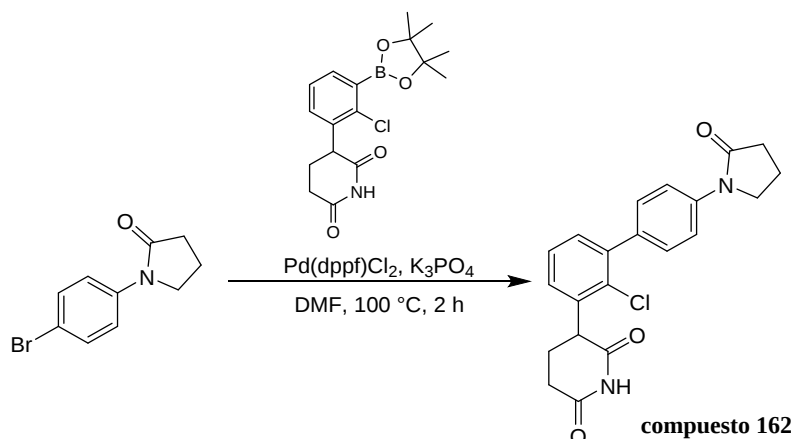
Ejemplo 47. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 161)



A una solución de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (139 mg, 399 μmol , 1,20 eq) en dimetilformamida (4,00 mL) se agregó 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (100 mg, 332 μmol , 1,00 eq), fosfato de potasio (211 mg, 996 μmol , 3,00 eq) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (24,3 mg, 33,2 μmol , 0,100 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 2/1) y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener a producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 28 % – 58 %, min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (9,92 mg, 24,5 μmol , 7 % de rendimiento, 98 % de pureza) en forma de un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (br s, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 7H), 4,35 (dd, J = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,80 (ddd, J = 5,2, 12,4, 17,2 Hz, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 4H); MS (ESI) m/z 397,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 48. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 162)



3-(2-cloro-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 4,39 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,74 – 2,66 (m, 1H), 2,63 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,42 (dq, J = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 2,27 – 2,16 (m, 3H); MS (ESI) m/z 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 49. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxoazetidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 163)

3-(2-cloro-4'-(2-oxoazetidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-yodofenil)azetidin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

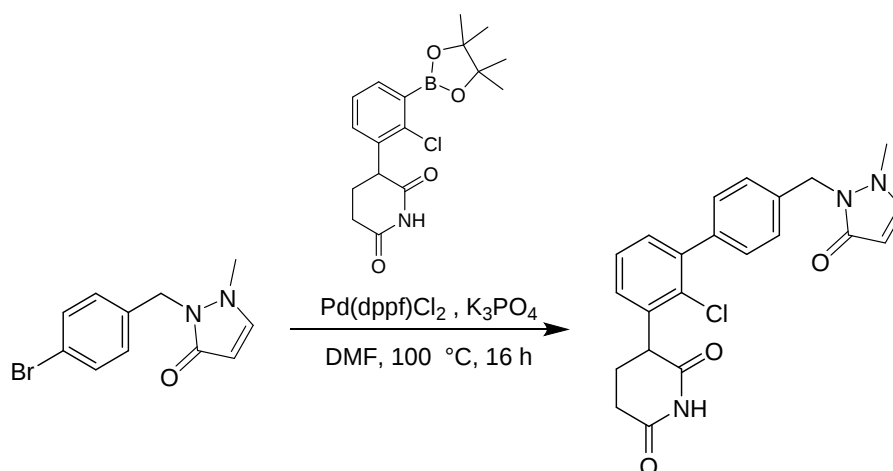
MS (ESI) $m/z = 369,0[M+H]^+$

Ejemplo 50. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 164)

3-(2-cloro-4'-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) $m/z = 380,1[M+H]^+$

Ejemplo 51. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 158)



compuesto 158

3-(2-cloro-4'-((2-metil-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 2-(4-bromobencil)-1-metil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

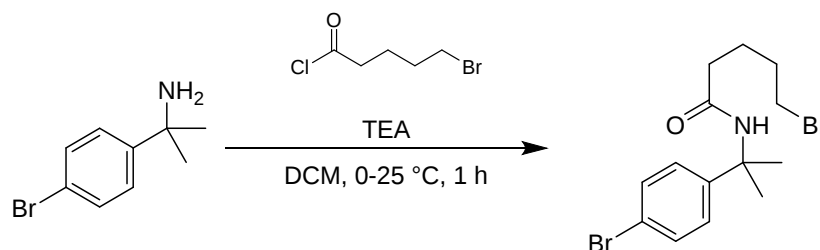
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 10,9$ (br s, 1H), 7,68 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 4H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,28 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,33 (dd, $J = 5,2, 12,0$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,85 – 2,72 (m, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) $m/z = 410,1 [M+H]^+$

Ejemplo 52. Síntesis de 3-(2-fluoro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 149)

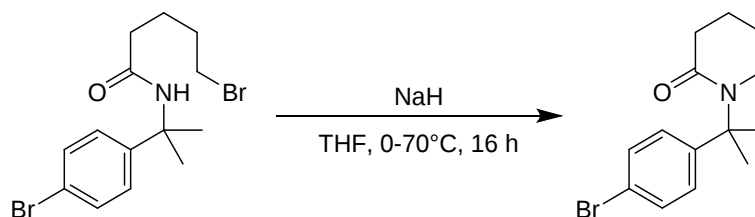
3-(2-fluoro-4'-((2-oxopiperidin-1(2*H*)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-fluorofenil)piperidina-2,6-diona y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

5 MS (ESI) m/z 391,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 53. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-(2-oxopiperidin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 197)



A una solución de 2-(4-bromofenil)propan-2-amina (500 mg, 2,34 mmol, 1,00 eq) y trietilamina (473 mg, 4,67 mmol, 650 μ L, 2,00 eq) en diclorometano (6 mL) se agregó cloruro de 5-bromopentanoílo (559 mg, 2,80 mmol, 375 μ L, 1,20 eq) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % Etil acetato/Éter de petróleo gradiente @ 60 mL/min) a fin de lograr compuesto 5-bromo-N-[1-(4-bromofenil)-1-metil-etil]pentanamida (1,71 g, 4,49 mmol, 96 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de hidruro de sodio (127 mg, 3,18 mmol, 60 % de pureza, 1,20 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó 5-bromo-N-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)pentanamida (1,00 g, 2,65 mmol, 1,00 eq) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 70°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar tetrahidrofurano y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de lograr 1-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)piperidin-2-ona (550 mg, 1,84 mmol, 69 % de rendimiento) en

forma de un aceite incoloro.

3-(2-cloro-4'-(2-(2-oxopiperidin-1-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)piperidin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el

Esquema general 1.

MS (ESI) $m/z = 439,2 [M+H]^+$

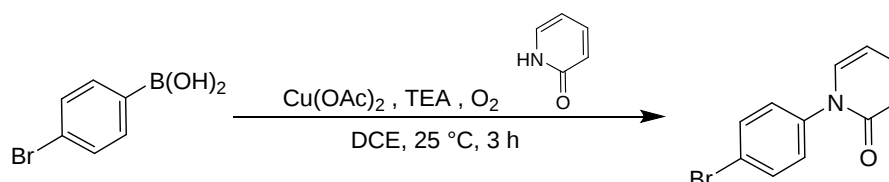
Ejemplo 54. Síntesis de 3-(4'-(azetidín-1-il)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 195)

3-(4'-(azetidín-1-il)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)azetidina y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1. MS (ESI) $m/z 355,1 [M+H]^+$

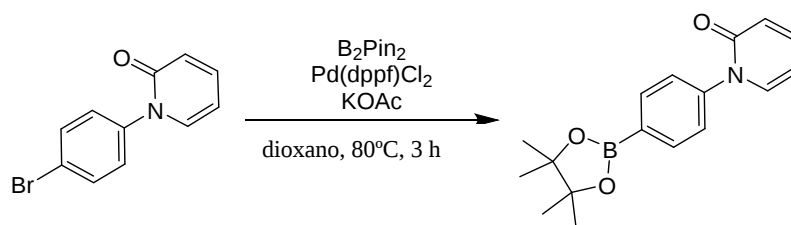
Ejemplo 55. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 194)

3-(2-cloro-4'-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 4-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)fenilo trifluorometano sulfonato y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1. MS (ESI) $m/z 408,0 [M+H]^+$

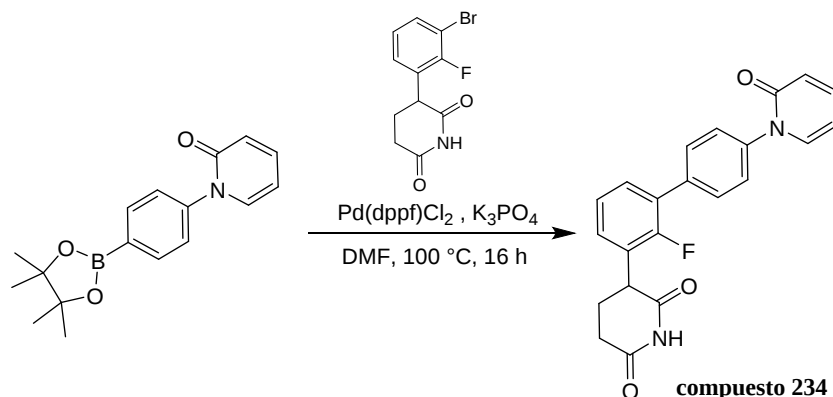
Ejemplo 56. Síntesis de 3-(2-fluoro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 234)



Una mezcla de ácido (4-bromofenil) borónico (3,00 g, 14,9 mmol, 1,00 eq), piridin-2(1H)-ona (1,70 g, 17,9 mmol, 1,20 eq), acetato de cobre (2,71 g, 14,9 mmol, 1,00 eq) y trietilamina (4,53 g, 44,8 mmol, 6,24 mL, 3,00 eq) en dicloroetano (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25°C durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~80 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)piridin-2(1H)-ona (1,6 g, 6,33 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2(1H)-ona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)piridin-2(1H)-ona y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano de acuerdo con el Esquema general 6.



5

3-(2-fluoro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2(1H)-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 3H), 7,56 – 7,48 (m, 4H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 6,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,34 (dt, J = 6,8 , 1,2 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 12,4, 5,2, Hz, 1H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 377,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Ejemplo 57. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 196)**

A una solución de 4-bromobenzaldehído (1,00 g, 5,40 mmol, 1,00 eq) y 1-metil-1H-pirazol-3-amina (525 mg, 5,40 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (15,0 mL) se agregó ácido acético (325 mg, 5,40 mmol, 309 μL , 1,00 eq) por goteo a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. Luego a la mezcla se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2,29 g, 10,8 mmol, 2,00 eq) en porciones a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 11 h. La mezcla de reacción se apagó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 30,0 mL). El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) a fin de lograr *N*-(4-bromobencil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (1,19 g, 4,47 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

25

3-(2-cloro-4'-(((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de *N*-(4-bromobencil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-amina y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

5 MS (ESI) *m/z* 409,0 [M+H]⁺

Ejemplo 58. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(oxetan-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 198)

3-(2-cloro-4'-(oxetan-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4-bromofenil)oxetano y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

10 MS (ESI) *m/z* 356,0 [M+H]⁺

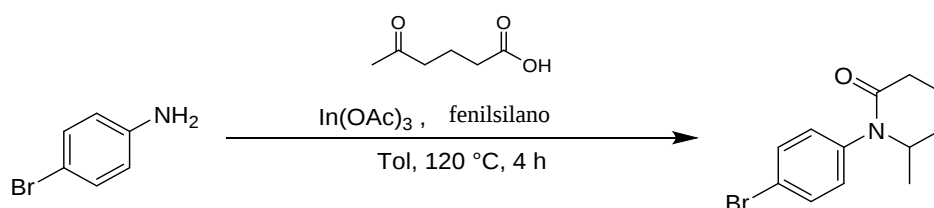
Ejemplo 59. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-metil-4'-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 199)

15 1-(4-bromo-2-metilfenil)piridin-2(1*H*)-ona se preparó a partir de 4-bromo-1-yodo-2-metilbenceno y piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Esquema general 7.

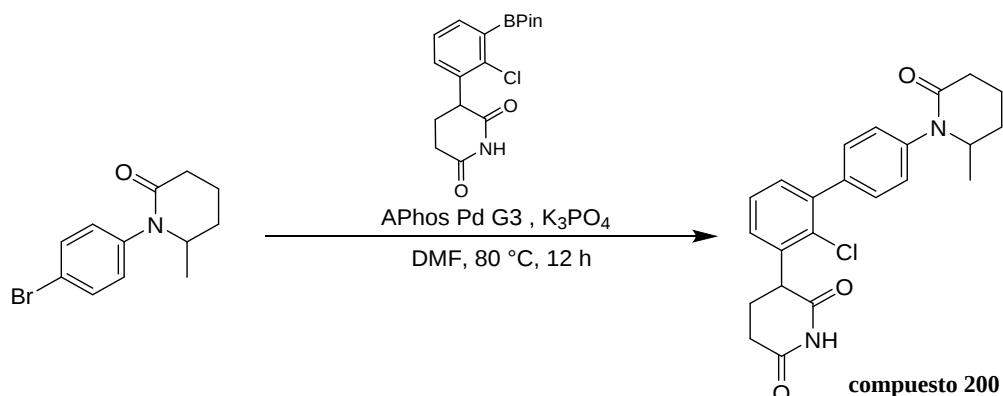
3-(2-cloro-3'-metil-4'-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromo-2-metilfenil)piridin-2(1*H*)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

20 MS (ESI) *m/z* 407,1 [M+H]⁺

Ejemplo 60. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-metil-6-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 200)



A una mezcla de 4-bromoanilina (1,00 g, 5,81 mmol, 1,00 eq) en tolueno (10,0 mL) se agregaron ácido 5-oxohexanoico (756 mg, 5,81 mmol, 694 μ L, 1,00 eq), acetato de indio (17,0 mg, 58,1 μ mol, 0,0100 eq) y fenilsilano (629 mg, 5,81 mmol, 717 μ L, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 120°C durante 4 h. La mezcla se vertió en agua (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 60 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 0:1 a 3:1) a fin de obtener 1-(4-bromofenil)-6-metilpiperidin-2-ona (1,31 g, 4,89 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.



3-(2-cloro-4'-(2-metil-6-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)-6-metil-piperidin-2-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 5H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,46 – 2,31 (m, 4H), 2,16 – 2,02 (m, 2H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,63 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

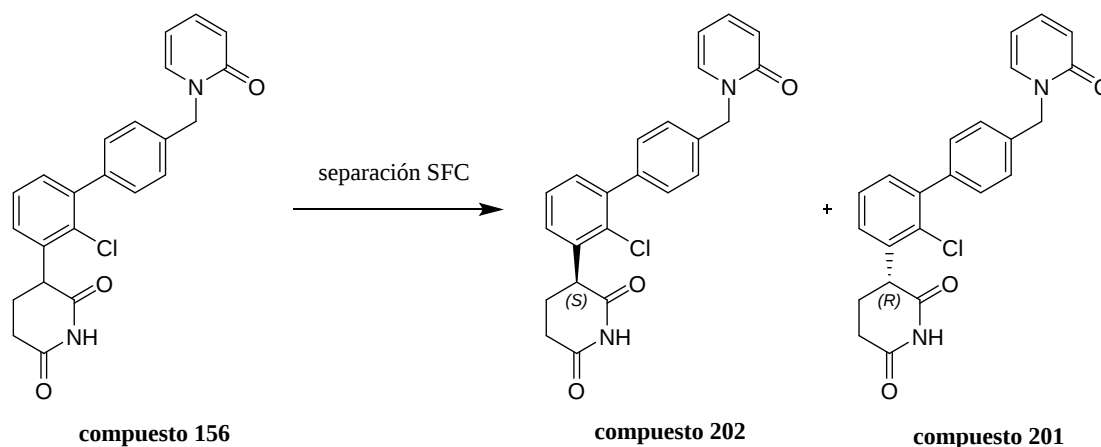
MS (ESI) m/z 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 61. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 249)

3-(2-cloro-3-(6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona y 6-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)piridin-3-ilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 409,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 62. Síntesis de (S)-3-(2-cloro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 202) y (R)-3-(2-cloro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 201)



La 3-(2-cloro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 369 μ mol, 1,00 eq) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μ m); fase móvil: [propan-2-ol/acetonitrilo]; B%: 70 % – 70 %, 6 min). La fracción deseada se concentró bajo presión reducida a fin de obtener dos productos brutos.

- 5 Producto bruto 1 se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 7 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 35 % – 65 %, 10 min) y se liofilizó a fin de lograr (S)-3-(2-cloro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (46,4 mg, 113 μ mol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Producto bruto 2 se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 7 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 35 % – 65 %, 10 min) y se liofilizó a fin de lograr (R)-3-(2-cloro-4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (47,8 mg, 116 μ mol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto 202:

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,91 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 1,6, 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 6H), 7,28 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 2,85 – 2,70 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 1H), 2,09 – 1,97 (m, 1H).

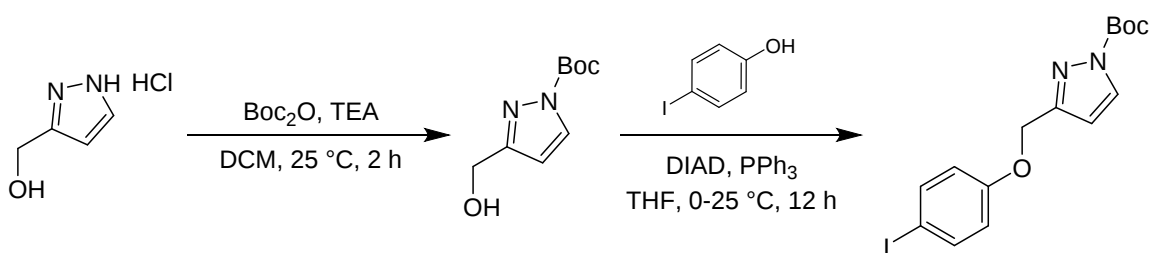
MS (ESI) m/z 407,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 20 Compuesto 201:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,91 (br s, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 1,6, 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 6H), 7,28 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 2,86 – 2,71 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 1H).

- 25 MS (ESI) m/z 407,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

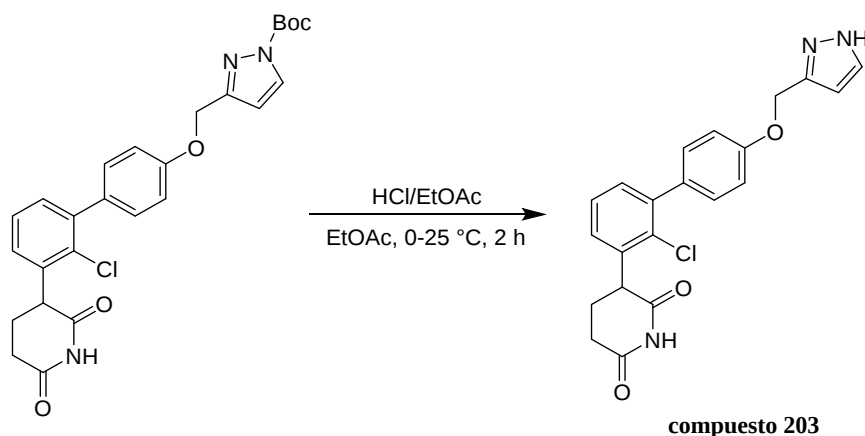
Ejemplo 63. Síntesis de 3-(4'-((1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 203)



- 30 *ter*-butilo 3-((4-yodofenoxi)metil)-1H-pirazol-1-carboxilato se preparó a partir de (1H-pirazol-3-il)metanol y 4-yodofenol en forma análoga al Ejemplo 16.

ter-butilo 3-(((2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)-1H-

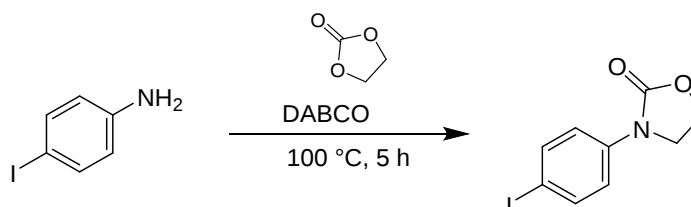
pirazol-1-carboxilato se preparó a partir de *ter*-butilo 3-((4-yodofenoxi)metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.



5 A una mezcla de *ter*-butilo 3-(((2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)-1*H*-pirazol-1-carboxilato (100 mg, 181 μ mol, 90 % de pureza, 1,00 eq) en acetato de etilo (2,00 mL) se agregó por goteo ácido clorhídrico/acetato de etilo (4M, 2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. A la mezcla se agregó solución de bicarbonato de sodio saturado (3 mL); la mezcla se diluyó con agua (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a fin de lograr un residuo. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μ m; fase móvil: [agua(ácido fórmico)-acetonitrilo]; B%: 28 %-58 %,10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(4'-(((1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (25,43 mg, 63,6 μ mol, 35 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

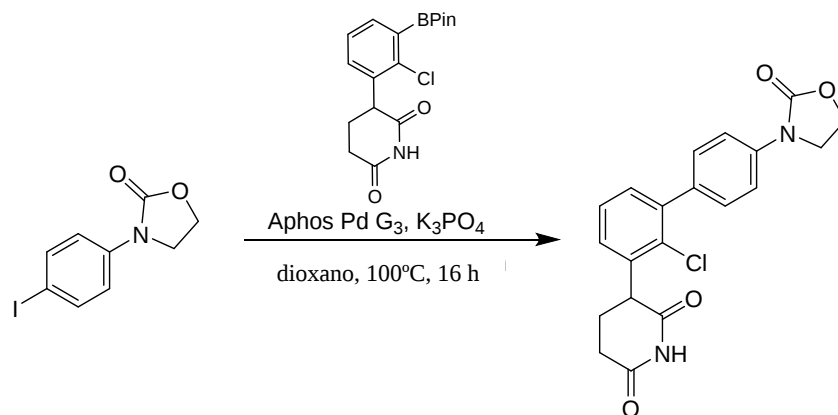
MS (ESI) m/z 396,1[M+H]⁺

Ejemplo 64. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxooxazolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 212)



20 Una mezcla de 4-yodoanilina (1,00 g, 4,57 mmol, 1,00 eq), 1,3-dioxolan-2-ona (2,41 g, 27,4 mmol, 1,83 mL, 6,00 eq) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (1,02 g, 9,13 mmol, 1,00 mL, 2,00 eq) se agitó a 100°C durante 5 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (4 $\times$ 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener

un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~30 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 18 mL/min) a fin de obtener 3-(4-yodofenil)oxazolidin-2-ona (1,31 g, 3,99 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



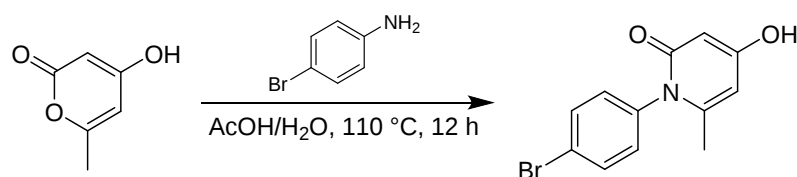
compuesto 212

3-(2-cloro-4'-(2-oxooxazolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4-yodofenil)oxazolidin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

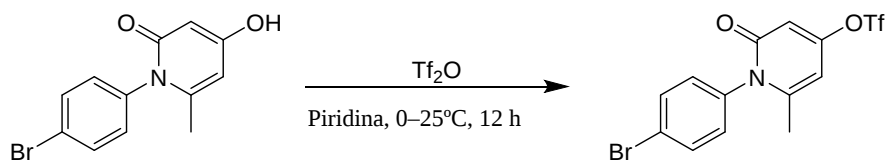
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 3H), 4,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,34 (dd, *J* = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,79 (ddd, *J* = 5,2, 12,4, 17,6 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H).

MS (ESI) *m/z* 385,1 [M+H]⁺

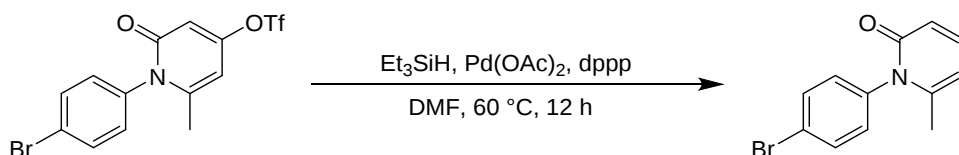
Ejemplo 65. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 214)



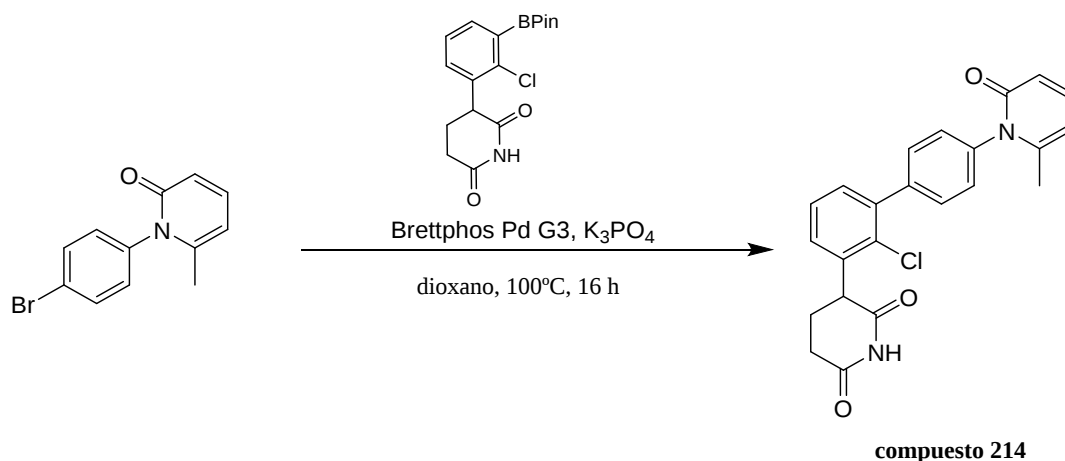
A una solución de 4-hidroxi-6-metil-2H-piran-2-ona (5,00 g, 39,7 mmol, 1,00 eq) en agua (10 mL) y ácido acético (10 mL) se agregó 4-bromoanilina (8,18 g, 47,6 mmol, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 110°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C, luego se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la columna de fase inversa (0,1 % FA condición). Luego la fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-4-hidroxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona (2,82 g, 9,67 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-hidroxi-6-metil-piridin-2-ona (1,50 g, 4,71 mmol, 88 % de pureza, 1,00 eq) en piridina (10 mL) se agregó por goteo anhídrido triflico (1,99 g, 7,07 mmol, 1,17 mL, 1,50 eq) a 0°C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición agua (20 mL) a 25°C, y luego se extrajo con diclorometano (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo trifluorometanosulfonato (1,89 g, 4,54 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.



Una mezcla de [1-(4-bromofenil)-2-metil-6-oxo-4-piridil] trifluorometanosulfonato (2,00 g, 4,80 mmol, 99 % de pureza, 1,00 eq), acetato de paladio (II) (53,9 mg, 240 µmol, 0,0500 eq) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (99,1 mg, 240 µmol, 0,0500 eq) en dimetilformamida (20 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 60°C durante 10 minutos, seguido de la adición de trietilsilano (1,40 g, 607 µmol, 96,9 µL, 2,50 eq). Luego la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante otras 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar dimetilformamida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se filtró a través de un tapón de *Celite*. A la mezcla se agregó agua (50 mL), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-6-metil-piridin-2-ona (660 mg, 2,47 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-[2-cloro-3- [4-(2-metil-6-oxo-1-piridil)fenil]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)-6-metil-piridin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (s, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,46 – 7,38 (m, 4 H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,20 – 4,40 (m, 1 H), 2,84 – 2,75 (m, 1 H), 2,62 – 2,57 (m, 1 H), 2,37 – 2,31 (m, 1 H), 2,10 – 2,05 (m, 1 H), 1,96 (s, 3 H).

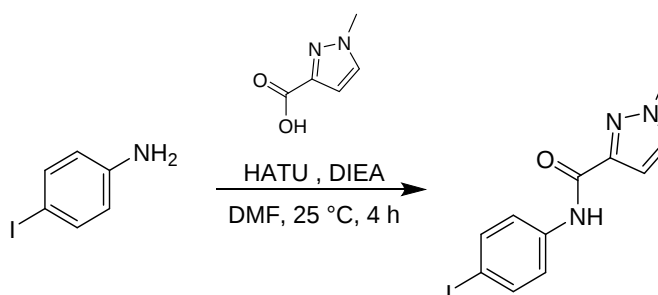
MS (ESI) *m/z* 407,1 [M+H]⁺

10 Ejemplo 66. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 193)

3-(2-cloro-4'-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 4-bromo-*N*-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)anilina y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 409,4 [M+H]⁺

15 Ejemplo 67. Síntesis de *N*-[4-[2-cloro-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenil]-1-metil-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 207)



20 Una mezcla de 4-yodoanilina (500 mg, 2,28 mmol, 1,00 eq), ácido 1-metilpirazol-3-carboxílico (302,30 mg, 2,40 mmol, 1,05 eq), 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (V) (1,30 g, 3,42 mmol, 1,50 eq) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-

2-amina (885 mg, 6,85 mmol, 1,19 mL, 3,00 eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se desgasicó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25°C durante 4 hr bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g
 5 columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de obtener *N*-(4-yodofenil)-1-metil-pirazol-3-carboxamida (710 mg, 2,15 mmol, 94 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo claro.

N-[4-[2-cloro-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenil]-1-metil-pirazol-3-carboxamida se
 10 preparó a partir de *N*-(4-yodofenil)-1-metil-pirazol-3-carboxamida y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 423,2 [M+H]⁺

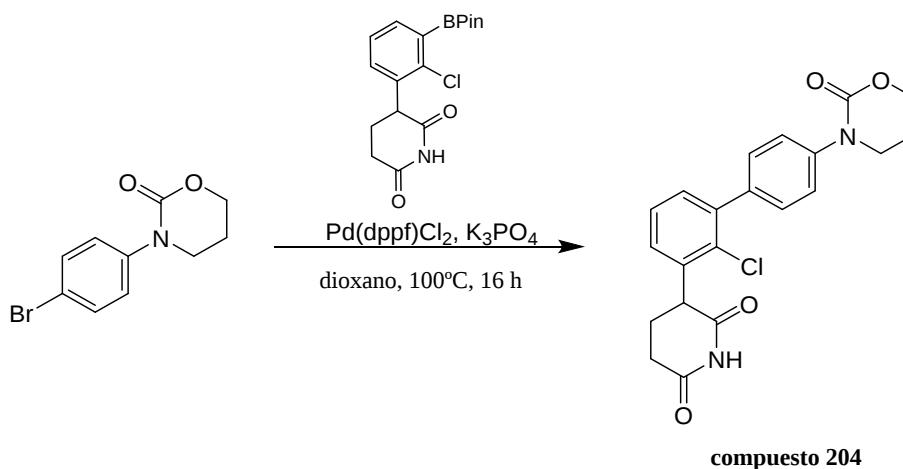
Ejemplo 68. Síntesis de 1-(2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 205)
 15

4-bromofenil)piperidina-2,6-diona (2,24 g, 8,29 mmol, 79 % de rendimiento) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

1-(2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)piperidina-2,6-diona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-
 20 1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 411,1 [M+H]⁺

Ejemplo 69. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 204)



Una mezcla de 3-(4-bromofenil)-1, 3-oxazinan-2-ona (100 mg, 390 μmol, 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (170 mg, 390 μmol, 80 % de pureza, 1,00 eq), fosfato de potasio (249 mg, 1,17 mmol, 3,00 eq) y [1,1-

bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (28,6 mg, 39,1 μ mol, 0,100 eq) en dioxano (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25°C, se filtró y se concentró a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/ éter de petróleo gradiente @ 30 mL/min) seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico)–acetonitrilo]; B%: 30 % – 50 %, 10 min) y se liofilizó a fin de obtener 3-(2-cloro-4'-((2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (31,2 mg, 77,4 μ mol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,49 – 7,29 (m, 7H), 4,45 – 4,28 (m, 3H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,87 – 2,72 (m, 1H), 2,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,19 – 2,01 (m, 3H).

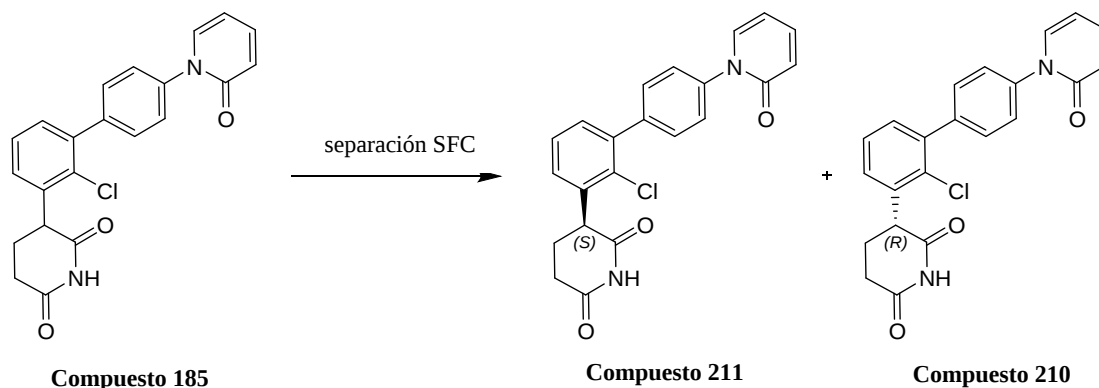
MS (ESI) m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 70. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 206)

3-(2-cloro-4'-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromobencil)pirrolidin-2-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 4H), 7,33 – 7,26 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 3,33 – 3,29 (m, 2H), 2,79 (ddd, J = 5,2, 12,4, 17,2 Hz, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 2H); MS (ESI) m/z 397,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71. Síntesis de (S)-3-(2-cloro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 211) y (R)-3-(2-cloro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (compuesto 210)



La 3-(2-cloro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 383 μ mol, 1,00 eq) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm $\times$ 30

mm, 10 μ m); fase móvil: [Isopropilo alcohol– acetonitrilo]; B%: 75 % – 75 %, 4,7 min). La fracción deseada se concentró bajo presión reducida a fin de obtener dos productos brutos. Producto bruto 1 se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 25 % – 55 %, 8 min) y se liofilizó a fin de lograr (*S*)-3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (37,0 mg, 93,2 μ mol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Producto bruto 2 se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: YMC–Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 7 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 30 % – 60 %, 10 min) y se liofilizó a fin de lograr (*R*)-3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (44,8 mg, 113 μ mol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto 211:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 5H), 7,47 – 7,33 (m, 3H), 6,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,88 – 2,73 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H).

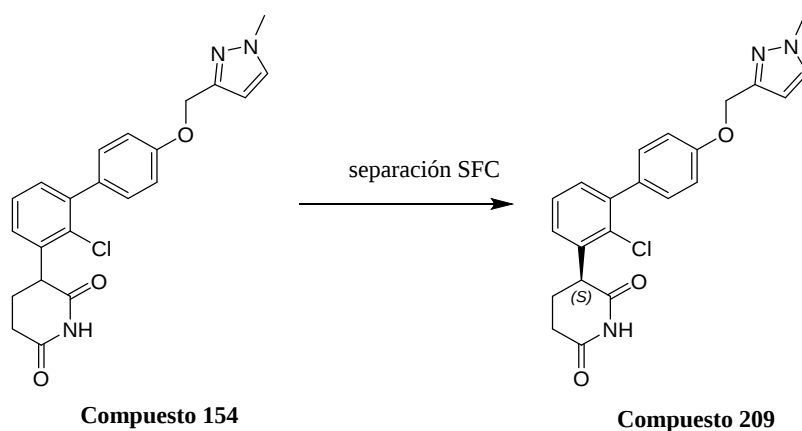
MS (ESI) m/z 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Compuesto 210:

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 5H), 7,47 – 7,33 (m, 3H), 6,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,89 – 2,73 (m, 1H), 2,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 1H)

MS (ESI) m/z 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 72. Síntesis de (*S*)-3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 209)

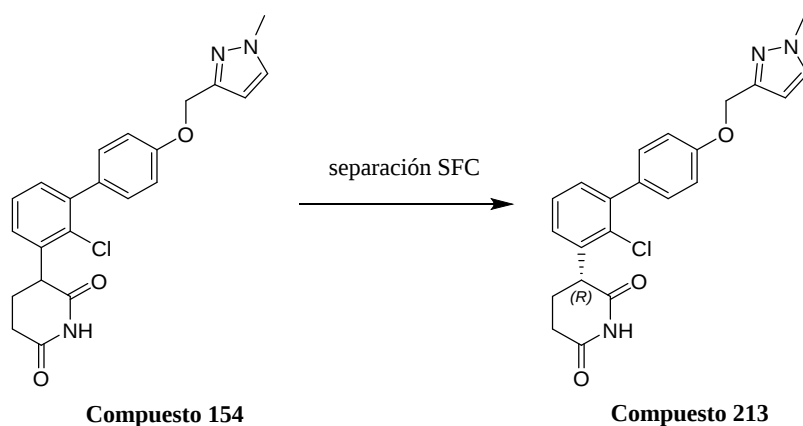


La 3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 366 μ mol, 1,00 eq) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC(250 mm $\times$ 30 mm, 10 μ m); fase móvil: [propan-2-ol/acetonitrilo]; B%: 50 % – 50 %, 5,2 min). La

fracción deseada se concentró bajo presión reducida a fin de obtener dos productos brutos. Producto bruto 1 se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: YMC–Actus Triart C18 150 × 30 mm × 7 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 40 % – 70 %, 10 min) y se liofilizó a fin de lograr (*S*)-3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (43,0 mg, 104 μmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 5H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,33 (dd, *J* = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,85 – 2,72 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 410,2 [M+H]⁺

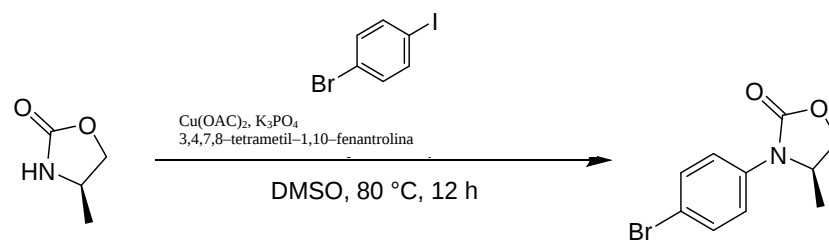
Ejemplo 73. Síntesis de (*R*)-3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 213)



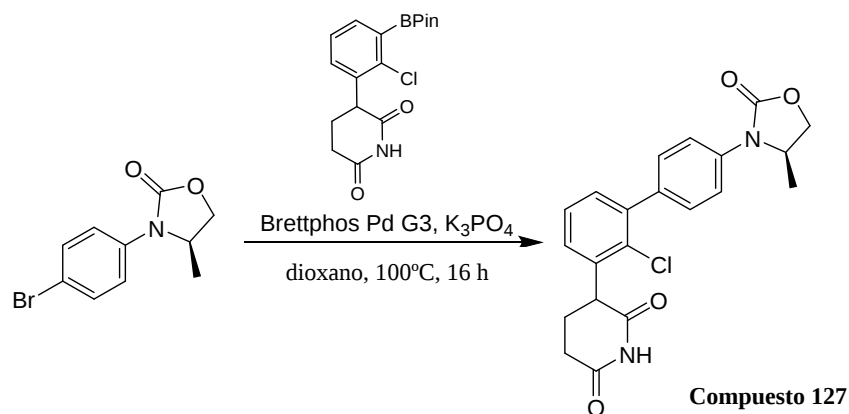
La 3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 366 μmol, 1,00 eq) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC(250 mm × 30 mm, 10 μm); fase móvil: [propan-2-ol/acetonitrilo]; B%: 60 % – 60 %, 3,9 min) a fin de obtener dos productos brutos. Producto bruto 2 se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: YMC–Actus Triart C18 150 × 30 mm × 7 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 40 % – 70 %, 10 min) y se liofilizó a fin de lograr (*R*)-3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (62,6 mg, 151 μmol, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 5H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,33 (dd, *J* = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 409,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 74. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((*R*)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 217)



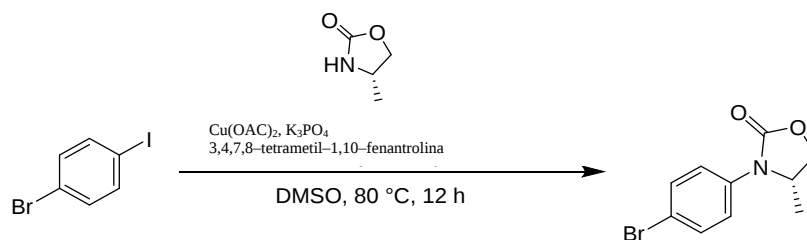
Una mezcla de 1-bromo-4-yodobenceno (923 mg, 3,26 mmol, 1,10 eq), (*R*)-4-metiloxazolidin-2-ona (300 mg, 2,97 mmol, 1,00 eq), fosfato de potasio (1,26 g, 5,93 mmol, 2,00 eq), acetato de cobre (II) (53,9 mg, 297 μ mol, 0,100 eq) y 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (105 mg, 445 μ mol, 0,150 eq) en dimetil sulfóxido (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar dimetil sulfóxido. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$ 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~35 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr (*R*)-3-(4-bromofenil)-4-metiloxazolidin-2-ona (1,89 g, 4,54 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.



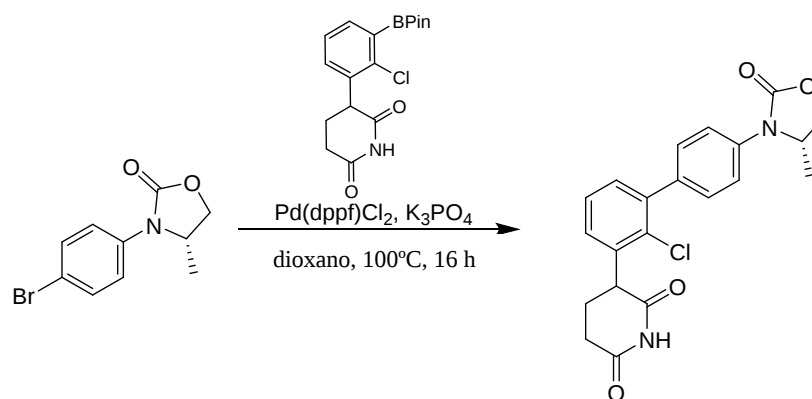
3-(2-cloro-4'-((*R*)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de (*R*)-3-(4-bromofenil)-4-metiloxazolidin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,09 – 10,67 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,43 – 7,30 (m, 3 H), 4,77 – 4,67 (m, 1 H), 4,58 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,35 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 1 H), 4,06 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1 H), 2,85 – 2,75 (m, 1 H), 2,60 – 2,53 (m, 1 H), 2,39 – 2,28 (m, 1 H), 2,09 – 1,99 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 75. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((S)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 216)



(S)-3-(4-bromofenil)-4-metiloxazolidin-2-ona se preparó a partir de a 1-bromo-4-yodobenceno y (S)-4-metiloxazolidin-2-ona usando un método análogo al Ejemplo 74.

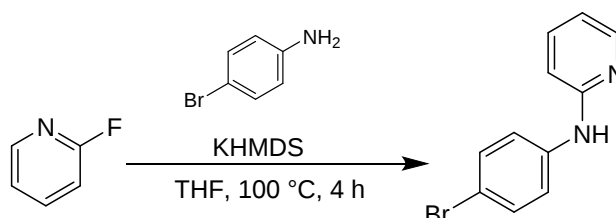


Compuesto 216

3-(2-cloro-4'-((S)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de (S)-3-(4-bromofenil)-4-metiloxazolidin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 76. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(piridin-2-ilamino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 215)



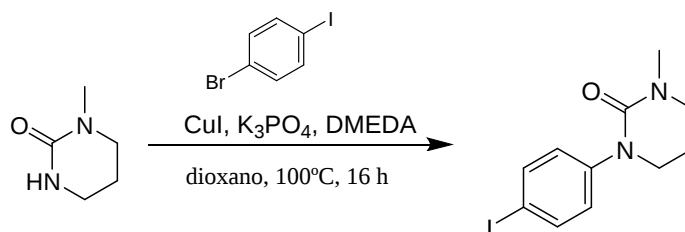
A una solución de 2-fluoropiridina (1,00 g, 10,3 mmol, 885 μL , 1,00 eq) y 4-bromoanilina (2,66 g, 15,5 mmol, 1,50 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,00 M, 15,5 mL, 1,50 eq), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h bajo atmósfera

de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tetrahidrofurano (3 × 10 mL) y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~60 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 18 mL/min) a fin de obtener *N*-(4-bromofenil)piridin-2-amina (1,96 g, 7,16 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón.

3-(2-cloro-4'-(piridin-2-ilamino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de *N*-(4-bromofenil)piridin-2-amina y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

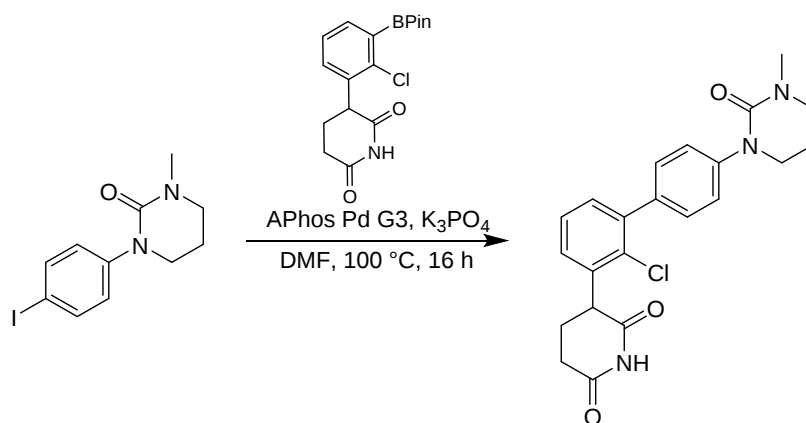
MS (ESI) m/z 392,3 $[M+H]^+$

Ejemplo 77. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 247)



Una mezcla de 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (500 mg, 4,38 mmol, 1,00 eq), 1-bromo-4-yodobenceno (1,49 g, 5,26 mmol, 1,20 eq), yoduro de cobre (167 mg, 876 μ mol, 0,200 eq), fosfato de potasio (1,86 g, 8,76 mmol, 2,00 eq) y *N*¹,*N*¹-dimetilo,etano-1,2-diamina (154 mg, 1,75 mmol, 189 μ L, 0,400 eq) en dioxano (7 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 110°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C, luego se diluyó con agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~60 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr 1-(4-yodofenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (721 mg, 2,14 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 2H), 3,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,17 – 2,08 (m, 2H).

MS (ESI) m/z 317,0 $[M+H]^+$.

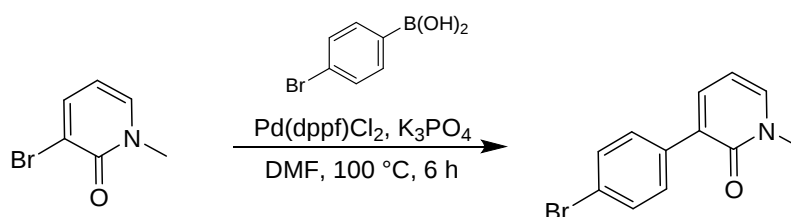


Compuesto 247

Una mezcla de 1-(4-yodofenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (200 mg, 633 μ mol, 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (309 mg, 759 μ mol, 1,20 eq), fosfato de potasio (403 mg, 1,90 mmol, 3,00 eq) y metanosulfonato[[4-(N, N-dimetilamino)fenil]di-ter-butilfosfino](2'-amino-1, 1'-bifenilo -2-il) paladio(II) (80,4 mg, 127 μ mol, 0,200 eq) en dimetilformamida (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C, luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 $\times$ 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua – acetonitrilo]; B%: 25 %–55 %, 10 min) a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (67,3 mg, 162 μ mol, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

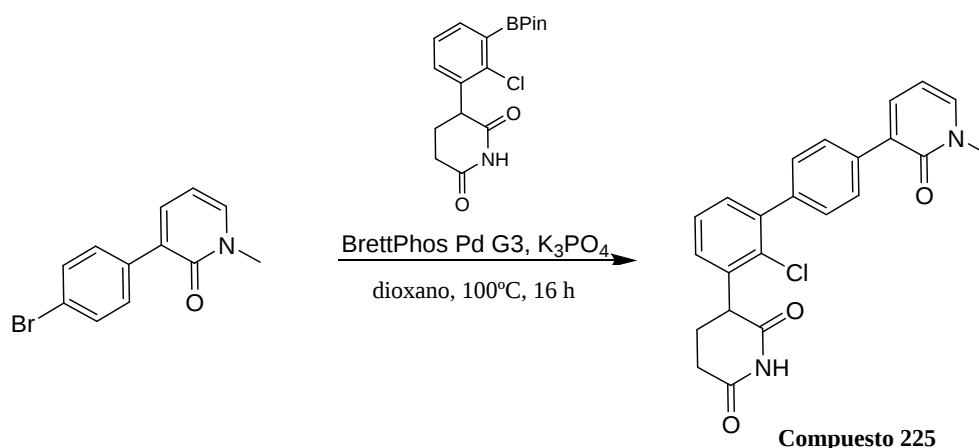
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 7H), 4,34 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,38 – 3,33 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 1H), 2,32 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,05 (td, J = 11,6, 5,6 Hz, 3H).

Ejemplo 78. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 225)



Una mezcla de 3-bromo-1-metilpiridin-2-ona (500 mg, 2,66 mmol, 1,00 eq), ácido (4-bromofenil) borónico (641 mg, 3,19 mmol, 1,20 eq), fosfato de potasio (1,69 g, 7,98 mmol, 3,00

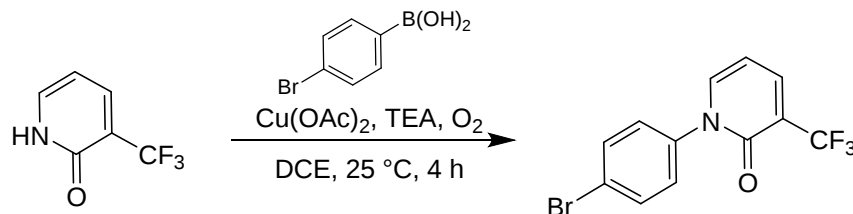
eq) y [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (195 mg, 266 μ mol, 0,100 eq) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 100°C durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C, y luego se filtró a través de un tapón de *Celite*. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar solvente. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~60 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr 3-(4-bromofenil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (320 mg, 848 μ mol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-(2-cloro-4'-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4-bromofenil)-1-metil-piridin-2(1*H*)-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

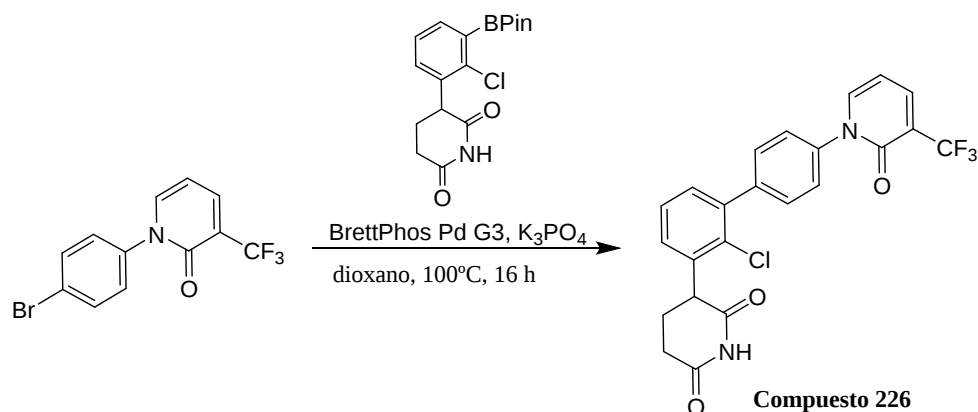
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 7,87 – 7,62 (m, 4H), 7,47 – 7,27 (m, 5H), 6,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,44 – 2,25 (m, 1H), 2,12 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 407,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 79. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-3-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 226)



Una mezcla de 3-(trifluorometil)-1*H*-piridin-2-ona (100 mg, 613 μ mol, 1,00 eq), ácido (4-bromofenil) borónico (148 mg, 736 μ mol, 1,20 eq), acetato de cobre (II) (111 mg, 613 μ mol, 1,00 eq) y trietilamina (186 mg, 1,84 mmol, 256 μ L, 3,00 eq) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 25°C durante 4 h bajo

atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C, y luego se filtró a través de un tapón de *Celite*. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~25 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (95,0 mg, 293 µmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

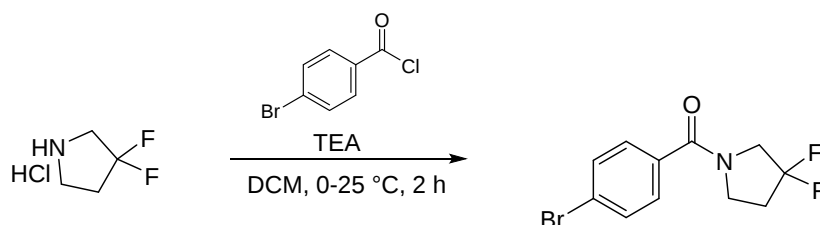


3-(2-cloro-4'-(2-oxo-3-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 12,8, 7,2 Hz, 2H), 7,63 – 7,53 (m, 4H), 7,48 – 7,34 (m, 3H), 6,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,62 – 2,50 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H).

MS (ESI) *m/z* 461,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 80. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 221)



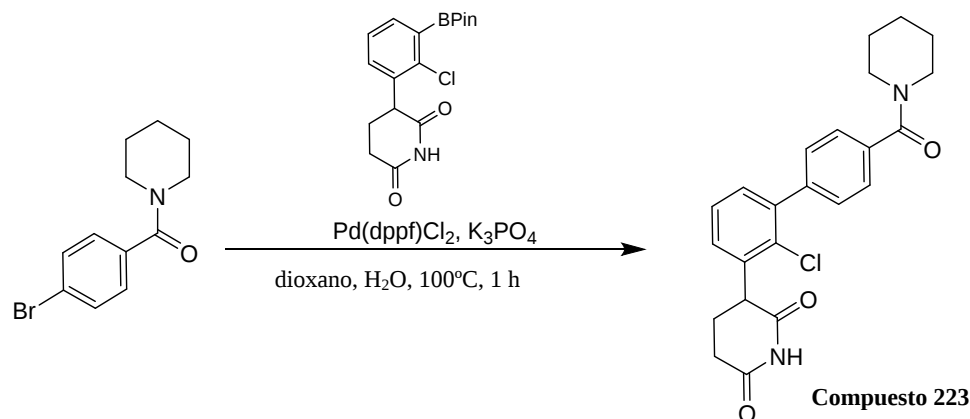
A una solución de 3,3-difluoropirrolidina (1,00 g, 6,97 mmol, 1,00 eq, HCl) en diclorometano (20 mL) se agregó trietilamina (2,82 g, 27,9 mmol, 3,88 mL, 4,00 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Luego se agregó cloruro de 4-bromobenzóilo (1,83 g, 8,36 mmol, 1,20 eq) se agregó por goteo a 0°C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión

reducida a fin de eliminar solvente. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~30 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr (4-bromofenil)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona (1,80 g, 6,02 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.

3-(2-cloro-4'-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de (4-bromofenil)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 433,3 [M+H]⁺

Ejemplo 81. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(piperidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 223)

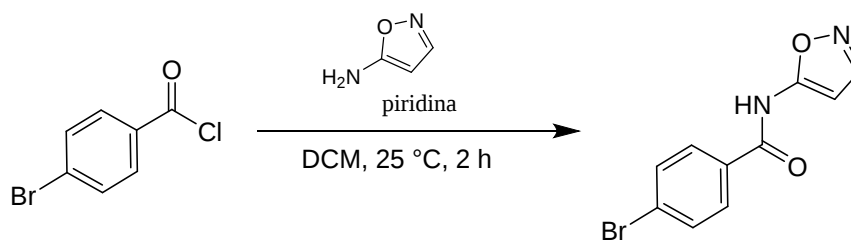


3-(2-cloro-4'-(piperidina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de (4-bromofenil)(piperidin-1-il)metanona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 7H), 4,36 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,63 – 3,57 (m, 2H), 2,79 – 2,56 (m, 1H), 2,53 – 2,51 (m, 1H), 2,51 – 2,49 (m, 2H), 2,35 – 2,33 (m, 1H), 2,07 – 2,05 (m, 1H), 1,64 – 1,53 (m, 6H).

¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ = 7,52 – 7,45 (m, 4H), 7,39 – 7,34 (m, 3H), 4,42 – 4,38 (m, 1H), 3,74 – 3,70 (m, 2H), 3,49 – 3,45 (m, 2H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 2,45–2,43 (m, 1H), 2,25 – 2,21 (m, 1H), 1,75 – 1,59 (m, 6H); MS (ESI) m/z 411,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 82. Síntesis de 2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-N-(isoxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (Compuesto 224)



A una solución de piridina (144 mg, 1,82 mmol, 2,00 eq) e isoxazol-5-amina (115 mg, 1,37 mmol, 1,50 eq) en diclorometano (10 mL) se agregó cloruro de 4-bromobenzoílo (200 mg, 0,911 mmol, 1,00 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 mL) y agua (30 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g column SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0–50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 4-bromo-*N*-isoxazol-5-il-benzamida (155 mg, 574 μmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-*N*-(isoxazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida se preparó a partir de 4-bromo-*N*-(isoxazol-5-il)benzamida y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 410,1 [M+H]⁺

Ejemplo 83. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(1*H*-pirrol-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 222)

3-[2-cloro-3-[4-(pirrol-1-carbonil)fenil]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona y (4-bromofenil)-pirrol-1-il-metanona de acuerdo con el Esquema general 1.

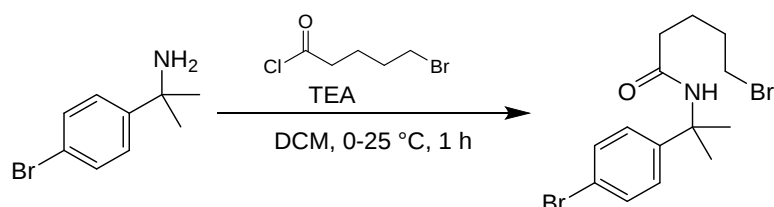
MS (ESI) *m/z* 393,0 [M+H]⁺

Ejemplo 84. Síntesis de *N*-(2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 248)

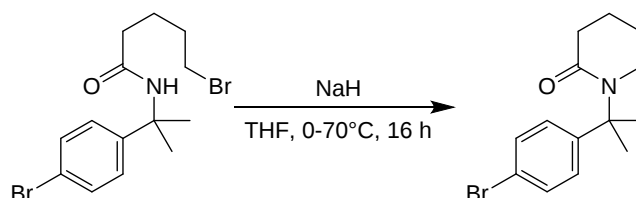
N-[4-[2-cloro-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenil]pirrolidina-1-carboxamida se preparó a partir de *N*-(4-bromofenil)pirrolidina-1-carboxamida y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 412,2 [M+H]⁺

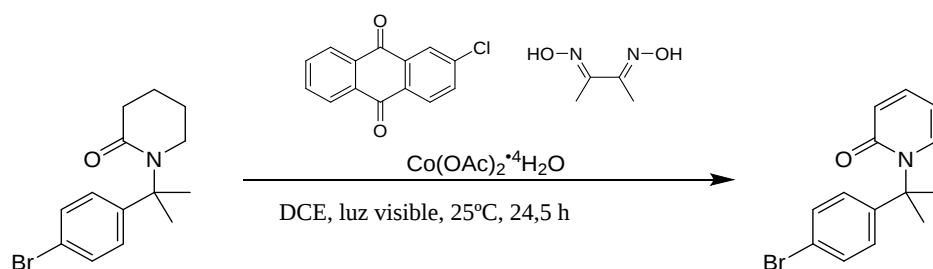
Ejemplo 85. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 231)



A una solución de 2-(4-bromofenil)propan-2-amina (3,00 g, 14,0 mmol, 1,00 eq) y trietilamina (2,84 g, 28,0 mmol, 3,90 mL, 2,00 eq) en diclorometano (30,0 mL) se agregó cloruro de 5-bromopentanoílo (3,35 g, 16,8 mmol, 2,25 mL, 1,20 eq) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a fin de obtener producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) a fin de obtener 5-bromo-*N*-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)pentanamida (4,10 g, 10,8 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

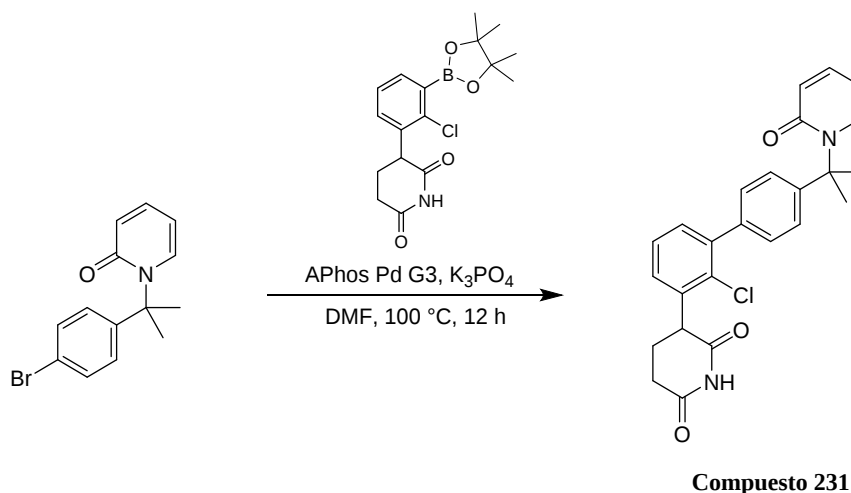


A una solución de 5-bromo-*N*-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)pentanamida (4,10 g, 10,8 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (50,0 mL) se agregó hidruro de sodio (521 mg, 13,0 mmol, 60 % de pureza, 1,20 eq) en porciones a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 70°C durante 16 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se apagó con solución saturada de cloruro de amonio acuoso (15 mL) a 0°C. La mezcla se concentró a fin de eliminar tetrahidrofurano y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a fin de obtener un residuo. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) a fin de obtener 1-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)piperidin-2-ona (2,40 g, 8,10 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



A una solución de 1-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)piperidin-2-ona (50,0 mg, 168 μmol, 1,00 eq) en dicloroetano (30,0 mL) se agregaron acetato de cobalto(II), tetrahidrato (2,99 mg, 16,9 μmol, 0,100 eq), (2*E*,3*E*)-butano-2,3-diona dioxima (9,80 mg, 84,4 μmol, 12,5 μL, 0,500 eq) y

2-cloroantraceno-9,10-diona (10,2 mg, 42,2 μmol , 0,250 eq) en porciones. La mezcla se selló y se agitó en la oscuridad durante 30 min a 25°C. Luego la mezcla se irradió con 20W 420 nm LED (tubo 2 cm de la luz) y se agitó a 25°C durante 24 h. La mezcla se concentró a fin de obtener producto bruto, que se purificó por medio de la columna de fase inversa (columna: esférica C18, 20–45 μm , 100Å, SW 120, fase móvil:[agua (0,1 % ácido fórmico)–acetonitrilo]) y se liofilizó a fin de obtener 1-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)piridin-2(1H)-ona (140 mg, 479 μmol , 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

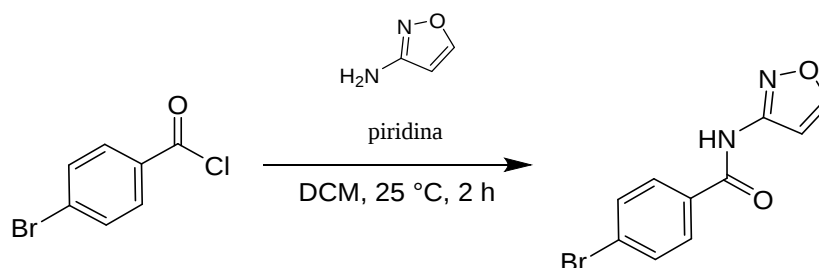


3-(2-cloro-4'-(2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)piridin-2(1H)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,91 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,34 – 6,17 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,55 (br d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,29 (m, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,88 (s, 6H).

MS (ESI) m/z 869,2 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 86. Síntesis de 2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-N-(isoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (Compuesto 230).

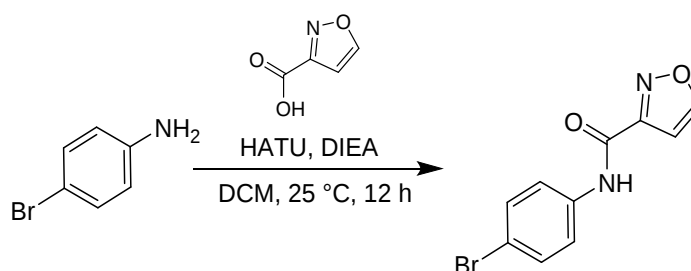


4-bromo-N-isoxazol-3-il-benzamida se preparó a partir de isoxazol-3-amina y cloruro de 4-bromobenzoílo en forma análoga al Ejemplo 82.

2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-N-(isoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida se preparó a partir de 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona y 4-bromo-N-isoxazol-3-il-benzamida de acuerdo con el Esquema general 1.

5 MS (ESI) m/z 410,2 [M+H]⁺

Ejemplo 87. Síntesis de N-(2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)isoxazol-3-carboxamida (Compuesto 229)

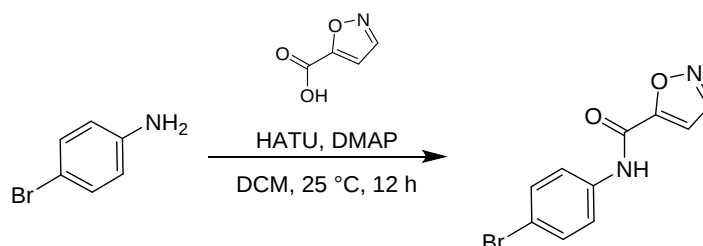


A una solución de ácido isoxazol-3-carboxílico (316 mg, 2,79 mmol, 1,20 eq), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluroniohexafluorofosfato (1,24 g, 3,26 mmol, 1,40 eq) y N,N-diisopropiletilamina (0,902 g, 6,98 mmol, 3,00 eq) en diclorometano (8 mL) se agregó 4-bromoanilina (0,400 g, 2,33 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (40 mL) y agua (40 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 40 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0-50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 40 mL/min) a fin de obtener N-(4-bromofenil)isoxazol-3-carboxamida (0,450 g, 1,67 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

20 N-(2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)isoxazol-3-carboxamida se preparó a partir de N-(4-bromofenil)isoxazol-3-carboxamida y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 410,1 [M+H]⁺

25 **Ejemplo 88. Síntesis de N-(2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)isoxazol-5-carboxamida (Compuesto 228)**

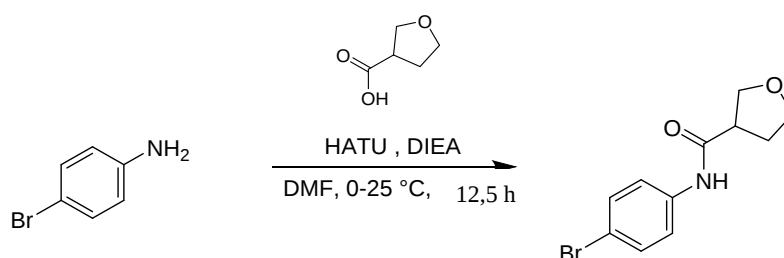


N-(4-bromofenil)isoxazol-5-carboxamida se preparó a partir de ácido isoxazol-5-carboxílico y 4-bromoanilina en forma análoga al Ejemplo 87.

N-(2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)isoxazol-5-carboxamida se preparó a partir de 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona y *N*-(4-bromofenil)isoxazol-5-carboxamida de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 410,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 89. Síntesis de *N*-[4-[2-cloro-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenil]tetrahidrofurano-3-carboxamida (Compuesto 227)

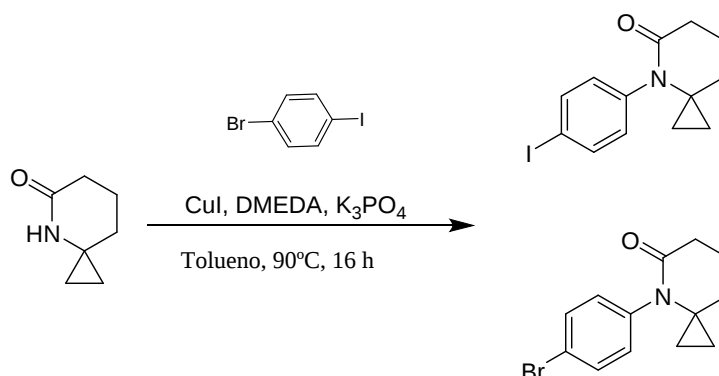


N-(4-bromofenil)tetrahidrofurano-3-carboxamida se preparó a partir de ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina en forma análoga al Ejemplo 87.

N-[4-[2-cloro-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenil]tetrahidrofurano-3-carboxamida se preparó a partir de *N*-[4-[2-cloro-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]fenil]tetrahidrofurano-3-carboxamida y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 413,1 [M+H]⁺.

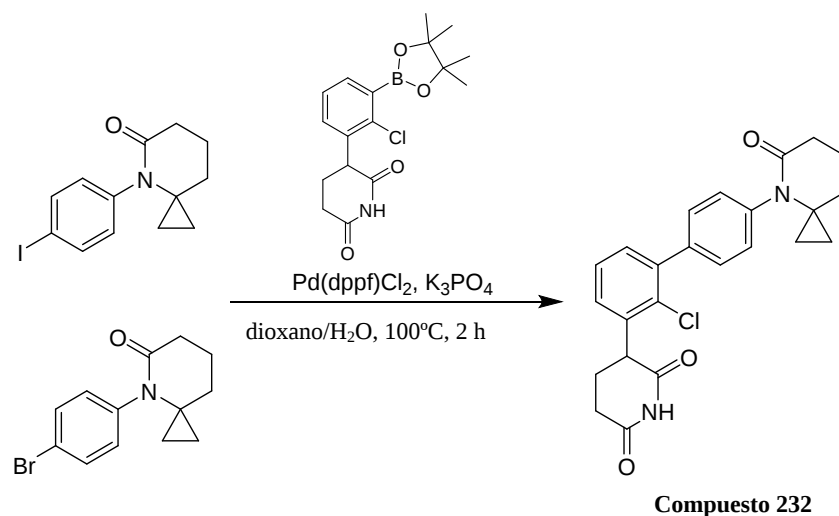
Ejemplo 90. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 232)



A una solución de 4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (0,500 g, 3,99 mmol, 1,00 eq) en tolueno (2 mL) se agregaron fosfato de potasio (2,12 g, 9,99 mmol, 2,50 eq) y yoduro cuproso (0,0761 g, 0,399 mmol, 0,100 eq) seguido de 1-bromo-4-yodo-benceno (1,47 g, 5,19 mmol, 1,30 eq) y *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (0,0704 g, 0,799 mmol, 0,200 eq) a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno.

La reacción se agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (silica, éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 1:2) a fin de obtener 4-(4-bromofenil)-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (0,210 g, 0,346 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,73 – 7,52 (m, 2H), 7,11 – 6,80 (m, 2H), 2,54 – 2,52 (m, 2H), 1,93 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,88 – 1,81 (m, 2H), 0,76 – 0,66 (m, 2H), 0,55 – 0,47 (m, 2H).

10



A una solución de 4-(4-bromofenil)-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (0,100 g, 0,357 mmol, 1,00 eq) en dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se agregaron 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0,150 g, 0,428 mmol, 1,20 eq) y fosfato de potasio (0,227 g, 1,07 mmol, 3,00 eq), seguido de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,0261 g, 0,0357 mmol, 0,100 eq) a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 1:2) y HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 35–65 % B durante 10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (41,7 mg, 0,0976 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 7,46 – 7,29 (m, 5H), 7,17 (d, *J* = 8,4

Hz, 2H), 4,43 – 4,29 (m, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,58 – 2,54 (m, 3H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,84 (m, 2H), 0,78 – 0,71 (m, 2H), 0,62 – 0,53 (m, 2H); MS (ESI) m/z 423,3 [M+H]⁺.

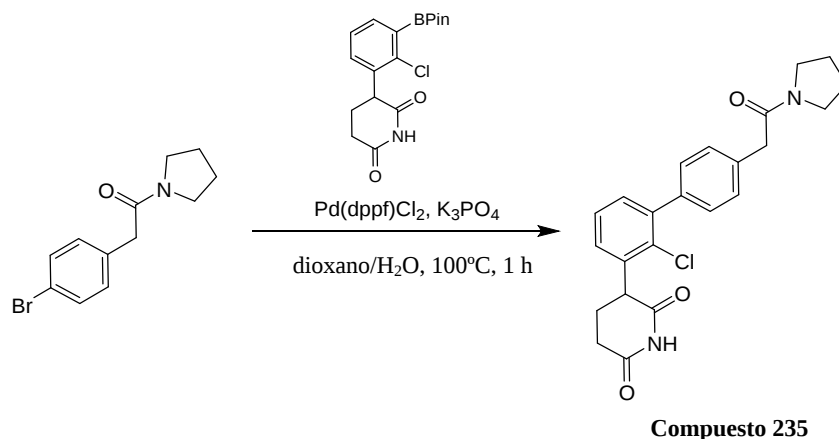
Ejemplo 91. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(oxetan-3-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-

5 il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 233)

3-(2-cloro-4'-(oxetan-3-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4-bromobencil)oxetano y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 739,1 [2M+H]⁺.

10 Ejemplo 92. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 235)



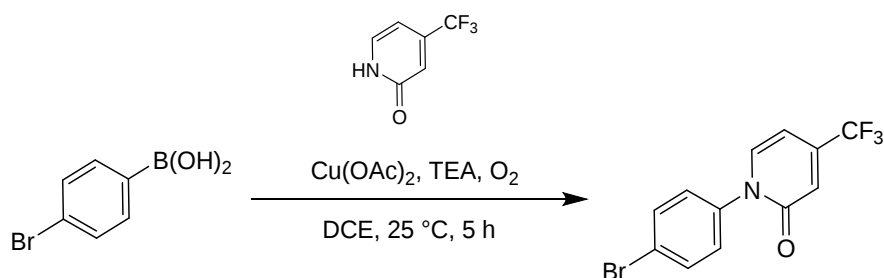
3-(2-cloro-4'-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 2-(4-bromofenil)-1-pirrolidin-1-il-etanona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 7H), 4,34 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,52 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,86 – 2,72 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,42 – 2,25 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,83 – 1,73 (m, 2H).

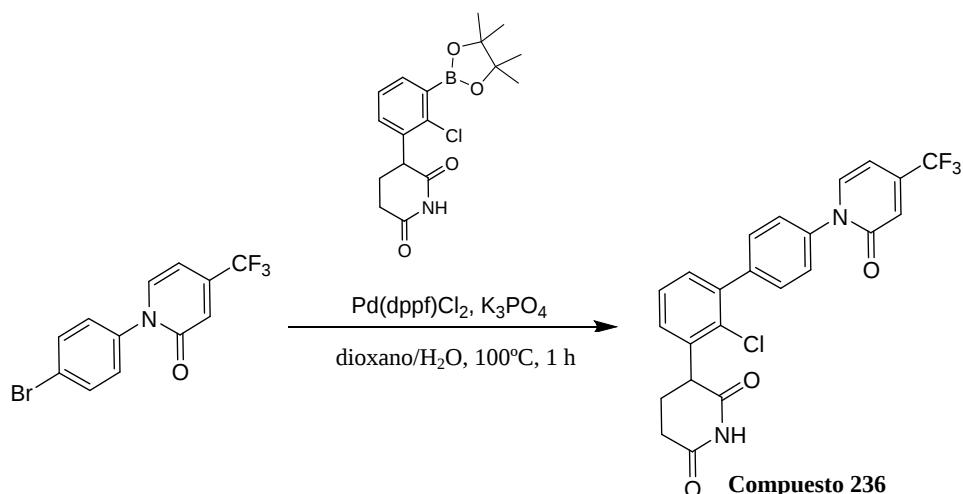
¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 7,42 – 7,27 (m, 7H), 4,38 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,57 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,90 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,63 (m, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 1,98 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,93 – 1,85 (m, 2H); MS (ESI) m/z 411,1, 413,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 93. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-

25 [1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 236)



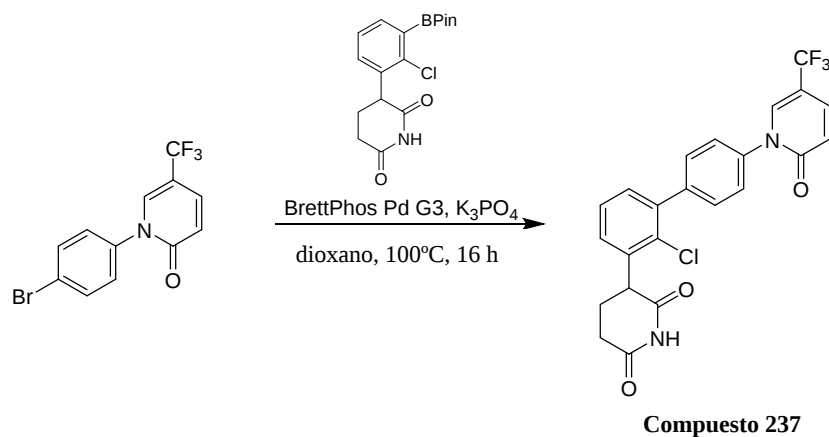
A una solución de ácido (4-bromofenil) borónico (0,300 g, 1,49 mmol, 1,00 eq) en 1,2-dicloroetano (8 mL) se agregaron 4-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (0,268 g, 1,64 mmol, 1,10 eq), acetato de cobre (0,271 g, 1,49 mmol, 1,00 eq) y trietilamina (0,453 g, 4,48 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 5 h bajo atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) a fin de obtener 1-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona (0,300 g, 0,783 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-(2-cloro-4'-(2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)piridin-2(1*H*)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 4H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,10 – 2,04 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 461,0, 463,0 [M+H]⁺.

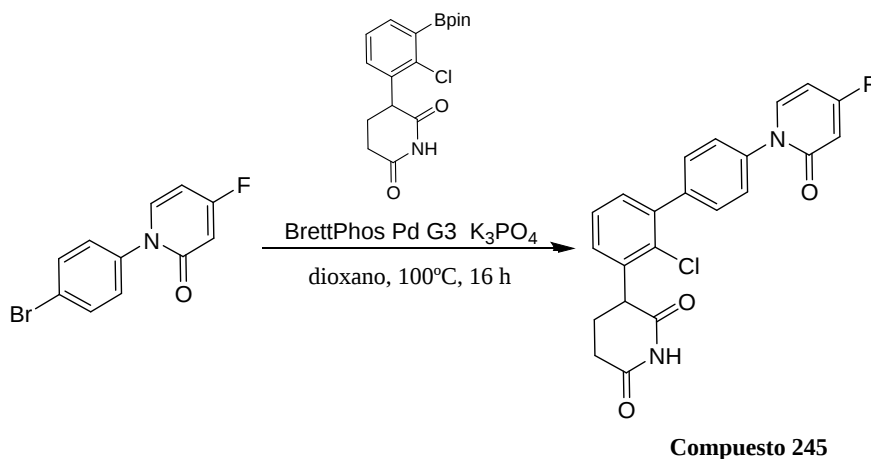
Ejemplo 94. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2*H*)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 237)



3-(2-cloro-4'-(2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 4H), 7,50 – 7,35 (m, 3H), 6,69 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 12,2, 4,8 Hz, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

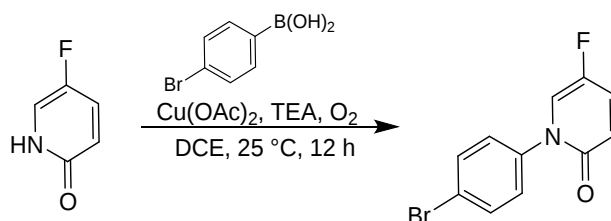
10 Ejemplo 95. Síntesis de 3-[2-cloro-3-[4-(4-fluoro-2-oxo-1-piridil)fenil]fenil]piperidina-2,6-diona (Compuesto 245)



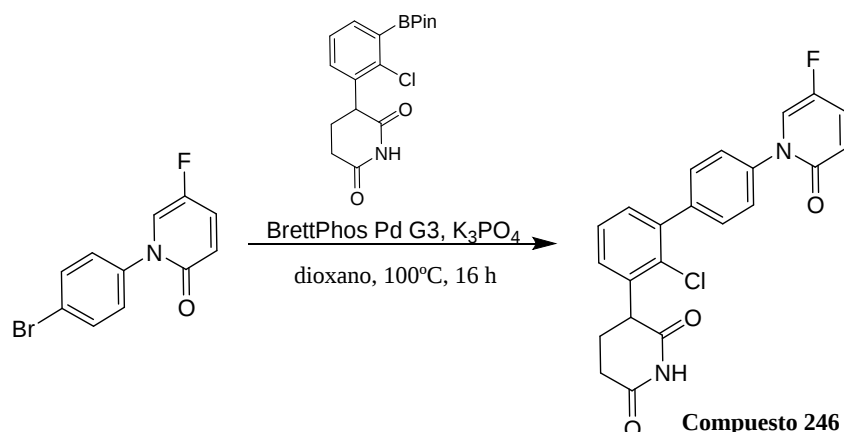
3-[2-cloro-3-[4-(4-fluoro-2-oxo-1-piridil)fenil]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)-4-fluoropiridin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,95 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,47 (m, 4H), 7,47 – 7,35 (m, 3H), 6,52 – 6,40 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 2,88 – 2,72 (m, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 2,14 – 2,01 (m, 1H); MS (ESI) m/z 411,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 96. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 246)



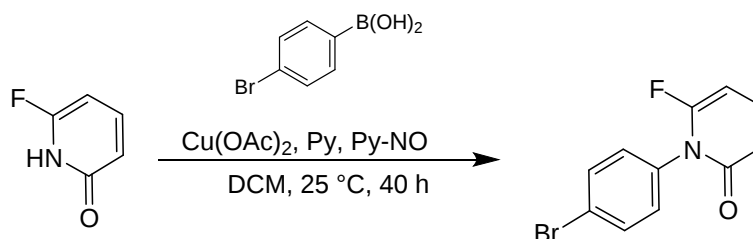
1-(4-bromofenil)-5-fluoropiridin-2(1H)-ona se preparó a partir de 5-fluoro-1H-piridin-2-ona y ácido (4-bromofenil) borónico en forma análoga al Ejemplo 93.



3-(2-cloro-4'-(5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)-5-fluoro-piridin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

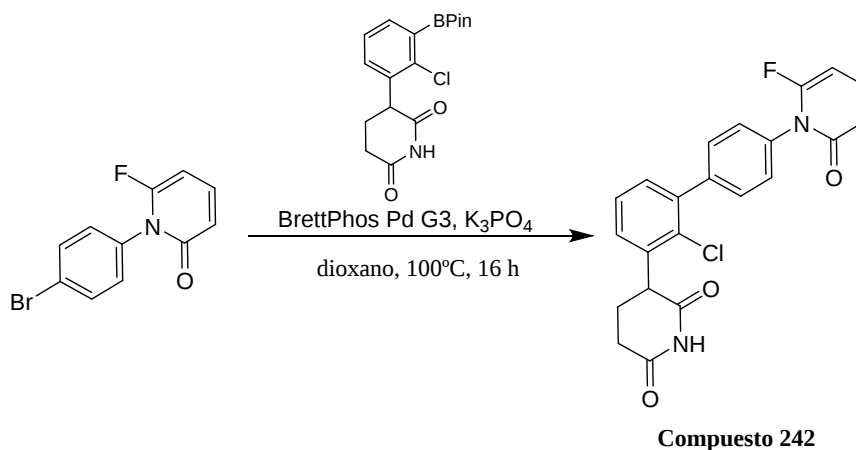
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 4,4, 3,6 Hz, 1H), 7,72–7,66 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 4H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 6,55 (dd, J = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,84–2,72 (m, 1H), 2,62 – 2,54 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 12,4, 4,0 Hz, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) m/z 411,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 97. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 242)



Una mezcla de 6-fluoropiridin-2(1H)-ona (5,00 g, 44,2 mmol, 1,00 eq), ácido (4-bromofenil) borónico (17,8 g, 88,4 mmol, 2,00 eq), acetato de cobre(II) (803 mg, 4,42 mmol, 0,100 eq), piridina (6,99 g, 88,4 mmol, 7,14 mL, 2,00 eq) y 4A MS (2,00 g, 44,2 mmol) y 1-oxidopiridin-

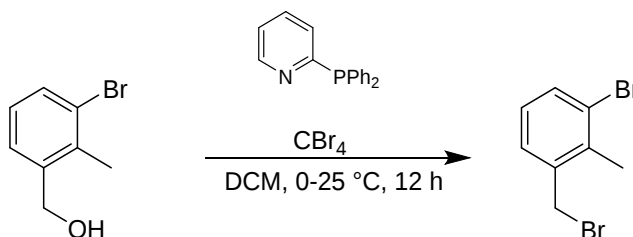
1-*io* (4,63 g, 48,6 mmol, 1,10 eq) en diclorometano (100 mL) se desgasificó, y luego la mezcla se agitó a 25°C durante 40 h bajo atmósfera de aire. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición 1N ácido clorhídrico (50 mL) a 25°C, y luego se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar diclorometano. Luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~55 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 50 mL/min) seguido de columna de fase inversa (condición; C18, caudal: 40 mL/min; gradiente: de 0~40 % acetonitrilo (0,1 % ácido fórmico) en agua sobre 40 min) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-6-fluoropiridin-2(1*H*)-ona (190 mg, 687 μmol, 2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-(2-cloro-4'-(6-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)-6-fluoropiridin-2(1*H*)-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (s, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 3H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,36 (m, 3H), 6,41 (dd, *J* = 9,2, 0,8 Hz, 1H), 6,29 – 6,17 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,43 – 2,25 (m, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 411,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 98. Síntesis de 3-[2-metil-3-[4-[(2-oxo-1-piridil)metil]fenil]fenil]piperidina-2,6-diona (Compuesto 243)



A una solución de (3-bromo-2-metil-fenil)metanol (10,0 g, 49,7 mmol, 1,00 eq) en

257

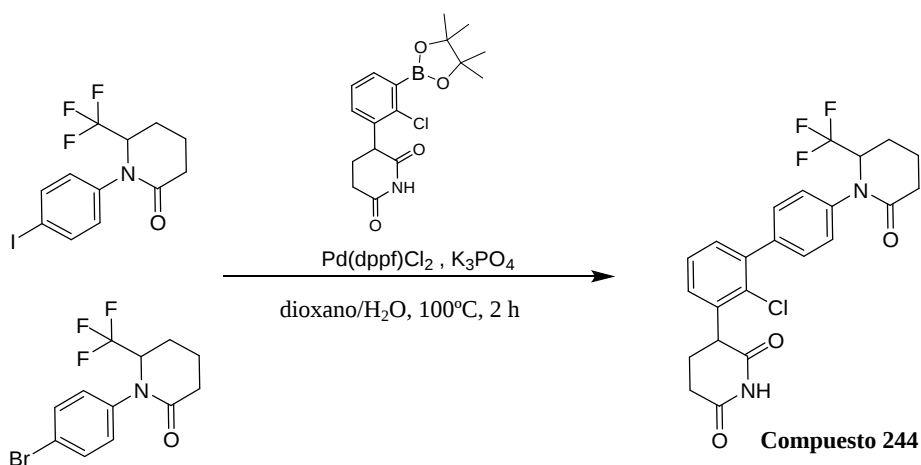
diclorometano (100 mL) se agregaron difenil(2-piridil)fosfano (19,6 g, 74,6 mmol, 1,50 eq) y tetrabromuro de carbono (24,7 g, 74,6 mmol, 1,50 eq) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de eliminar diclorometano, luego se filtró con gel de sílice y se lavó con éter de petróleo : acetato de etilo = 10 : 1 (200 mL), y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 120 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0–20 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 80 mL/min) a fin de obtener 1-bromo-3-(bromometil)-2-metil-benceno (4,80 g, 16,7 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

3-(3-bromo-2-metil-fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-bromo-3-(bromometil)-2-metil-benceno de acuerdo con el Esquema general 2.

3-[2-metil-3-[4-[(2-oxo-1-piridil)metil]fenil]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-metil-fenil)piperidina-2,6-diona y 1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]piridin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 387,3 $[M+H]^+$.

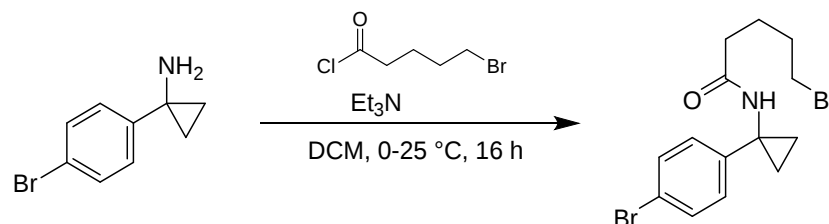
Ejemplo 99. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-6-(trifluorometil)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 244)



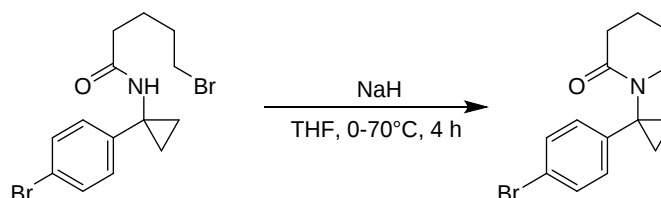
3-(2-cloro-4'-(2-oxo-6-(trifluorometil)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y una mezcla de 1-(4-bromofenil)-6-(trifluorometil)piperidin-2-ona y 1-(4-yodofenil)-6-(trifluorometil)piperidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 7H), 4,95 – 4,88 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 3H), 2,37 – 2,25 (m, 2H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 2H); MS (ESI) m/z 465,1 $[M+H]^+$.

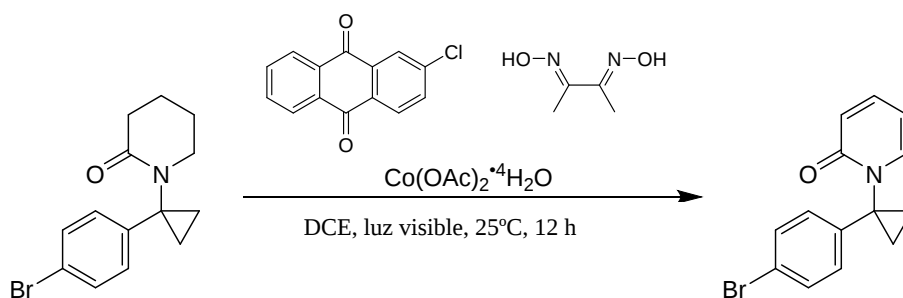
Ejemplo 100. Síntesis de 3-[2-cloro-3-[4-[1-(2-oxo-1-piridil)ciclopropil]fenil]fenil]piperidina-2,6-diona (Compuesto 241) y 3-[2-cloro-3-[4-[1-(2-oxo-1-piperidil)ciclopropil]fenil]fenil]piperidina-2,6-diona (Compuesto 337)



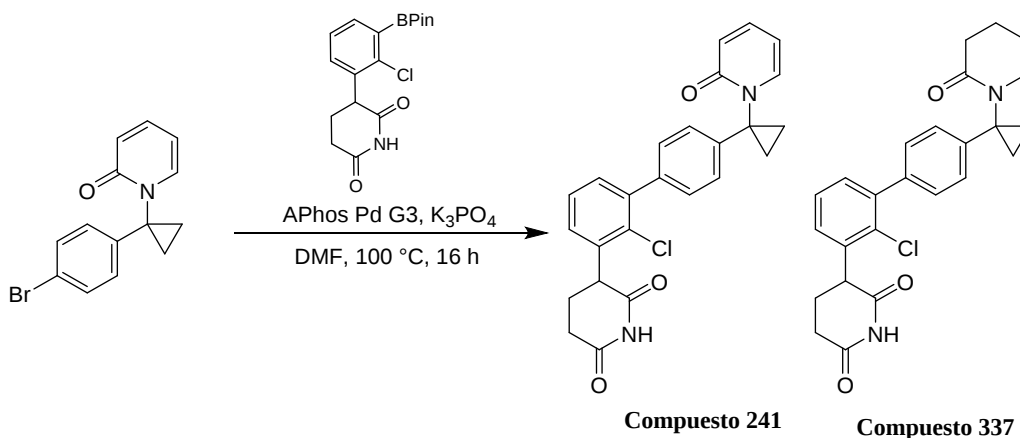
5 A una solución de 1-(4-bromofenil)ciclopropanamina (2,00 g, 9,43 mmol, 1,00 eq) y trietilamina (1,91 g, 18,9 mmol, 2,63 mL, 2,00 eq) en diclorometano (20 mL) se agregó por goteo cloruro de 5-bromopentanoílo (2,26 g, 11,3 mmol, 1,51 mL, 1,20 eq) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de agua (5 mL) a 25°C, y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2 × 20 mL). Las
10 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr 5-bromo-N-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)pentanamida (1,35 g, 3,56
15 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.



A una solución de hidruro de sodio (141 mg, 3,52 mmol, 60 % de pureza, 1,10 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C se agregó 5-bromo-N-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)pentanamida (1,20 g, 3,20 mmol, 1,00 eq) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 4 h. La
20 mezcla de reacción se apagó mediante la adición agua (30 mL) a 0°C, y luego se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash,
25 eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr 1-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)piperidin-2-ona (650 mg, 1,97 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.



Una mezcla de 1-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)piperidin-2-ona (200 mg, 680 μmol , 1,00 eq), butano-2,3-diona oxima (39,5 mg, 340 μmol , 50,6 μL , 0,500 eq), 2-cloroantraceno-9,10-diona (41,2 mg, 170 μmol , 0,250 eq) y diacetoxi cobalto (24,1 mg, 136 μmol , 0,200 eq) en dicloroetano (10 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 25°C durante 24 h bajo luz visible (395 nm, 10 W). La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de *Celite* y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 45 mL/min) a fin de lograr 1-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)piridin-2(1*H*)-ona (140 mg, 347 μmol , 51 % de rendimiento, 72 % de pureza) en forma de un aceite de color marrón.



Una mezcla de 1-(1-(4-bromofenil)ciclopropil)piridin-2-ona (210 mg, 282 μmol , 39 % de pureza, 1,00 eq), 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona (138 mg, 339 μmol , 86 % de pureza, 1,20 eq), metanosulfonato[[4-(*N,N*-dimetilamino)fenil]di-*ter*-butilfosfino](2'-amino-1, 1'-bifenilo -2-il) paladio(II) (17,9 mg, 28,2 μmol , 0,100 eq), fosfato de potasio (180 mg, 847 μmol , 3,00 eq) en dimetil formamida (2 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % Etil acetato/Éter de petróleo gradiente @ 45 mL/min), seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna

C18 150 × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 35 %–65 %, 7 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-[2-cloro-3-[4-[1-(2-oxo-1-piridil)ciclopropil]fenil]fenil]piperidina-2,6-diona (64,2 mg, 147 μmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco y 3-[2-cloro-3-[4-[1-(2-oxo-1-piperidil)ciclopropil]fenil]fenil]piperidina-2,6-diona (105 mg, 229 μmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco respectivamente.

Compuesto 241:

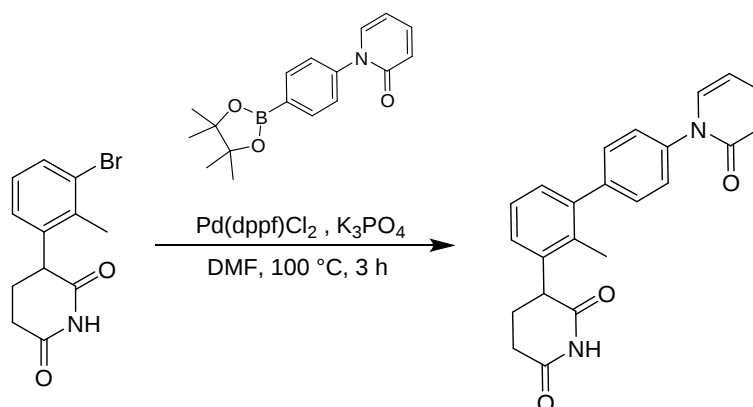
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,46 (ddd, *J* = 9,2, 6,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,41 – 7,31 (m, 4 H), 7,27 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,41 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,29 (td, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1 H), 4,34 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1 H), 2,84 – 2,74 (m, 1 H), 2,61 – 2,53 (m, 1 H), 2,38 – 2,28 (m, 1 H), 2,08 – 2,00 (m, 1 H), 1,66 – 1,56 (m, 2 H), 1,56 – 1,48 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 433,2 [M+H]⁺.

Compuesto 337:

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (s, 1 H), 7,25 – 7,41 (m, 5 H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,34 (dd, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1 H), 3,45 – 3,37 (m, 2 H), 2,83 – 2,73 (m, 1 H), 2,60 – 2,53 (m, 1 H), 2,37 – 2,25 (m, 3 H), 2,10 – 1,98 (m, 1 H), 1,86 – 1,67 (m, 4 H), 1,39 – 1,23 (m, 4 H).

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,38 – 7,30 (m, 4 H), 7,29 – 7,25 (m, 1 H), 7,24 – 7,17 (m, 2 H), 4,38 (dd, *J* = 11,6, 5,2 Hz, 1 H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 2,87 – 2,75 (m, 1 H), 2,74 – 2,64 (m, 1 H), 2,51 – 2,43 (m, 2 H), 2,43 – 2,33 (m, 1 H), 2,25 – 2,14 (m, 1 H), 1,96 – 1,79 (m, 4 H), 1,47 – 1,31 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 437,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 101. Síntesis de 3-[2-metil-3-[4-(2-oxo-1-piridil)fenil]fenil]piperidina-2,6-diona (Compuesto 240)



Compuesto 240

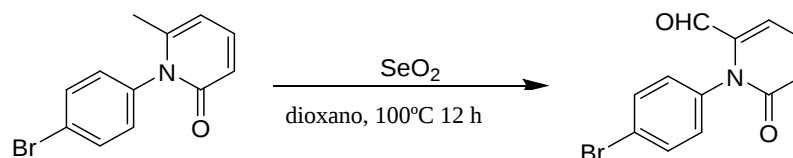
3-[2-metil-3-[4-(2-oxo-1-piridil)fenil]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-metil-fenil)piperidina-2,6-diona y 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piridin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,87 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,56 – 7,42

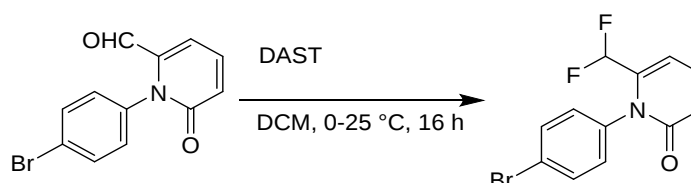
(m, 5 H), 7,29 – 7,23 (m, 1 H), 7,17 (dd, $J = 11,2, 7,6$ Hz, 2 H), 6,51 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,34 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,18 (dd, $J = 12,0, 4,8$ Hz, 1 H), 2,86 – 2,70 (m, 1 H), 2,56 (s, 1 H), 2,26 (s, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,11 – 1,90 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 373,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 102. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-

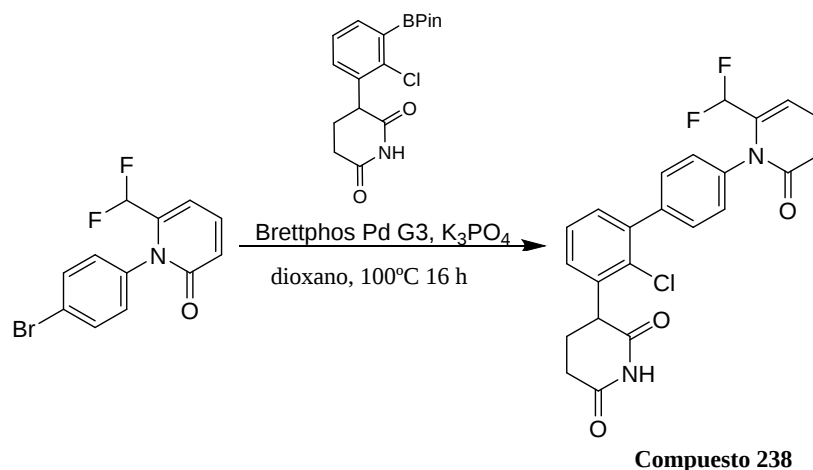
5 [1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 238)



Una mezcla de 1-(4-bromofenil)-6-metil-piridin-2-ona (350 mg, 1,19 mmol, 1,00 eq), dióxido de selenio (265 mg, 2,39 mmol, 259 μL , 2,00 eq) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 100°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C , y luego se filtró a través de un tapón de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 45 mL/min) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2-carbaldehído (253 mg, 819 μmol , 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



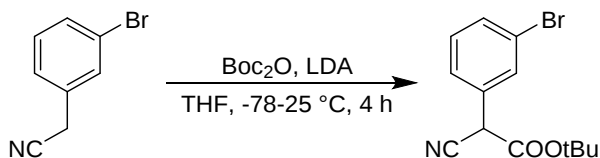
A una solución de 1-(4-bromofenil)-6-oxo-piridina-2-carbaldehído (200 mg, 647 μmol , 1,00 eq) en diclorometano (5 mL) se agregó trifluoruro de dietilamino azufre (417 mg, 2,59 mmol, 342 μL , 4,00 eq) a 0°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la lenta adición de solución de bicarbonato de sodio saturado (5 mL) a 0°C , y luego se diluyó con diclorometano (5 mL) y se extrajo con diclorometano (2×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~40 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-6-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona (190 mg, 627 μmol , 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



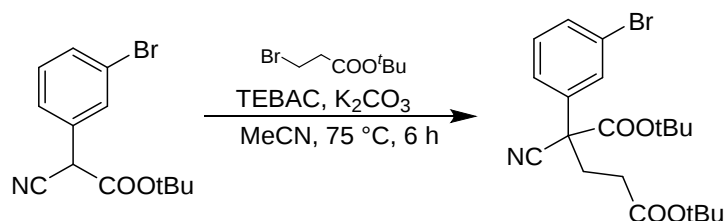
3-(2-cloro-4'-(6-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)-6-(difluorometil)piridin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1 H), 7,65 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,47 – 7,37 (m, 5 H), 6,76 – 6,69 (m, 2 H), 6,55 (t, J = 52,8 Hz, 1 H), 4,38 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1 H), 2,87 – 2,75 (m, 1 H), 2,59 – 2,53 (m, 1 H), 2,40 – 2,28 (m, 1 H), 2,13 – 1,99 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 443,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

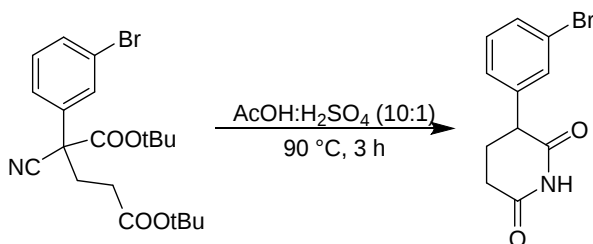
Ejemplo 103. Síntesis de 3-(4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 239)



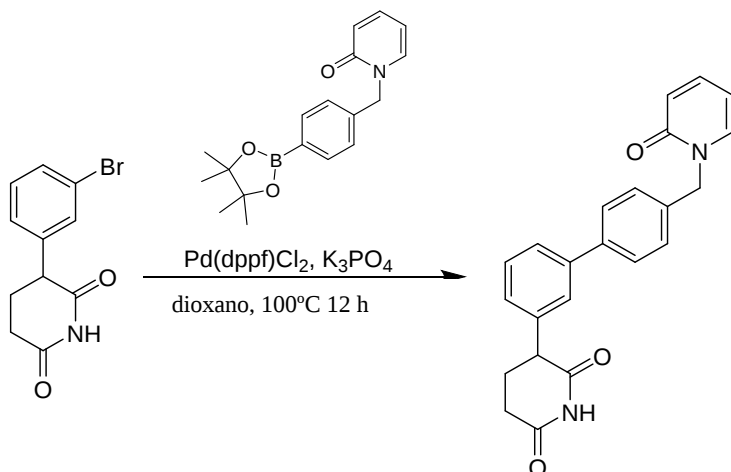
A una solución de 2-(3-bromofenil)acetonitrilo (5,00 g, 25,5 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (80 mL) se agregó diisopropilamida de litio (2,00 M, 32,0 mL, 2,50 eq) a -78°C , luego la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y 25°C durante 0,5 h. Se agregó di-*ter*-butildicarbonato (6,12 g, 28,0 mmol, 6,45 mL, 1,10 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) a la mezcla de reacción a -78°C , luego la mezcla se agitó a -78°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se apagó con cloruro de amonio saturado (100 mL), luego se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 120 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~4 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 150 mL/min) a fin de obtener *ter*-butilo 2-(3-bromofenil)-2-ciano acetato (7,08 g, 23,7 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.



A una solución de *ter*-butilo 2-(3-bromofenil)-2-cianoacetato (5,00 g, 16,9 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (100 mL) se agregaron *ter*-butilo 3-bromopropanoato (4,24 g, 20,3 mmol, 3,38 mL, 1,20 eq), *N*-bencil-*N,N,N*-trietilcloruro de amonio (385 mg, 1,69 mmol, 0,100 eq) y carbonato de potasio (4,67 g, 33,8 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 75°C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 – 5 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de obtener di-*ter*-butilo 2-(3-bromofenil)-2-cianopentanodioato (6,30 g, 14,1 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



A una solución de di-*ter*-butilo 2-(3-bromofenil)-2-cianopentanodioato (3,00 g, 7,07 mmol, 1,00 eq) en ácido acético (50 mL) se agregó ácido sulfúrico (5,52 g, 56,3 mmol, 3,00 mL, 7,96 eq). La mezcla se agitó a 90°C durante 3 h y se enfrió hasta temperatura ambiente; la mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 mL), y la torta filtro se lavó con agua (3 × 50 mL) y Éter de petróleo/Acetato de etilo (10:1; 3 × 50 mL). La torta filtro se secó bajo presión reducida a fin de lograr 3-(3-bromofenil)piperidina-2,6-diona (770 mg, 2,81 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

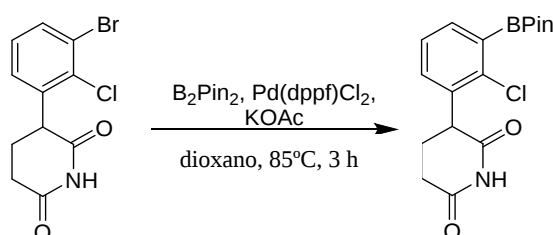


Compuesto 239

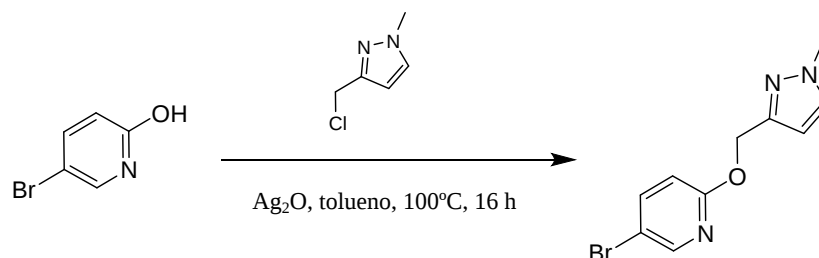
3-(4'-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromofenil)piperidina-2,6-diona y 1-metil-3-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)-1H-pirazol de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,85 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 17,2, 7,8 Hz, 4H), 7,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,25 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,92 (dd, *J* = 11,6, 4,8 Hz, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,56 – 2,52 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 373,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 104. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 251)



3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-piperidina-2,6-diona (Intermediario A) se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-cloro-fenil)piperidina-2,6-diona como se describe anteriormente.



A una solución de 5-bromopiridin-2-ol (500 mg, 2,87 mmol, 1,00 eq) y óxido de plata (999 mg, 4,31 mmol, 1,50 eq) en tolueno (15 mL) se agregó 3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (380 mg, 2,91 mmol, 1,01 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de *Celite*, la torta filtro se lavó con acetato de etilo (10 mL), y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~80 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 30 mL/min) a fin de lograr 5-bromo-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piridina (330 mg, 1,23 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

3-(2-cloro-3-(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piridina de

acuerdo con el Esquema general 1.

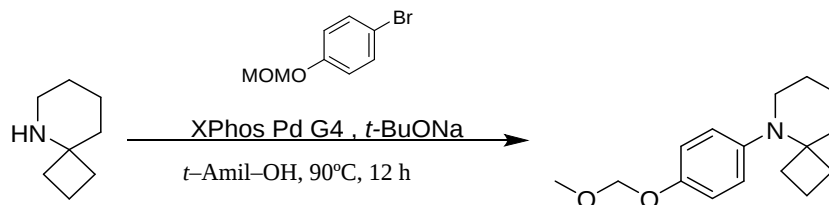
MS (ESI) m/z 411,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-morfolino-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 338)

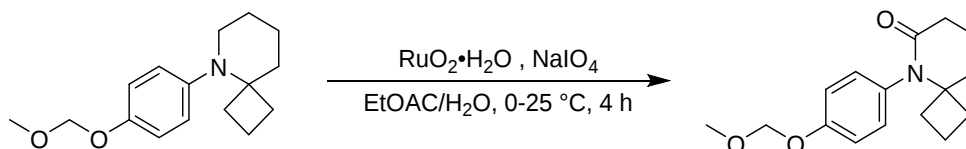
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-morfolino-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 4-(4-bromofenil)morfolina y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 385,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 106. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-oxo-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 339)

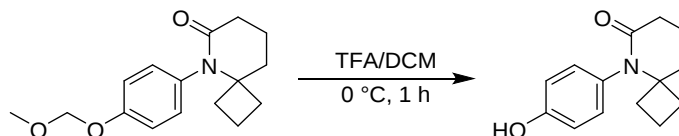


A una solución de 5-azaspiro[3.5]nonano (300 mg, 1,86 mmol, 1,00 eq, clorhidrato), 1-bromo-4-(metoximetoxi)benceno (604 mg, 2,78 mmol, 1,50 eq) y ter-butóxido de sodio (713 mg, 7,42 mmol, 4,00 eq) en 2-metilbutan-2-ol (4 mL) se agregó metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2,4,6-tri-*i*-propil-1,1-bifenil)(2-metilamino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (319 mg, 0,371 mmol, 0,200 eq), y la mezcla se agitó a 90°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g Sepa Flash® Silica Flash Column, eluyente de 0 %-50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 30 mL/min) a fin de obtener 5-(4-(metoximetoxi)fenil)-5-azaspiro[3.5]nonano (300 mg, 1,15 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,92 – 6,85 (m, 2H), 6,83 – 6,76 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,01– 2,99 (m, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 4H), 1,80 – 1,73 (m, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 3H), 1,38– 1,37 (m, 3H)

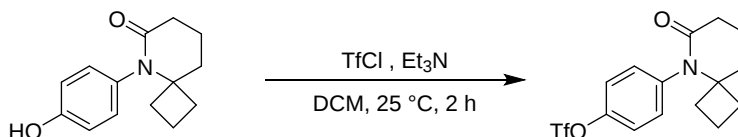


A una solución de periodato de sodio (613 mg, 2,87 mmol, 5,00 eq) en agua (3 mL) se agregó óxido de rutenio(IV), hidrato (26,0 mg, 172 μ mol, 0,300 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 5 min, y luego se agregó 5-(4-(metoximetoxi)fenil)-5-azaspiro[3.5]nonano (150 mg, 573 μ mol, 1,00 eq) en acetato de etilo (3 mL) a 0°C; la mezcla se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción se apagó con sulfito disódico acuoso saturado (50 mL) y luego se vertió en agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 60 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 38 %–68 % B sobre 9 min) a fin de lograr 5-(4-(metoximetoxi)fenil)-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (20,0 mg, 0,0730 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,09 – 7,05 (m, 2H), 6,99 – 6,95 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,36 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,15 – 2,05 (m, 4H), 1,89 – 1,78 (m, 4H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,40 – 1,30 (m, 1H).

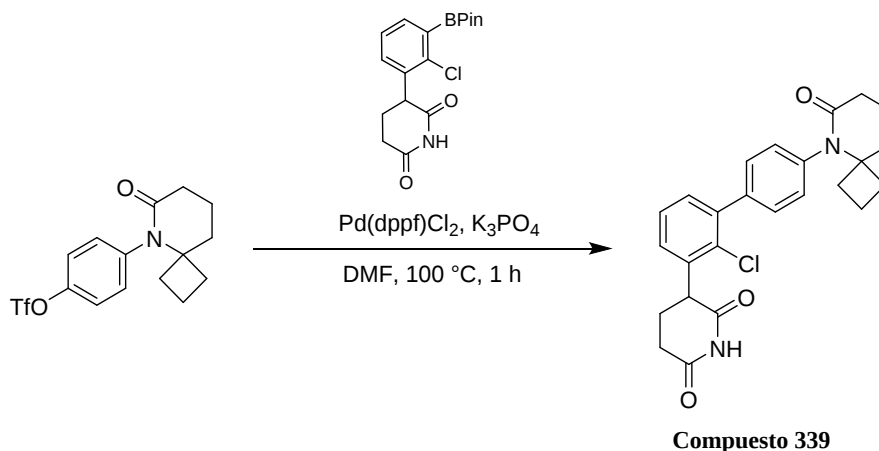


A una solución de 5-(4-(metoximetoxi)fenil)-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (20,0 mg, 0,0730 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (1 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a fin de lograr 5-(4-hidroxifenil)-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (20,0 mg, bruto) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z 232,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$



A una solución de 5-(4-hidroxifenil)-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (30,0 mg, 0,130 mmol, 1,00 eq) y trietilamina (52,5 mg, 0,519 mmol, 4,00 eq) en diclorometano (1 mL) se agregó cloruro de trifluorometanosulfonilo (66,0 mg, 0,389 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 45 %–75 % B durante 10 min) a fin de obtener 4-(6-oxo-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)fenilo trifluorometanosulfonato (30,0 mg, 0,0820 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

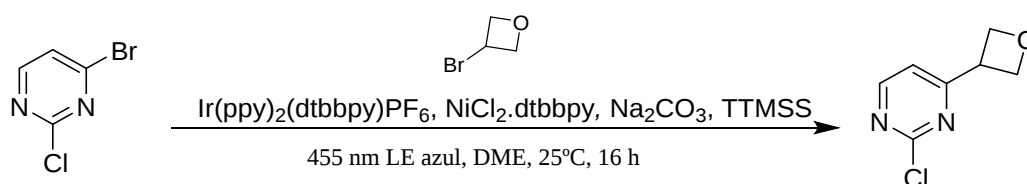
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,11 – 2,06 (m, 2H), 2,04 – 1,97 (m, 2H), 1,94 – 1,86 (m, 2H), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,68 – 1,68 (m, 1H), 1,62 – 1,51 (m, 1H), 1,40 – 1,26 (m, 1H).



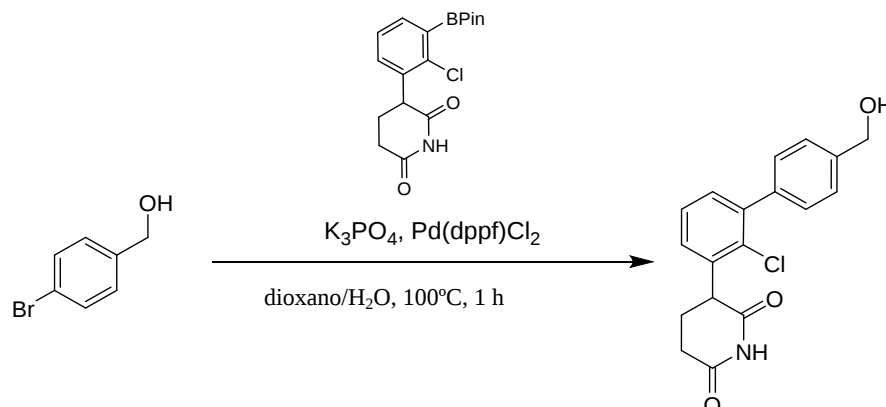
5 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. A una solución de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (35,0 mg, 0,100 mmol, 1,21 eq), 4-(6-oxo-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)fenilo trifluorometanosulfonato (30,0 mg, 0,0826 mmol, 1,00 eq) y fosfato de potasio (53,0 mg, 0,250 mmol, 3,00 eq) en dimetilformamida (1 mL) se agregó [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (6,00 mg, 8,26 μmol , 0,100 eq), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a fin de obtener un filtrado. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 40 %–60 % B durante 10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(6-oxo-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (31,51 mg, 72,0 μmol , 52 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,36 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,80 (ddd, J = 5,2, 12,4, 17,6 Hz, 1H), 2,54 – 2,51 (m, 1H), 2,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,37 – 2,30 (m, 1H), 2,19 – 2,02 (m, 5H), 1,96 – 1,77 (m, 4H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,42 – 1,28 (m, 1H). MS (ESI) m/z 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 107. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((4-(oxetan-3-il)pirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 340)

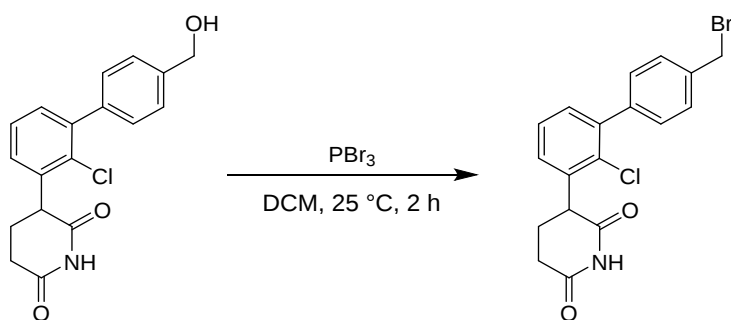


A una solución de 4-bromo-2-cloropirimidina (250 mg, 1,29 mmol, 1,00 eq) y 3-bromooxetano (230 mg, 1,68 mmol, 1,30 eq) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) se agregaron [4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridina-*N,N'*]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-*N*]fenil-C]iridio(III) hexafluoro-fosfato (14,5 mg, 0,0129 mmol, 0,0100 eq),
 5 bis(trimetilsilil)silil-trimetil-silano (321 mg, 1,29 mmol, 1,00 eq), carbonato de sodio (274 mg, 2,58 mmol, 2,00 eq) y [4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridina]níquel(II) dicloruro (2,57 mg, 0,00646 mmol, 0,00500 eq). La reacción se agitó y se irradió con una lámpara de LED azul de 10 W (455 nm), con un ventilador refrigerante para mantener la temperatura de la reacción a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio
 10 de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) y HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 5 %-35 % B durante 10 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de obtener 2-cloro-4-(oxetan-3-il)pirimidina (50,0 mg, 0,293 mmol,
 15 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



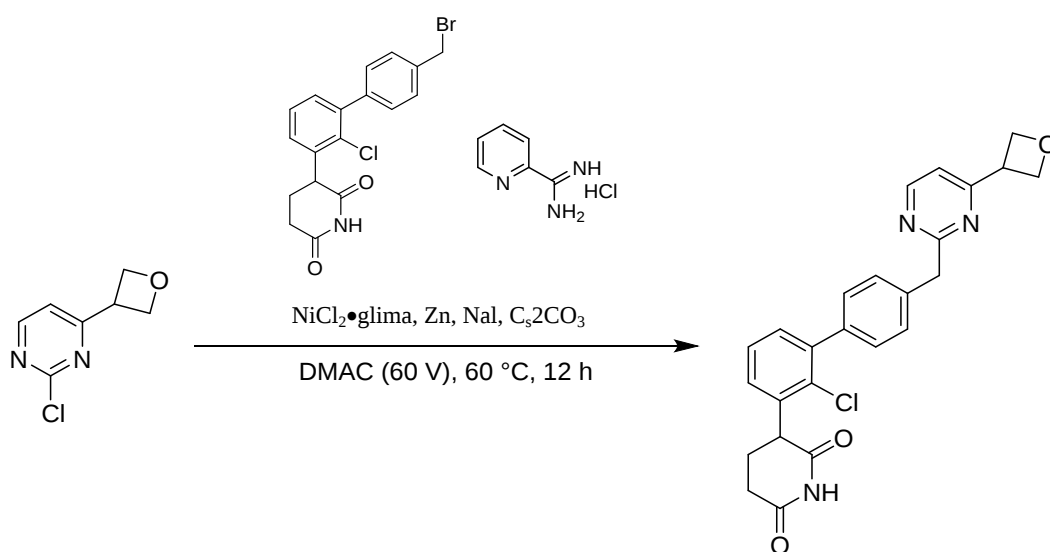
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. A una solución de 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona (0,880 g, 2,52 mmol,
 20 1,18 eq) en dioxano (16 mL) y agua (1,6 mL) se agregaron (4-bromofenil)metanol (400 mg, 2,14 mmol, 1,00 eq) y fosfato de potasio (1,36 g, 6,41 mmol, 3,00 eq), seguido de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,160 g, 0,218 mmol, 0,100 eq) a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 100°C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró bajo presión
 25 reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 30-60 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 60 mL/min) a fin de obtener 3-(2-cloro-4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-

3-il)piperidina-2,6-diona (0,150 g, 0,455 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (intermediario B)

5 se preparó como se describe anteriormente.



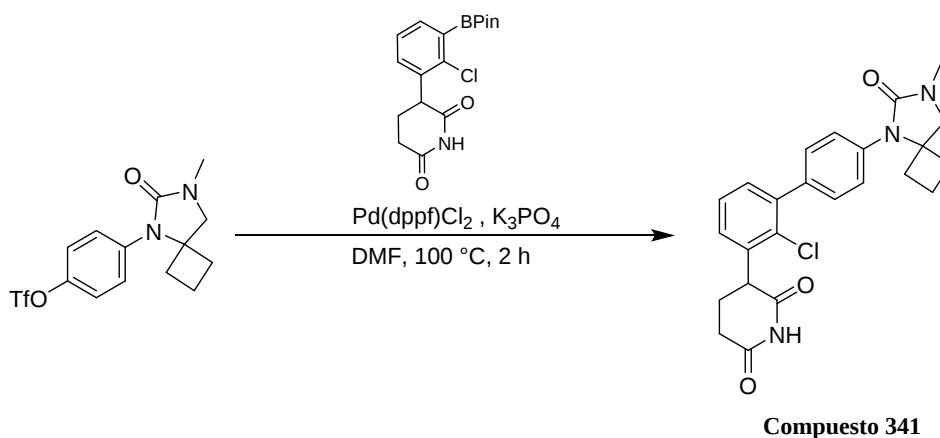
Compuesto 340

A una solución de 2-cloro-4-(oxetan-3-il)pirimidina (30,0 mg, 0,176 mmol, 1,00 eq), 3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (104 mg, 0,264 mmol, 1,50 eq) y picolinimidamida, clorhidrato (7,00 mg, 0,0439 mmol, 0,250 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (2 mL) se agregaron polvo de zinc (29,0 mg, 0,439 mmol, 2,50 eq), carbonato de cesio (115 mg, 0,352 mmol, 2,00 eq), dicloruro 1,2-dimetoxietano de níquel(II) (10,05 mg, 0,0457 mmol, 0,26 eq) y yoduro de sodio (10,0 mg, 0,0669 mmol, 0,380 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró; la torta se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso, 1 M, para apagar el polvo de zinc, y el filtrado se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) y HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm $\times$ 25

mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 30 %–60 % B durante 10 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-((4-(oxetan-3-il)pirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (8,28 mg, 18,30 μmol, 10 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color gris.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,91 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 8H), 4,90 (dd, *J* = 5,6, 8,8 Hz, 2H), 4,78 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,43 – 4,37 (m, 1H), 4,37 – 4,33 (m, 1H), 4,32 – 4,27 (m, 2H), 2,80 – 2,76 (m, 1H), 2,58 – 2,54 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 448,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 108. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(7-metil-6-oxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 341)

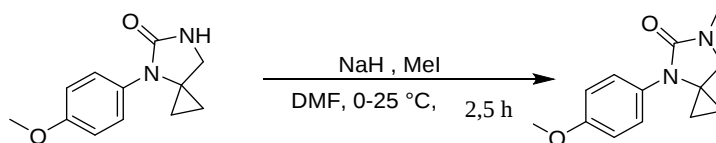


3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. Una mezcla de 4-(7-metil-6-oxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)fenilo trifluorometanosulfonato (137 mg, 274 μmol, 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (100 mg, 274 μmol, 1,00 eq), fosfato de potasio (174 mg, 823 μmol, 3,00 eq), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (20,0 mg, 27,4 μmol, 0,100 eq) en *N,N*-dimetilformamida (3,00 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a fin de obtener un filtrado. El filtrado se purificó por medio de la columna de fase inversa (condición de 0,1 % ácido fórmico) y HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μm; fase móvil: [agua(condición ácido fórmico)– acetonitrilo]; gradiente: 37 %–67 % B durante 10 min) a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(7-metil-6-oxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (18,84 mg, 42,1 μmol, 15 % de rendimiento, 98 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 7,26 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,37 (br dd, *J* = 4,4, 12,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,57 (br d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,35 (br dd, *J* = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 2,25 – 2,18

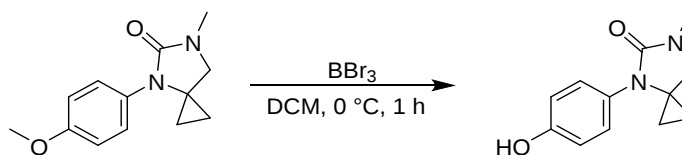
(m, 2H), 2,08 (br t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,06 – 2,00 (m, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 1H); MS (ESI) m/z 438,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-metil-5-oxo-4,6-diazaspiro[2.4]heptan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 342)



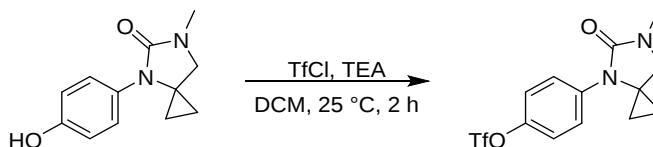
A una solución de 4-(4-metoxifenil)-4,6-diazaspiro[2.4]heptan-5-ona (0,100 g, 458 μmol , 1,00 eq) en tetrahidrofurano (2,00 mL) se agregó hidruro de sodio (36,7 mg, 916 μmol , 60 % de pureza, 2,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Luego se agregó yodometano (78,1 mg, 550 μmol , 34,2 μL , 1,20 eq) a 0°C, y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de cloruro de amonio 5 mL a 0°C, y luego se diluyó con agua, 5 mL, y se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2×15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener 4-(4-metoxifenil)-6-metil-4,6-diazaspiro[2.4]heptan-5-ona (130 mg, bruto) en forma de un aceite de color marrón.

MS (ESI) m/z 232,9 $[M+H]^+$



A una solución de 4-(4-metoxifenil)-6-metil-4,6-diazaspiro[2.4]heptan-5-ona (130 mg, 560 μmol , 1,00 eq) en diclorometano (1,00 mL) se agregó tribromuro de boro (2,00 M, 1,40 mL, 5,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hr. La reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3×15 mL). La fase orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener 4-(4-hidroxifenil)-6-metil-4,6-diazaspiro[2.4]heptan-5-ona (0,100 g, 458 μmol , 82 % de rendimiento) como sólido de color marrón.

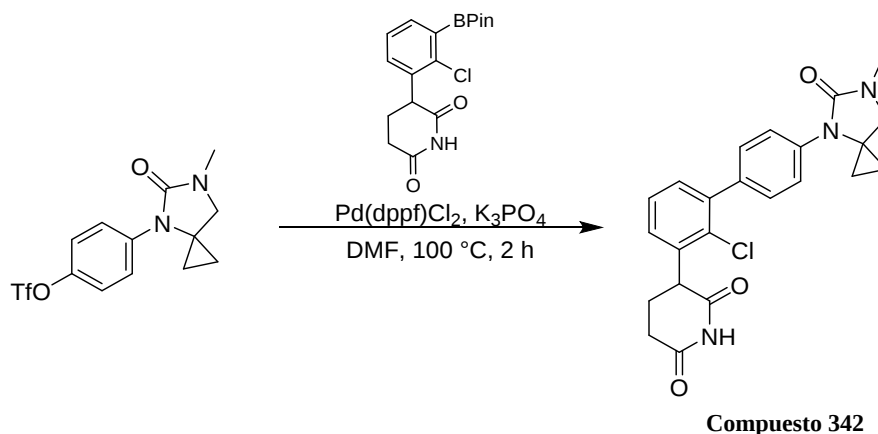
MS (ESI) m/z 219,0 $[M+H]^+$



A una solución de 4-(4-hidroxifenil)-6-metil-4,6-diazaspiro[2.4]heptan-5-ona (100 mg, 458 μmol , 1,00 eq) en diclorometano (2,00 mL) se agregaron trietilamina (140 mg, 1,37 mmol, 192 μL , 3,00 eq) y cloruro de trifluorometanosulfonylo (116 mg, 688 μmol , 72,7 μL , 1,50 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 hr. La mezcla se concentró a fin de obtener el

residuo. El producto bruto se purificó por medio de la columna de fase inversa (condición de 0,1 % ácido fórmico) a fin de obtener 4-(6-metil-5-oxo-4,6-diazaspiro[2.4]heptan-4-il)fenilo trifluorometanosulfonato (70,0 mg, 198 μ mol, 43 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 0,71 (s, 2H), 0,63 – 0,57 (m, 2H); MS (ESI) m/z 351,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$



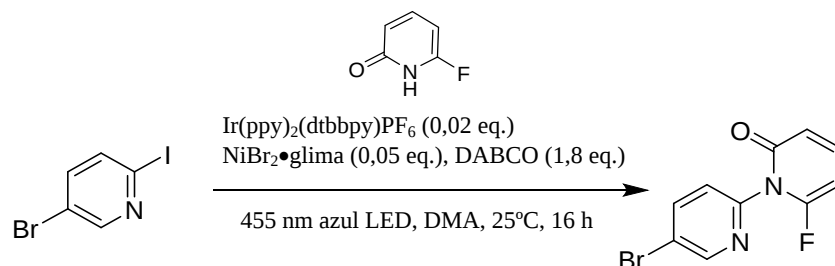
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. A una solución de 4-(6-metil-5-oxo-4,6-diazaspiro[2.4]heptan-4-il)fenilo trifluorometanosulfonato (50,0 mg, 143 μ mol, 1,00 eq) y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (74,9 mg, 214 μ mol, 1,50 eq) en *N,N*-dimetilformamida (1,00 mL) se agregaron fosfato de potasio (90,9 mg, 428 μ mol, 3,00 eq) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (10,5 mg, 14,3 μ mol, 0,100 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 hr. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo 30 mL (10 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 20 mL (2 $\times$ 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm * 10 μ m; fase móvil: [agua(FA)-MeOH]; gradiente: 35 %-55 % B durante 10 min) a fin de obtener 3-(2-cloro-4'-(6-metil-5-oxo-4,6-diazaspiro[2.4]heptan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (20,6 mg, 48,0 μ mol, 34 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido blanquecino.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 5H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,36 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,81 (s, 4H), 2,57 (br d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,37 – 2,30 (m, 1H), 2,09 – 2,03 (m, 1H), 0,77 – 0,68 (m, 2H), 0,68 – 0,59 (m, 2H).

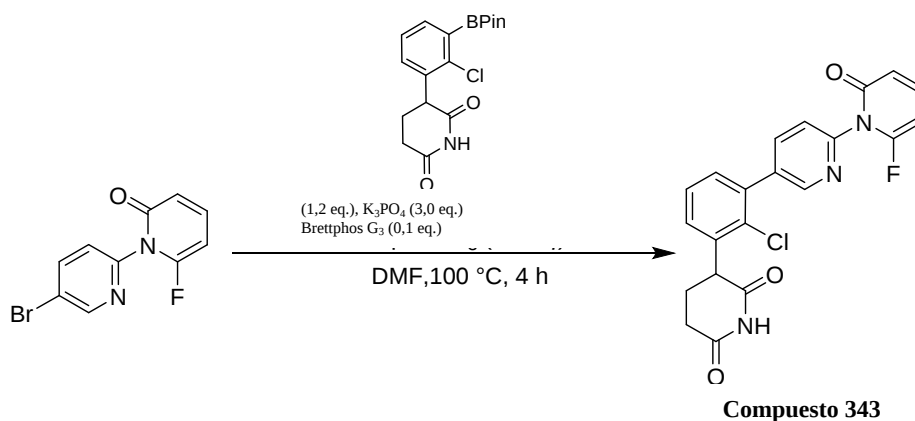
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,00 (br s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 3H), 4,35 (dd, J = 6,0, 10,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,86 – 2,68

(m, 2H), 2,34 (br dd, $J = 5,2, 9,2$ Hz, 2H), 0,93 – 0,78 (m, 2H), 0,71 – 0,57 (m, 2H); MS (ESI) m/z 424,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 343)



Una mezcla de 5-bromo-2-yodopiridina (2,00 g, 7,04 mmol, 1,00 eq), 6-fluoropiridin-2(1H)-ona (1,59 g, 14,1 mmol, 2,00 eq), (4,4'-di-ter-butil-2,2'-dipiridil)-bis-(2-fenilpiridina(1H))-iridio(III) hexafluorofosfato (129 mg, 141 μ mol, 0,0200 eq), bromuro de níquel(II) dimetoxietano (109 mg, 352 μ mol, 0,0500 eq) y 1,4-díaza-biciclo[2.2.2]octano (1,42 g, 12,7 mmol, 1,39 mL, 1,80 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (120 mL) se desgasificó y se purgó con argón 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25°C durante 16 hr y se irradió con un LED azul de 455 nm. La mezcla se filtró a fin de obtener el filtrado. El producto bruto se purificó por medio de la columna de fase inversa (condición de 0,1 % ácido fórmico) a fin de lograr 5'-bromo-6-fluoro-2H-[1,2'-bipiridin]-2-ona (180 mg, 669 μ mol, 10 % de rendimiento, 99 % de pureza) como sólido de color marrón.



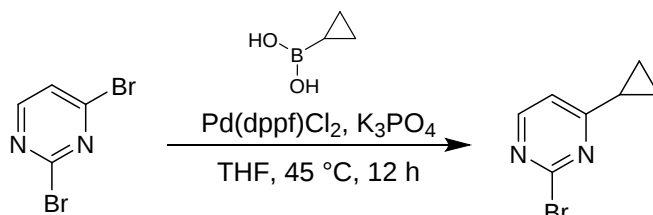
3-(2-cloro-3-(6-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5'-bromo-6-fluoro-2H-[1,2'-bipiridin]-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H),

6,00 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 6,4, 10,4$ Hz, 1H), 2,90 – 2,71 (m, 2H), 2,45 – 2,28 (m, 2H).

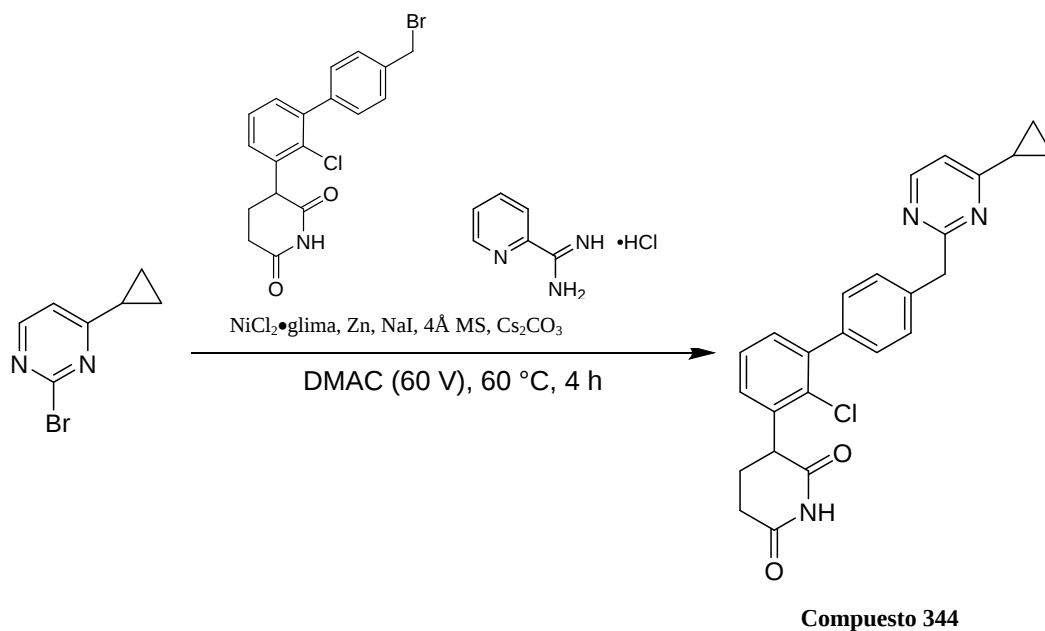
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 10,96$ (br s, 1H), 8,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,79 – 7,61 (m, 2H), 7,55 – 7,43 (m, 3H), 6,44 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 5,2, 7,2$ Hz, 1H), 4,42 – 4,38 (m, 1H), 2,84 – 2,78 (m, 1H), 2,58 (br d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,12 – 2,06 (m, 1H); MS (ESI) m/z 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 111. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((4-ciclopropilpirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 344)



La reacción se realizó en dos lotes en un lote de escala de 0,500 g.

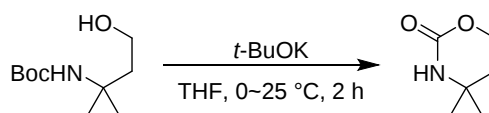
A una solución de 2,4-dibromopirimidina (0,500 g, 2,10 mmol, 1,00 eq) y ácido ciclopropilborónico (0,171 g, 1,99 mmol, 0,90 eq) en tetrahidrofurano (15 mL) se agregó fosfato de potasio (1,34 g, 6,31 mmol, 3,00 eq) seguido de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,172 g, 0,211 mmol, 0,100 eq) a 25°C . La reacción se agitó a 45°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL). Los solventes se lavaron con salmuera (3×20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (sílice, éter de petróleo: acetato de etilo=1:0 a 10:1) a fin de obtener 2-bromo-4-ciclopropilpirimidina (0,300 g, 1,51 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



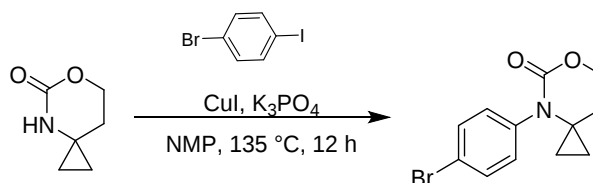
3-(2-cloro-4'-((4-ciclopropilpirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona y 2-bromo-4-ciclopropilpirimidina en forma análoga al Ejemplo 107.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,91 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 7H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,57 – 2,55 (m, 1H), 2,35 – 2,31 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 2H), 1,10 – 1,00 (m, 4H); MS (ESI) m/z 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

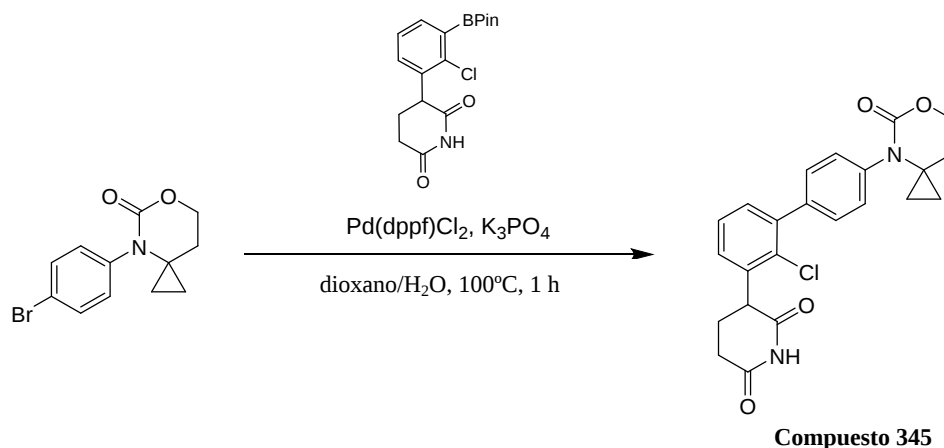
10 Ejemplo 112. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(5-oxo-6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 345)



A una solución de *ter*-butilo (1-(2-hidroxietil)ciclopropil)carbamato (200 mg, 993 μmol , 1,00 eq) en tetrahidrofurano (2,00 mL) se agregó *ter*-butóxido de potasio (167 mg, 1,49 mmol, 1,50 eq) a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Acetato de etilo = 2/1 a 1/1) a fin de lograr 6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (170 mg, 1,34 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



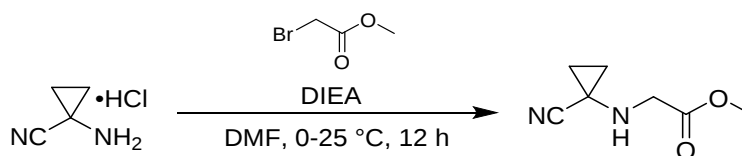
4-(4-bromofenil)-6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona se preparó a partir de 6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona y 1-bromo-4-yodobenceno de acuerdo con el Esquema general 7.



3-(2-cloro-4'-(5-oxo-6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(4-bromofenil)-6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

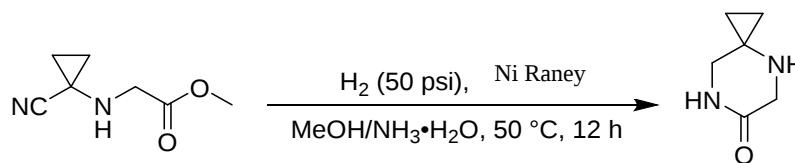
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 3H), 7,35 – 7,34 (m, 1H), 7,34 – 7,33 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,35 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 2,84 – 2,79 (m, 1H), 2,57 – 2,56 (m, 1H), 2,35 – 2,33 (m, 1H), 2,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,09 – 2,06 (m, 1H), 0,75 – 0,71 (m, 2H), 0,58 – 0,50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 113. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(4-metil-6-oxo-4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 346)

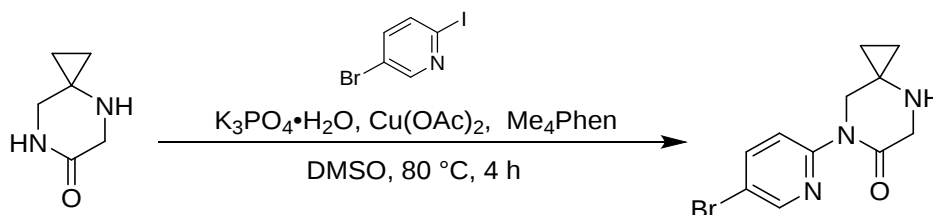


A una solución de 1-aminociclopropano-1-carbonitrilo, clorhidrato (2,00 g, 16,87 mmol, 1,00 eq), y diisopropiletilamina (6,54 g, 50,6 mmol, 3,00 eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agregó metilo 2-bromoacetato (3,87 g, 25,3 mmol, 1,50 eq) a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 12 h. La reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (3 × 15 mL) y salmuera (2 × 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 60 mL/min) a fin de obtener

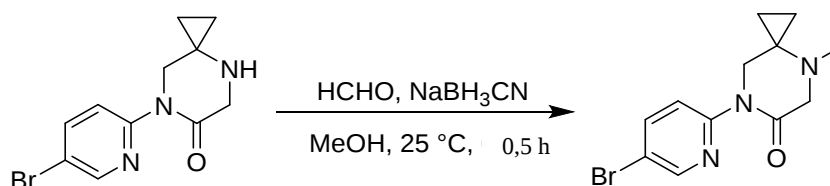
metilo (1-cianociclopropil)glicinato (1,00 g, 6,49 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro.



A una mezcla de metilo (1-cianociclopropil)glicinato (0,800 g, 5,19 mmol, 1,00 eq) en metanol (8 mL) e hidróxido de amonio (2 mL) se agregó níquel Raney (0,800 g, 9,34 mmol, 1,80 eq) bajo nitrógeno. La solución se purgó con hidrógeno tres veces y luego se agitó a 50°C durante 12 h bajo atmósfera de hidrógeno (345 kPa (50 psi)). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-10 % metanol/acetato de etilo gradiente a 50 mL/min) a fin de obtener 4,7-diazaspiro[2.5]octan-6-ona (0,350 g, 2,77 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

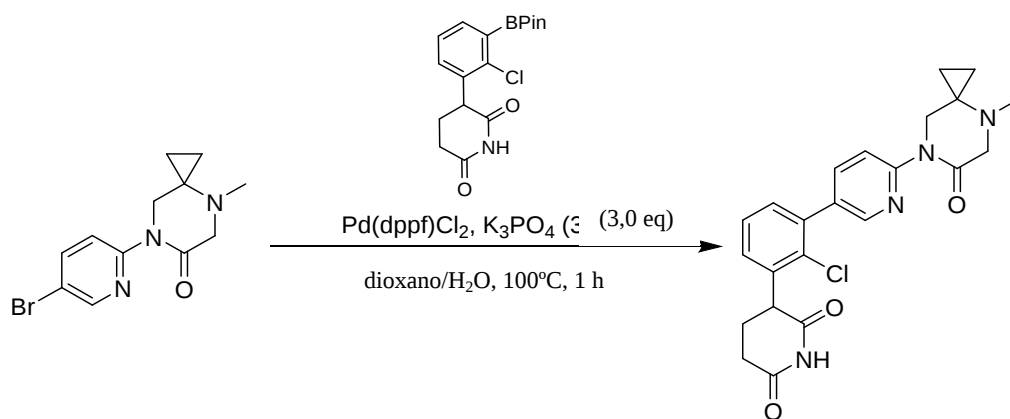


A una solución de 4,7-diazaspiro[2.5]octan-6-ona (200 mg, 1,59 mmol, 1,00 eq) y 5-bromo-2-iodopiridina (502 mg, 1,77 mmol, 1,12 eq) en dimetilsulfóxido (2 mL) se agregaron diacetoxi cobre (28,8 mg, 0,159 mmol, 0,100 eq), fosfato de potasio, monohidrato (730 mg, 3,17 mmol, 2,00 eq), y 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (56,2 mg, 0,238 mmol, 0,15 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 50 mL/min) a fin de obtener 7-(5-bromopiridin-2-il)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-6-ona (0,150 g, 0,532 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 7-(5-bromopiridin-2-il)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-6-ona (0,150 g, 0,532 mmol, 1,00 eq) en metanol (2 mL) se agregó formaldehído (0,216 g, 2,66 mmol, 37 % de pureza, 5,00 eq) y cianoborohidruro de sodio (0,100 g, 1,59 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 0,5 h. La reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo.

- 5 El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua(ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 12 %–32 % B durante 10 min) a fin de obtener 7-(5-bromopiridin-2-il)-4-metil-4,7-diazaspiro[2.5]octan-6-ona (0,0700 g, 0,236 mmol, 44 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

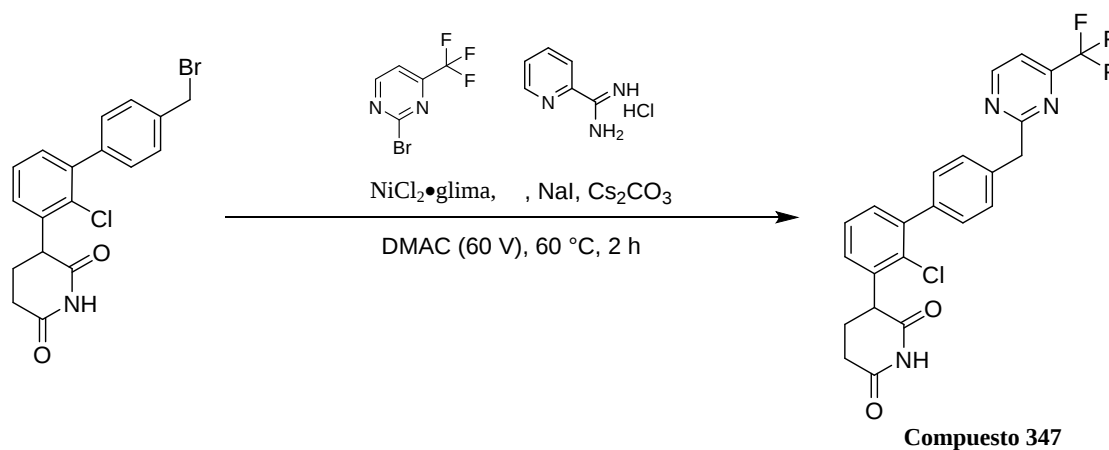


Compuesto 346

3-(2-cloro-3-(6-(4-metil-6-oxo-4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 7-(5-bromopiridin-2-il)-4-metil-4,7-diazaspiro[2.5]octan-6-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91 – 7,89 (m, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 3H), 4,38 – 4,34 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,80 – 2,78 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 – 2,33 (m, 1H), 2,07 – 2,06 (m, 1H), 0,78 – 0,69 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 439,2 [M+H]⁺.

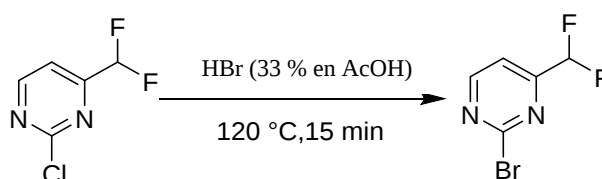
Ejemplo 114. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((4-(trifluorometil) pirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 347)



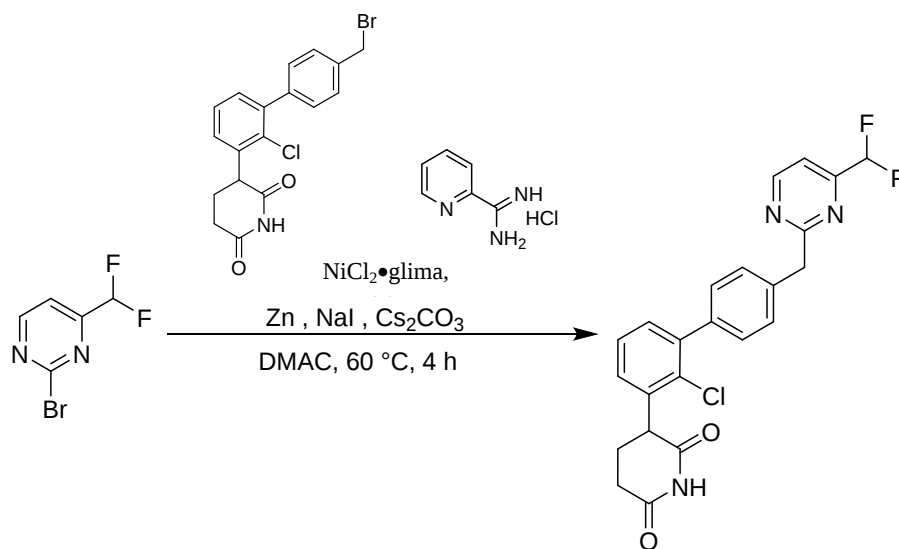
3-(2-cloro-4'-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona y 2-bromo-4-(trifluorometil)pirimidina en forma análoga al Ejemplo 107.

5 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,91 (s, 1H), 9,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,32 (m, 6H), 7,29 (dd, J = 2,0, 6,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,78 – 2,74 (m, 1H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,37 – 2,31 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H)
MS (ESI) m/z 460,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Ejemplo 115. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((4-(difluorometil)pirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 348)**



Una mezcla de 2-cloro-4-(difluorometil)pirimidina (0,200 g, 1,22 mmol, 1,00 eq) en ácido bromhídrico (1,20 mL, 7,29 mmol, 30 % en peso de ácido bromhídrico en el ácido acético, 6,00 eq) se agitó a 30°C durante 1,5 h. La mezcla se agitó a 120°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se apagó con agua helada (10 mL). El pH se neutralizó a 7 con solución de bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g
20 column SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–13 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min). La fracción deseada se recogió y se concentró al vacío a fin de obtener 2-bromo-4-(difluorometil) pirimidina (0,147 g, 0,703 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

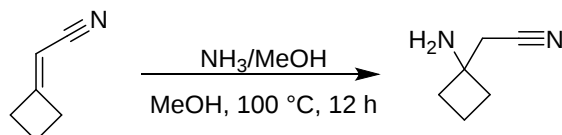


Compuesto 348

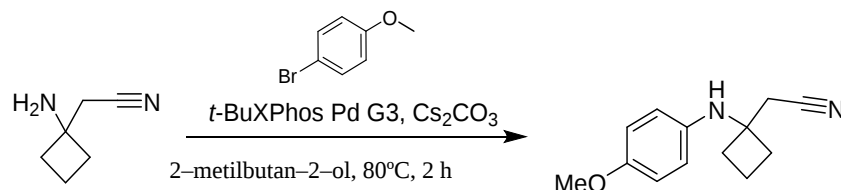
3-(2-cloro-4'-((4-(difluorometil)pirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona y 2-bromo-4-(difluorometil) pirimidina en forma análoga al Ejemplo 107.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 6H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 54,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,32 (br d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,58 – 2,55 (m, 1H), 2,36 – 2,31 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 442,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 116. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-oxo-5,7-diazaspiro[3.5]nonan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 349)

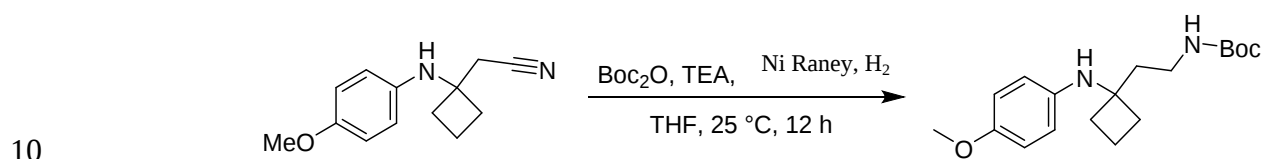


Una mezcla de 2-ciclobutilidenoacetonitrilo (2,00 g, 21,5 mmol, 1,00 eq) en amoníaco/metanol (7,00 M, 30,7 mL, 10,0 eq) se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 0/1) y se concentró al vacío a fin de obtener 2-(1-aminociclobutil) acetonitrilo (1,70 g, 15,4 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.



A una mezcla de 1-bromo-4-metoxi-benceno (2,89 g, 15,4 mmol, 1,93 mL, 1,00 eq) y 2-(1-aminociclobutil)acetonitrilo (1,70 g, 15,4 mmol, 1,00 eq) en 2-metilbutan-2-ol (20,0 mL)

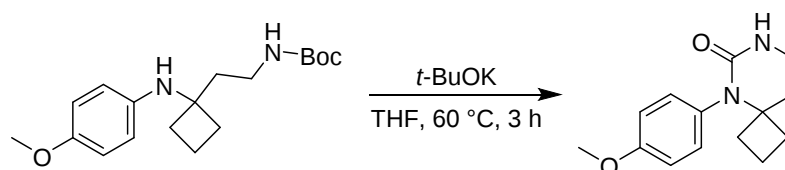
se agregaron carbonato de cesio (15,1 g, 46,3 mmol, 3,00 eq) y [2'-(Amino)[1,1'-bifenil]-2-il][bis(1,1-dimetiletil)[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]fosfina](metanosulfonato)paladio(II) (1,23 g, 1,54 mmol, 0,100 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (columna: esférica C18, 20–45 µm, 100Å, SW 220, fase móvil: [agua (0,1 % ácido fórmico) – acetonitrilo] y se liofilizó. La recolección inversa se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/0 a 1/1) y a fin de obtener 2-(1-((4-metoxifenil) amino)ciclobutil) acetonitrilo (700 mg, 3,24 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de níquel Raney (70,0 mg) en tetrahydrofurano (10,0 mL) se agregaron 2-(1-((4-metoxifenil)amino)ciclobutil)acetonitrilo (700 mg, 3,24 mmol, 1,00 eq), di-*ter*-butildicarbonato (2,12 g, 9,71 mmol, 2,23 mL, 3,00 eq) y trietilamina (982 mg, 9,71 mmol, 1,35 mL, 3,00 eq) en tetrahydrofurano (10,0 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la TLC preparatoria (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 3:1) y se concentró al vacío a fin de obtener *ter*-butilo (2-(1-((4-metoxifenil)amino)ciclobutil)etil)carbamato (970 mg, 3,03 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

15

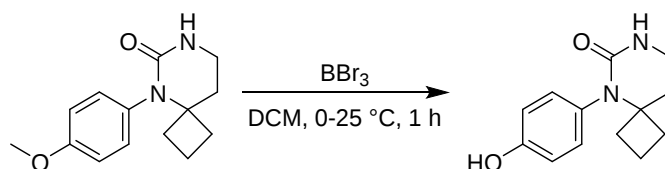
20



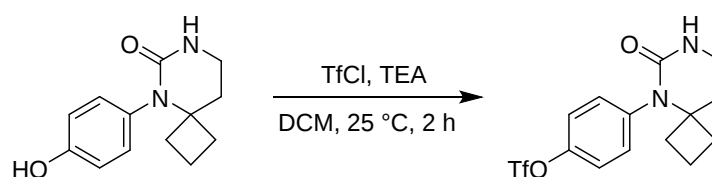
A una mezcla de *ter*-butilo (2-(1-((4-metoxifenil)amino)ciclobutil)etil)carbamato (970 mg, 3,03 mmol, 1,00 eq) en tetrahydrofurano (15,0 mL) se agregó *ter*-butóxido de potasio (1,02 g, 9,08 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener 5-(4-metoxifenil)-5,7-diazaspiro[3.5]nonan-6-ona (560 mg, 2,02 mmol, 66 % de rendimiento, 89 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.

25

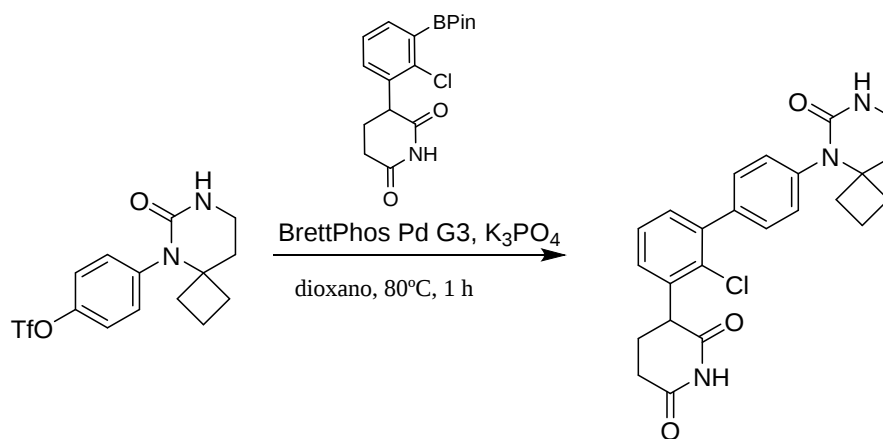
30



A una solución de 5-(4-metoxifenil)-5,7-diazaspiro[3.5]nonan-6-ona (560 mg, 2,27 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (6,00 mL) se agregó tribromuro de boro (2,85 g, 11,4 mmol, 1,10 mL, 5,00 eq) a 0°C, luego la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 60 mL). La fase orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a fin de obtener 5-(4-hidroxifenil)-5,7-diazaspiro[3.5]nonan-6-ona (440 mg, bruto) en forma de un sólido de color marrón.



A una solución de 5-(4-hidroxifenil)-5,7-diazaspiro[3.5]nonan-6-ona (440 mg, 1,89 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (5,00 mL) se agregaron trietilamina (767 mg, 7,58 mmol, 1,05 mL, 4,00 eq) y cloruro de trifluorometanosulfonilo (958 mg, 5,68 mmol, 601 µL, 3,00 eq), luego la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (columna: esférica C18, 20–45 µm, 100 Å, SW 120, fase móvil: [agua (0,1 % ácido fórmico)-acetonitrilo] y se liofilizó a fin de obtener 4-(6-oxo-5,7-diazaspiro[3.5]nonan-5-il)fenilo trifluorometanosulfonato (150 mg, 412 µmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



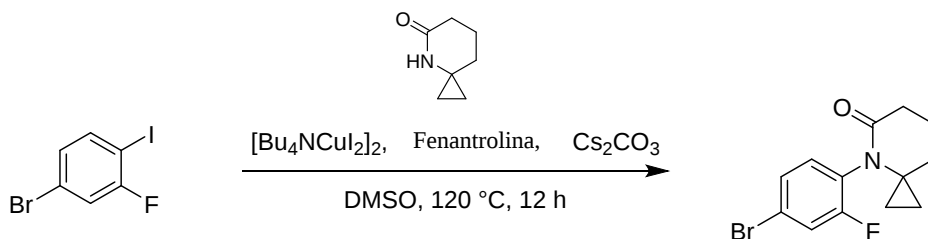
Compuesto 349

3-(2-cloro-4'-(6-oxo-5,7-diazaspiro[3.5]nonan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(6-oxo-5,7-diazaspiro[3.5]nonan-5-il)fenilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,34 (dq, J = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 5H), 1,86 (br t, J = 9,2 Hz, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 1,45 – 1,34 (m, 1H).

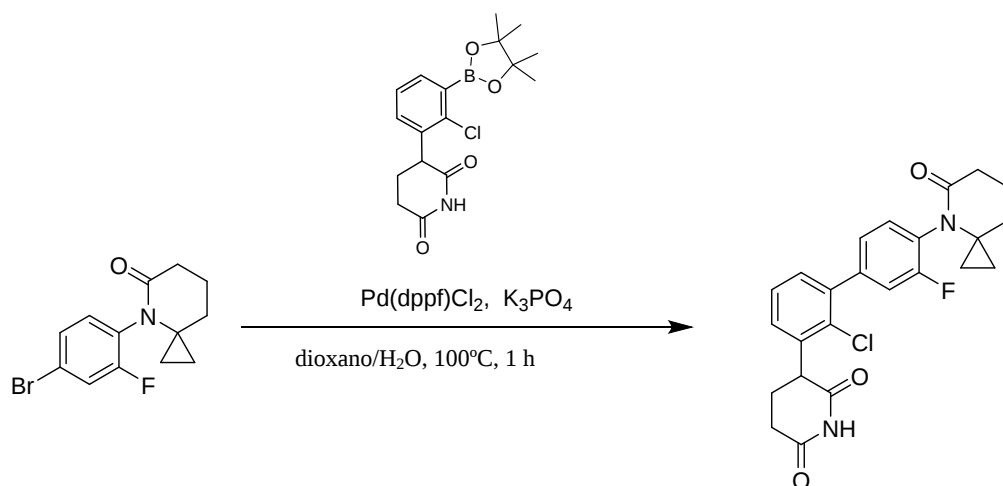
MS (ESI) m/z . 438,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 117. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 350)



Bajo nitrógeno, a una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (0,714 g, 2,37 mmol, 1,00 eq), 4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (0,300 g, 2,40 mmol, 1,00 eq), carbonato de cesio (2,34 g, 7,18 mmol, 3,00 eq) y 1,10-fenantrolina (0,174 g, 0,966 mmol, 0,400 eq) en dimetilsulfóxido (1 mL) se agregó yoduro de dicobre(I) bis(tetrabutilamonio) (0,534 g, 0,477 mmol, 0,200 eq) a 25°C . La mezcla se agitó a 120°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (30 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el residuo. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 $150\text{ mm} \times 25\text{ mm} \times 10\text{ }\mu\text{m}$; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 40 %–70 % B). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de obtener 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (0,0600 g, 0,201 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,64 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,55 – 2,50 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 2H), 1,84 (s, 2H), 0,73 – 0,64 (m, 2H), 0,58 – 0,41 (m, 2H).

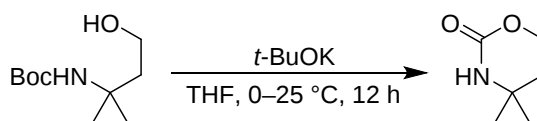


Compuesto 350

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. Bajo nitrógeno, a una solución de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (0,0600 g, 0,201 mmol, 1,00 eq) y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0,132 g, 0,302 mmol, 1,50 eq) en dioxano (1 mL) y agua (0,1 mL) se agregaron fosfato de potasio (0,128 g, 0,603 mmol, 3,00 eq) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldadio(II) (0,0150 g, 0,0205 mmol, 0,100 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g SepaFlash® Silica Flash Column, eluyente de 30 %-100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 30 mL/min) y HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; gradiente: 36 %-66 % B durante 10 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (20,18 mg, 0,0453 mmol, 23 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

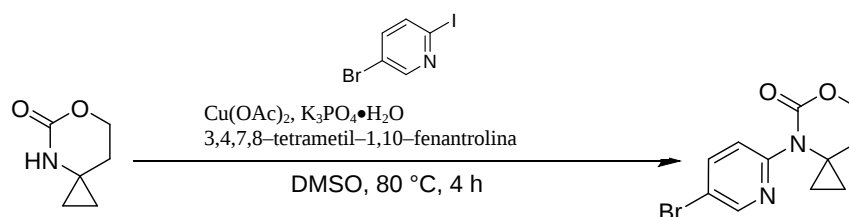
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 4H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 2,80 (ddd, *J* = 5,2, 12,4, 17,2 Hz, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 3H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,09 – 2,02 (m, 1H), 1,98 – 1,95 (m, 2H), 1,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 0,72 (s, 2H), 0,63 – 0,48 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 441,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 118. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(5-oxo-6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)piperidin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 351)



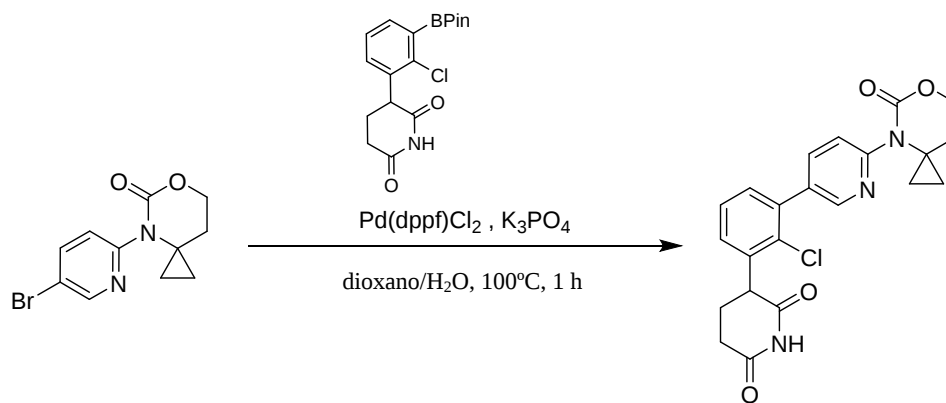
A una solución de *ter*-butilo (1-(2-hidroxietil)ciclopropil)carbamato (500 mg, 2,48 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó *ter*-butóxido de potasio (836 mg, 7,45 mmol, 3,00 eq) a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 12 h. La reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 1/2) a fin de lograr 6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (250 mg, 1,97 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,29 (s, 1H), 4,34 – 4,21 (m, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 0,74 – 0,53 (m, 4H).



A una solución de 6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (200 mg, 1,57 mmol, 1,00 eq) y 5-bromo-2-yodopiridina (491 mg, 1,73 mmol, 1,10 eq) en dimetilsulfóxido (4 mL) se agregaron fosfato de potasio, monohidrato (724 mg, 3,15 mmol, 2,00 eq), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (56,0 mg, 0,236 mmol, 0,150 eq) y acetato de cobre (29,0 mg, 0,157 mmol, 0,100 eq). La reacción se agitó a 80°C durante 4 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (3 × 5 mL) y salmuera (2 × 5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1 a 1/1) a fin de lograr 4-(5-bromopiridin-2-il)-6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (220 mg, 0,777 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,07 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,75 – 0,67 (m, 2H), 0,66 – 0,58 (m, 2H).

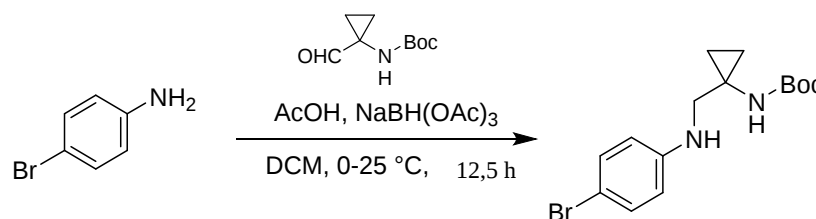


Compuesto 351

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. A una solución de 4-(5-bromopiridin-2-il)-6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (100 mg, 0,353 mmol, 1,00 eq) y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (309 mg, 0,706 mmol, 2,00 eq, 80 % de pureza) en dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agregaron fosfato de potasio (225 mg, 1,06 mmol, 3,00 eq) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (26,0 mg, 0,0353 mmol, 0,100 eq) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 100°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; gradiente: 24 %-44 % B durante 10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-3-(6-(5-oxo-6-oxa-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (32,18 mg, 0,0748 mmol, 21 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,06 – 7,85 (m, 1H), 7,55 – 7,29 (m, 4H), 4,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 3H), 0,79 – 0,63 (m, 4H); MS (ESI) m/z 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

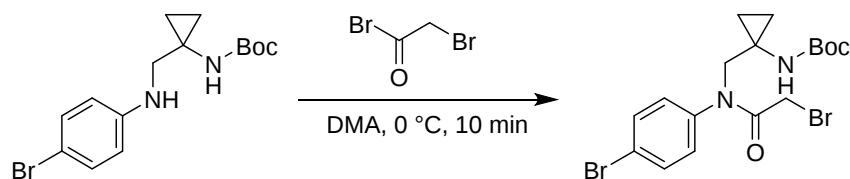
Ejemplo 119. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(4-metil-6-oxo-4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 352)



A una solución de 4-bromoanilina (1,00 g, 5,81 mmol, 1,00 eq), *ter*-butilo (1-formilciclopropil)carbamato (1,08 g, 5,81 mmol, 1,00 eq) y ácido acético (349 mg, 5,81 mmol,

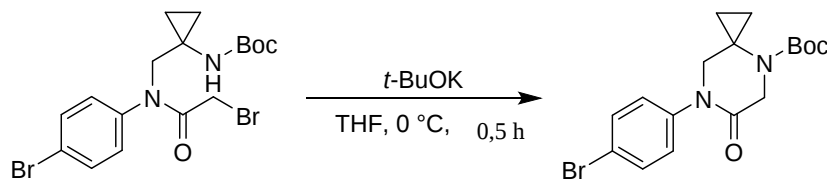
1,00 eq) en diclorometano (10 mL) se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (1,48 g, 6,98 mmol, 1,20 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h adicionales. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–27 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener *ter*-butilo (1-(((4-bromofenil)amino)metil)ciclopropil)carbamato (1,60 g, 4,64 mmol, 80 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 6,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,78 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,14 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,59 (d, *J* = 13,9 Hz, 4H); MS (ESI) *m/z* 341,1, 343,1 [M+H]⁺.



Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de *ter*-butilo (1-(((4-bromofenil)amino)metil)ciclopropil)-carbamato (800 mg, 2,34 mmol, 1,00 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (10 mL) se agregó bromuro de 2-bromoacetilo (710 mg, 3,52 mmol, 1,50 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio ac. sat. (3 × 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener *ter*-butilo (1-((2-bromo-*N*-(4-bromofenil)acetamido)metil)ciclopropil)carbamato (890 mg, bruto) en forma de un sólido de color marrón.

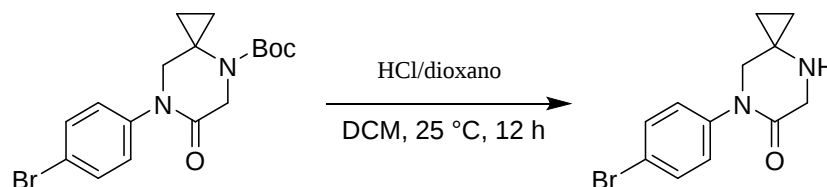
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 3,78 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H), 1,24 (s, 9H), 0,51 (s, 4H).



Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de *ter*-butilo (1-((2-bromo-*N*-(4-bromofenil)acetamido)-metil)ciclopropil)carbamato (890 mg, 2,32 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó *ter*-butóxido de potasio (391 mg, 3,48 mmol, 1,50 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en cloruro de amonio ac. sat. (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–30 % acetato de

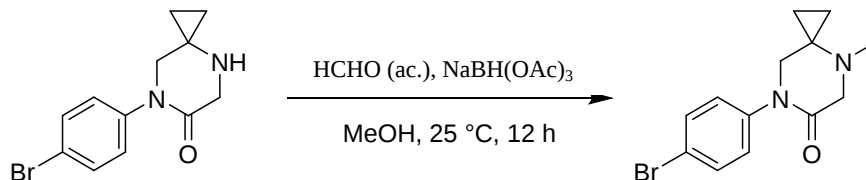
etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener *ter*-butilo 7-(4-bromofenil)-6-oxo-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato (500 mg, 1,30 mmol, 56 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,13 – 1,06 (m, 2H), 1,02 – 0,90 (m, 2H); MS (ESI) m/z 381,1, 383,1 [M+H] $^+$



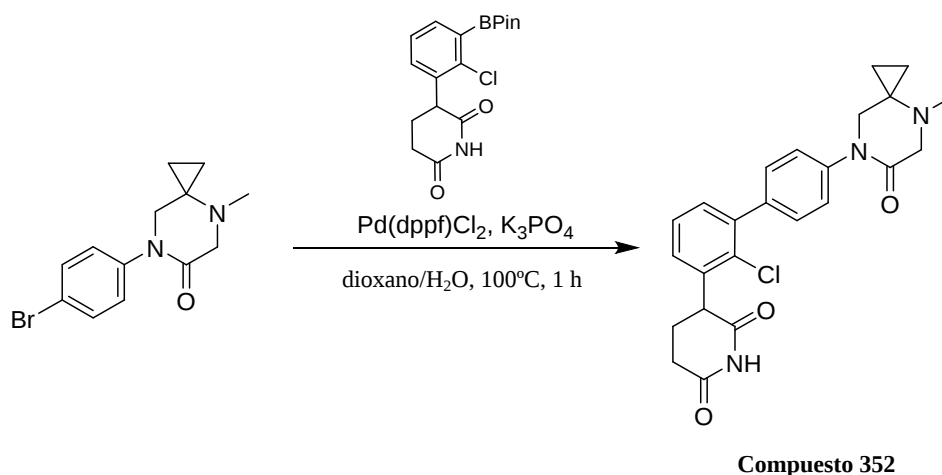
A una solución de *ter*-butilo 7-(4-bromofenil)-6-oxo-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato (200 mg, 525 μmol , 1,00 eq) en diclorometano (2 mL) se agregó cloruro de hidrógeno /dioxano (2 M, 2 mL) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener 7-(4-bromofenil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-6-ona (166 mg, 517 μmol , 99 % de rendimiento, clorhidrato) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,39 (s, 2H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,34 – 1,25 (m, 2H), 1,11 – 1,01 (m, 2H).



Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 7-(4-bromofenil)-4,7-diazaspiro[2.5]octan-6-ona (166 mg, 523 μmol , 1,00 eq, clorhidrato) y formaldehído (127 mg, 1,56 mmol, 2,99 eq) (37 % en agua) en metanol (5 mL) se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (443 mg, 2,09 mmol, 4,00 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 50 %-100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 7-(4-bromofenil)-4-metil-4,7-diazaspiro[2.5]octan-6-ona (130 mg, 440 μmol , 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

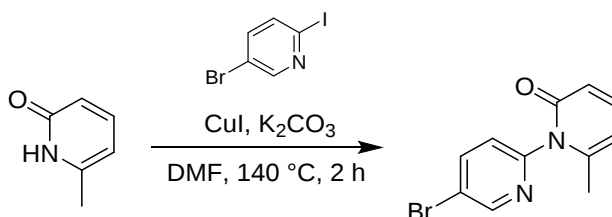
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 0,76 – 0,70 (m, 2H), 0,69 – 0,63 (m, 2H); MS (ESI) m/z 295,0, 297,0 [M+H] $^+$.



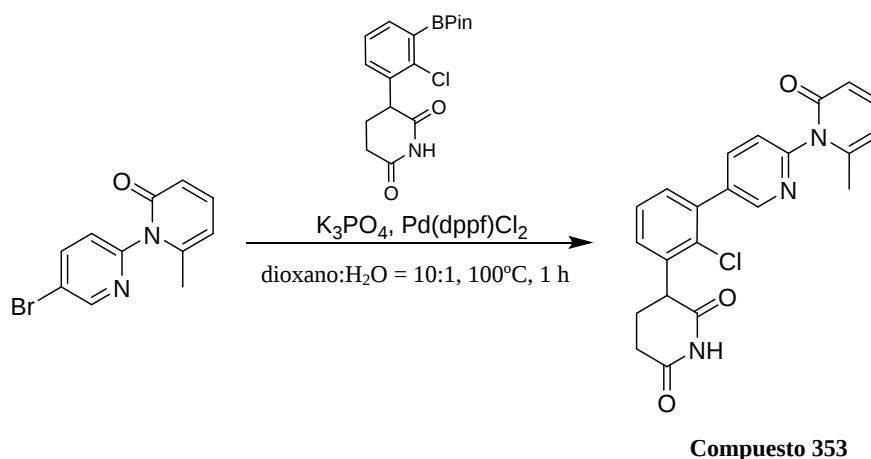
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 7-(4-bromofenil)-4-metil-4,7-diazaspiro[2.5]octan-6-ona (130 mg, 440 μ mol, 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (389 mg, 890 μ mol, 2,02 eq) y fosfato de potasio (284 mg, 1,34 mmol, 3,04 eq) en dioxano (4 mL) y agua (0,4 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (32,0 mg, 43,7 μ mol, 0,0993 eq) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-60 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) y HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; gradiente: 11 %-44 % B durante 11 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(4-metil-6-oxo-4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (94,73 mg, 214 μ mol, 49 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 4H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,79 (ddd, J = 5,2, 12,4, 17,2 Hz, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34 (dq, J = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 2,11 – 1,98 (m, 1H), 0,80 – 0,73 (m, 2H), 0,70 (d, J = 3,6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 438,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 120. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 353)



5'-bromo-6-metil-2*H*-[1,2'-bipiridin]-2-ona se preparó a partir de 5-bromo-2-yodopiridina y 6-metilpiridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Esquema general 7.



3-(2-cloro-3-(6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5'-bromo-6-metil-2*H*-[1,2'-bipiridin]-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

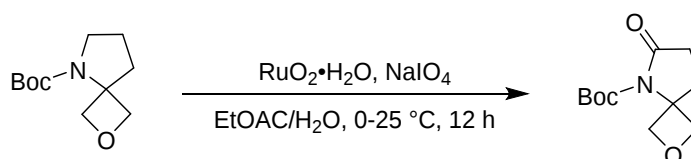
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,95 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,12 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (br s, 4H), 6,39 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,27 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,39 (br dd, *J* = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,56 (br d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,41 – 2,32 (m, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,94 (s, 3H); MS (ESI) *m/z*. 408,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 121. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(piridin-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 354)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(piridin-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 2-(4-yodofenoxi)piridina de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 393,1 [M+H]⁺.

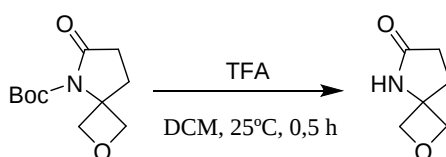
Ejemplo 122. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 355)



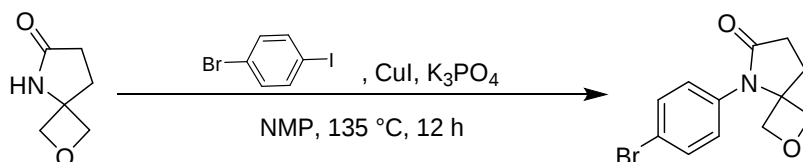
A una solución de *ter*-butilo 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octano-5-carboxilato (500 mg, 2,34 mmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (20,0 mL) se agregaron periodato de sodio (2,51 g, 11,7 mmol, 5,00 eq) y óxido de rutenio(IV), hidrato (106 mg, 703 μ mol, 0,300 eq) en agua (20,0 mL)

a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de la columna de fase inversa (columna: esférica C18, 20–45 µm, 100 Å, SW80, fase móvil: [agua (0,1 %ácido fórmico) – acetonitrilo] a fin de obtener *ter*-butilo 6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.4]octano-5-carboxilato (300 mg, 1,31 mmol, 56 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 5,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 4H), 1,62 (s, 9H); MS (ESI) *m/z*. 128,1 [M+H]⁺

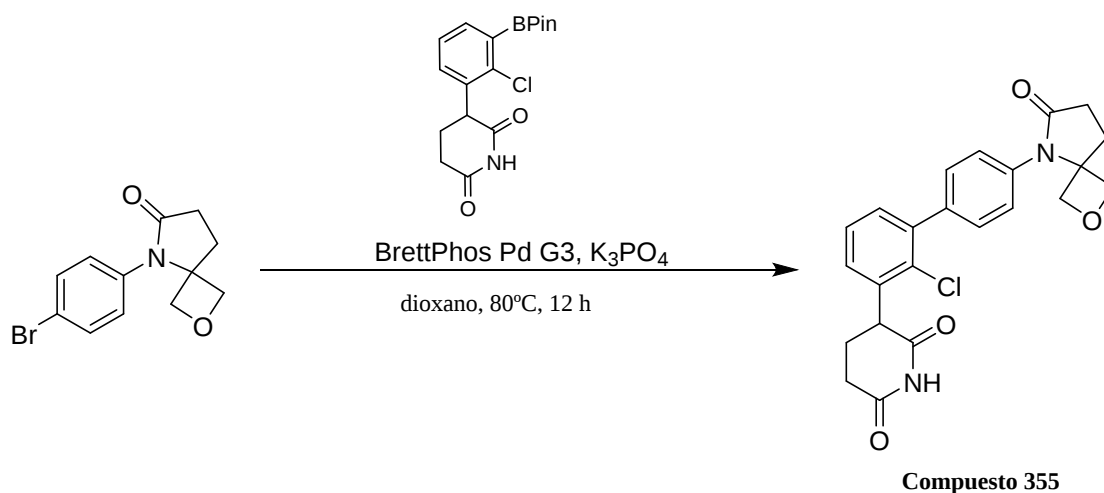


A una solución de *ter*-butilo 6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.4]octano-5-carboxilato (300 mg, 1,32 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (3,00 mL) se agregó ácido trifluoroacético (576 mg, 5,05 mmol, 375 µL, 3,82 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 0,5 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida a fin de obtener 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (200 mg, bruto) en forma de un aceite de color amarillo.



Una mezcla de 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (200 mg, 1,57 mmol, 1,00 eq), 1-bromo-4-yodobenceno (579 mg, 2,04 mmol, 1,30 eq), yoduro de cobre (I) (59,9 mg, 315 µmol, 0,200 eq), fosfato de potasio (1,34 g, 6,29 mmol, 4,00 eq) en 1-metilpirrolidin-2-ona (4,00 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 135°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y se recogió el licor del filtrado. El producto bruto se purificó por medio de la columna de fase inversa (columna: esférica C 18, 20–45 µm, 100 Å, SW 80, fase móvil: [agua(0,1 %ácido fórmico) – acetonitrilo] a fin de obtener 5-(4-bromofenil)-2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (60,0 mg, 191 µmol, 12 % de rendimiento, 90 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 – 2,53 (m, 4H).

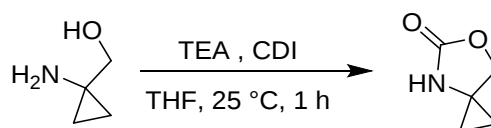


3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3, 2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. Una mezcla de 5-(4-bromofenil)-2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (50,0 mg, 177 μmol , 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (133 mg, 266 μmol , 1,50 eq), [(2-Di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'- triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (16,1 mg, 17,7 μmol , 0,100 eq), fosfato de potasio (113 mg, 532 μmol , 3,00 eq) en dioxano (2,00 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró, y el licor del filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 13 %-43 % B durante 10 min) a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (11,6 mg, 26,0 μmol , 15 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (br s, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 5H), 4,71 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,37 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,57 (br s, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 4H), 2,37 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H).

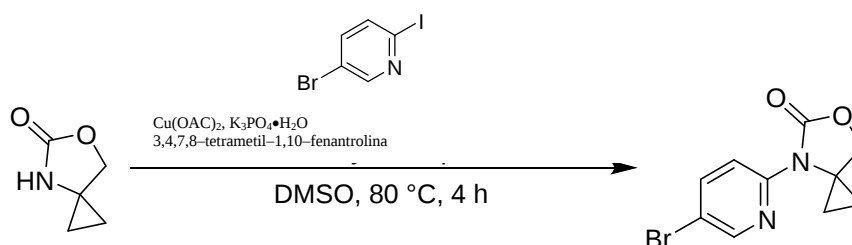
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,01 (br s, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 4H), 7,24 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,36 (dd, J = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 2,87 – 2,69 (m, 2H), 2,68 – 2,58 (m, 4H), 2,41 – 2,28 (m, 2H); MS (ESI) m/z . 425,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 123. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(5-oxo-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 356)

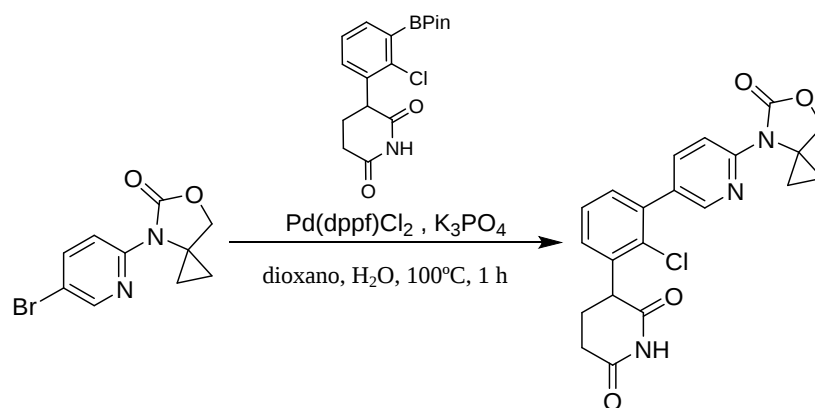


A una solución de (1-aminociclopropil)metanol (200 mg, 1,62 mmol, 1,00 eq, clorhidrato) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregaron trietilamina (328 mg, 3,24 mmol, 2,00 eq) y 1,1'-carbonildiimidazol (315 mg, 1,94 mmol, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h.

5 La mezcla se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se filtraron y se concentraron a fin de obtener el residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 18 mL/min) a fin de obtener 6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-
10 ona (60,0 mg, 0,530 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (60,0 mg, 0,530 mmol, 1,00 eq) y 5-bromo-2-yodopiridina (156 mg, 0,549 mmol, 1,04 eq) en dimetilsulfóxido (2 mL) se agregaron acetato de cobre (10,0 mg, 0,055 mmol, 0,100 eq), fosfato de potasio, monohidrato
15 (244 mg, 1,06 mmol, 2,00 eq) y 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (19,0 mg, 0,0804 mmol, 0,150 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h bajo nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo (60 mL) y agua (60 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 60 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron
20 bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 18 mL/min) a fin de obtener 4-(5-bromopiridin-2-il)-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (130 mg, 0,483 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

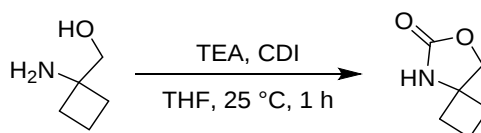


Compuesto 356

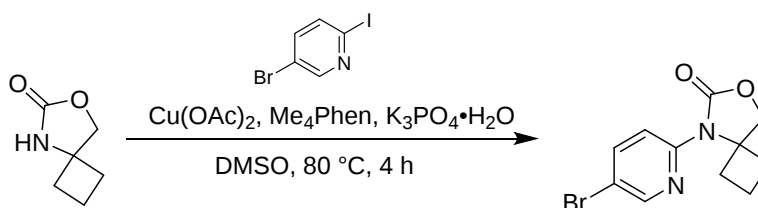
3-(2-cloro-3-(6-(5-oxo-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(5-bromopiridin-2-il)-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 4,35 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,08 – 2,01 (m, 1H), 1,89 – 1,80 (m, 2H), 0,84 – 0,75 (m, 2H); MS (ESI) m/z 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

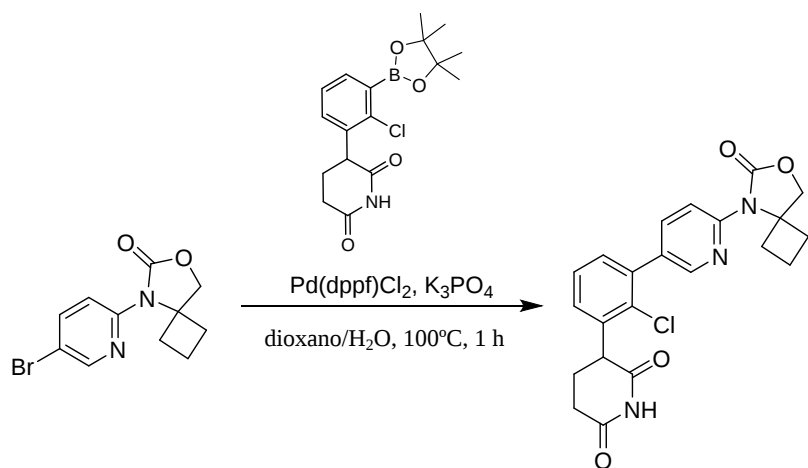
Ejemplo 124. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 357)



A una solución de (1-aminociclobutil)metanol (0,500 g, 4,94 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregaron trietilamina (1,38 mL, 9,88 mmol, 2,00 eq) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,960 g, 5,92 mmol, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g SepaFlash®Silica Flash Column, eluyente de 0 %–100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 30 mL/min) a fin de obtener 7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (0,344 g, 2,71 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



Bajo nitrógeno, a una solución de 7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (0,200 g, 1,57 mmol, 1,00 eq), 5-bromo-2-yodopiridina (0,491 g, 1,73 mmol, 1,10 eq), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (0,0560 g, 0,237 mmol, 0,500 eq) y fosfato de potasio, monohidrato (0,724 g, 3,14 mmol, 2,00 eq), en dimetilsulfóxido (2 mL) se agregó acetato de cobre (0,0290 g, 0,157 mmol, 0,100 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g SepaFlash®Silica Flash Column, eluyente de 0 %-50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 30 mL/min) a fin de obtener 5-(5-bromopiridin-2-il)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (0,350 g, 1,24 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

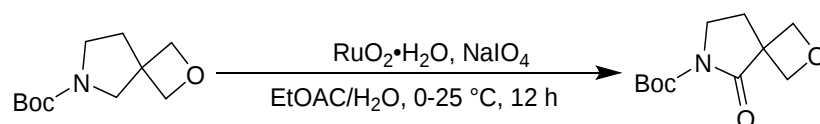


Compuesto 357

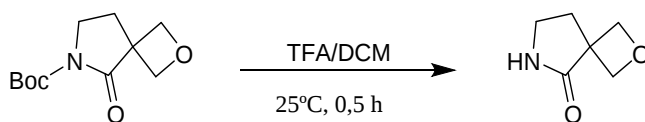
3-(2-cloro-3-(6-(6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5-(5-bromopiridin-2-il)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 0,8, 2,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,84 – 7,82 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 4,37 (dd, *J* = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,57 – 2,56 (m, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,16 – 2,13 (m, 2H), 2,11 – 2,07 (m, 1H), 1,91 – 1,85 (m, 1H), 1,78 – 1,71 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 426,0 [M+H]⁺

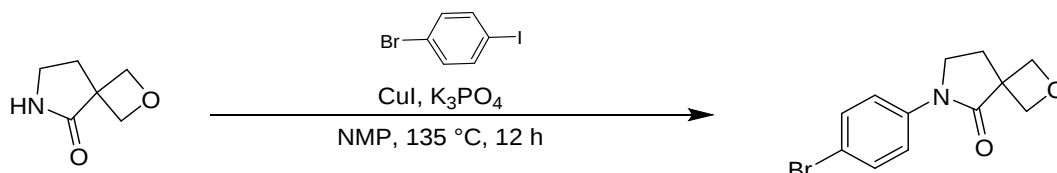
Ejemplo 125. Síntesis de N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-1-(metoximetil)-5-metilisoindolina-2-carboxamida (Compuesto 358)



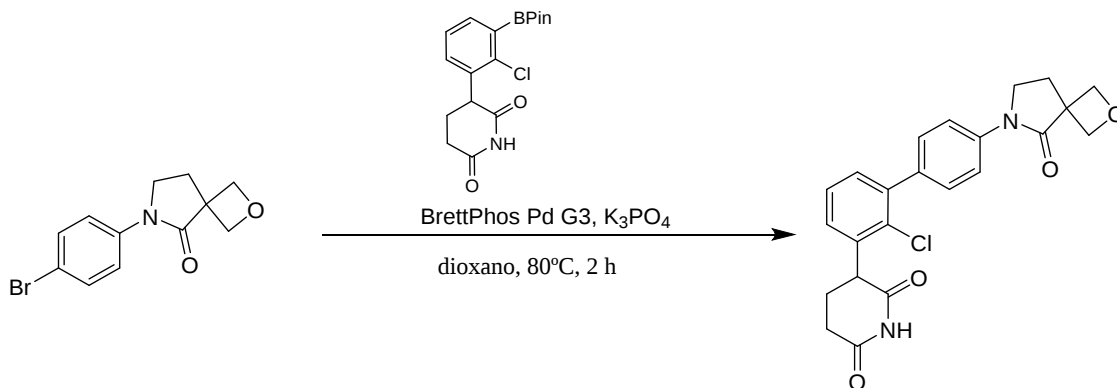
A una solución de oxidehidrato de rutenio(IV) (106 mg, 703 μ mol, 0,300 eq) y periodato de sodio (1,50 g, 7,03 mmol, 389 μ L, 3,00 eq) en agua (10,0 mL) se agregó *ter*-butilo 2-oxa-7-azaspiro[3.4]octano-7-carboxilato (500 mg, 2,34 mmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (10,0 mL) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge BEH C18 150 * 25 mm * 5 μ m; fase móvil: [agua (bicarbonato de amonio)-acetonitrilo]; gradiente: 12 %–42 % B durante 10 min) y se liofilizó a fin de obtener *ter*-butilo 5-oxo-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (100 mg, 440 μ mol, 9,38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



Una solución de *ter*-butilo 5-oxo-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (100 mg, 440 μ mol, 1,00 eq) en ácido trifluoroacético (0,100 mL) y diclorometano (1,00 mL) se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-5-ona (80 mg, bruto), que se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.



6-(4-bromofenil)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-5-ona se preparó a partir de 1-bromo-4-yodo-benceno y 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 7.



Compuesto 358

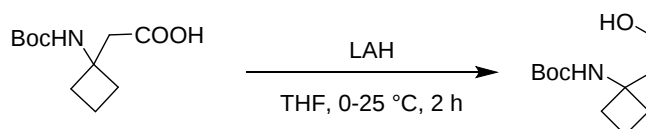
3-(2-cloro-4'-(5-oxo-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 6-(4-bromofenil)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (br d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,31 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,34 (br dd, J = 4,4, 12,0 Hz, 1H), 3,79 (br t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,53 (br s, 2H), 2,41 – 2,34 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H).

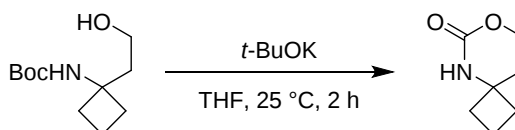
^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,00 (br s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,33 (dd, J = 6,0, 10,4 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 6,0, 10,8 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,41 – 2,33 (m, 1H), 2,32 (br d, J = 4,8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 425,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 126. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(6-oxo-7-oxa-5-azaspiro-[3.5]nonan-5-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 359)



Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de ácido 2-(1-((*ter*-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)acético (900 mg, 3,93 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (9 mL) se agregó hidruro de litio aluminio (3,2 mL, 8,00 mmol, 2,04 eq, 2,5 M en tetrahidrofurano) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h, y se agitó a 25°C durante 1,5 h. A la mezcla se agregó sulfato de sodio, decahidrato, hasta que finalizó la emanación de gas a 0°C. La mezcla de reacción se filtró, y se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener *ter*-butilo (1-(2-hidroxietil)ciclobutil)carbamato (608 mg, 2,54 mmol, 65 % de rendimiento, 90 % de pureza) en forma de un aceite incoloro.

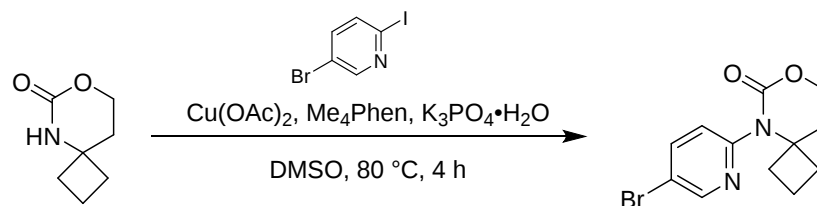
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,78 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 2H), 2,18 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 4H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,36 (s, 9H)



A una solución de *ter*-butilo (1-(2-hidroxietil)ciclobutil)carbamato (200 mg, 836 μmol , 1,00 eq) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó *ter*-butóxido de potasio (144 mg, 1,28 mmol, 1,53 eq) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 30 %–80 % acetato de etilo/éter de

petróleo gradiente a 50 mL/min) a fin de obtener 7-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (190 mg, 623 μ mol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

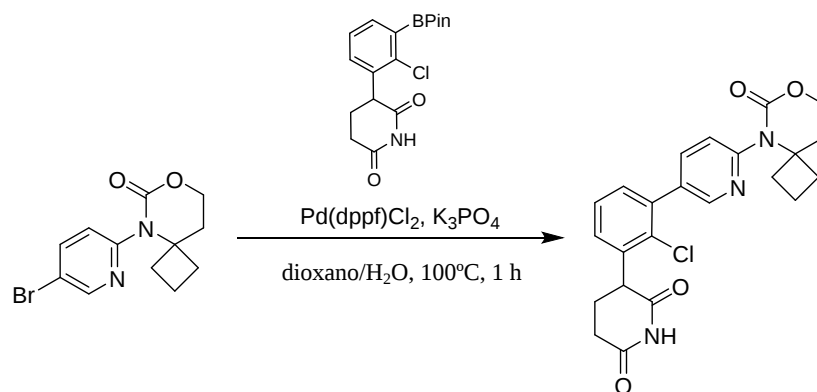
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,62 (s, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 2,19 – 2,04 (m, 2H), 2,01 – 1,86 (m, 4H), 1,68 – 1,50 (m, 2H).



Una mezcla de 7-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (50,0 mg, 344 μ mol, 1,10 eq), 5-bromo-2-yodopiridina (88,0 mg, 310 μ mol, 0,100 eq), fosfato de potasio hidrato (144 mg, 625 μ mol, 2,00 eq), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (11,0 mg, 46,6 μ mol, 0,150 eq) y acetato de cobre(II) (6,00 mg, 33,0 μ mol, 0,100 eq) en dimetilsulfóxido (1 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 30 %-70 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 50 mL/min) a fin de obtener 5-(5-bromopiridin-2-il)-7-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (63,0 mg, 204 μ mol, 65 % de rendimiento, 96 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,39 – 4,30 (m, 2H), 2,32 – 2,12 (m, 4H), 2,02 – 1,83 (m, 2H), 1,67 – 1,50 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 297,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Compuesto 359

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 5-(5-bromopiridin-2-il)-7-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (81,0 mg, 262

μmol , 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-piperidina-2,6-diona (169 mg, 387 μmol , 1,48 eq) y fosfato de potasio (166 mg, 782 μmol , 2,99 eq) en dioxano (2 mL) se agregaron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (19,0 mg, 26,0 μmol , 0,100 eq) y agua (0,1 mL) a 25°C. La mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 50 %-80 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 50 mL/min) y HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 24 %-54 % B durante 10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-3-(6-(6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (41,86 mg, 94,2 μmol , 36 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 – 4,31 (m, 3H), 2,89 – 2,74 (m, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,39 – 2,24 (m, 5H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 2H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 440,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 127. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(pirimidin-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 360)

3-(2-cloro-4'-(pirimidin-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 2-(4-yodofenoxi)pirimidina y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 394,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 128. Síntesis de 3-(2-cloro-5-fluoro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 361)

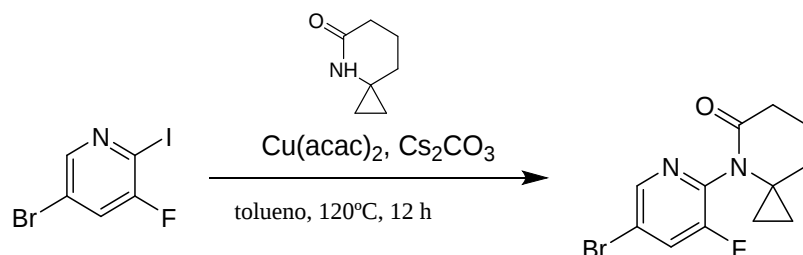
1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2(1H)-ona se preparó a partir de 1,4-dibromobenceno y piridina-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 6.

3-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-bromo-2-cloro-5-fluoro-3-metilbenceno de acuerdo con el Esquema general 2.

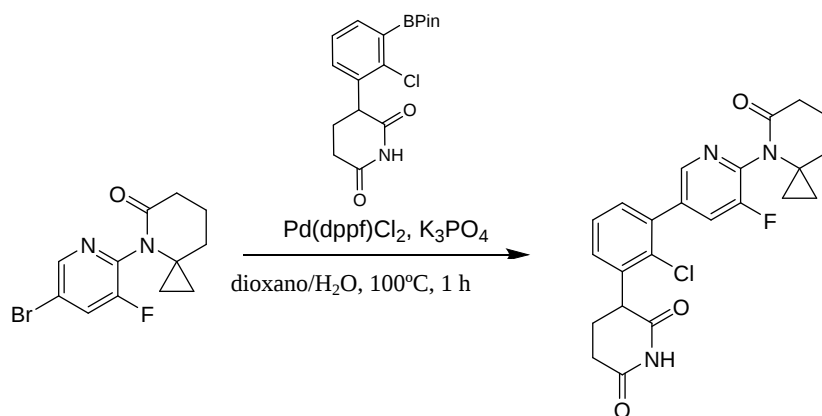
3-(2-cloro-5-fluoro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)piperidina-2,6-diona y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 5.

MS (ESI) m/z 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 129. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 362)



Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-yodopiridina (0,300 g, 0,994 mmol, 1,00 eq), 4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (0,0995 g, 0,795 mmol, 0,800 eq) y carbonato de cesio (0,975 g, 2,99 mmol, 3,01 eq) en tolueno (15 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego se agregó bis[(Z)-1-metil-3-oxo-but-1-enoxi]cobre (0,0520 g, 0,198 mmol, 0,200 eq). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g SepaFlash®Silica Flash Column, eluyente de 20 %-40 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 100 mL/min) a fin de obtener 4-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (0,100 g, 0,304 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



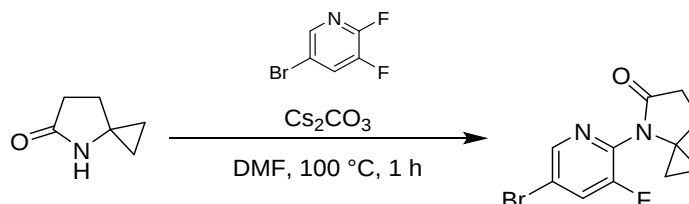
Compuesto 362

3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

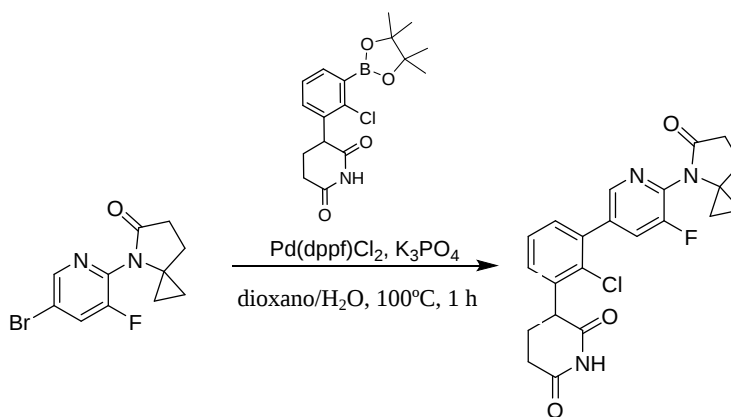
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 3H), 4,37 (dd, *J* = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,63 – 2,58 (m, 2H), 2,54 – 2,52 (m, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,09 – 2,02 (m, 1H), 1,99 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 2H), 0,74 (s, 2H), 0,63 (s, 2H).

^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ = 8,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 3H), 2,44 (dq, J = 4,4, 12,8 Hz, 1H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,12 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,02 – 1,95 (m, 2H), 0,77 (s, 4H); MS (ESI) m/z 442,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 130. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(5-(5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)pirimidin-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 364)**



A una solución de 4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (0,200 g, 1,80 mmol, 1,00 eq) en dimetil formamida (10 mL) se agregó 5-bromo-2,3-difluoropiridina (0,419 g, 2,16 mmol, 1,20 eq) seguido de carbonato de cesio (1,17 g, 3,60 mmol, 2,00 eq) a 25°C. La reacción se agitó a 100°C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 30 %-50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 4-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (150 mg, 526 μmol , 29 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.

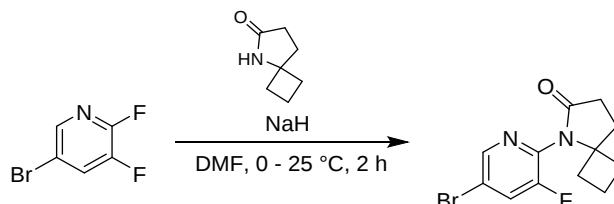


Compuesto 364

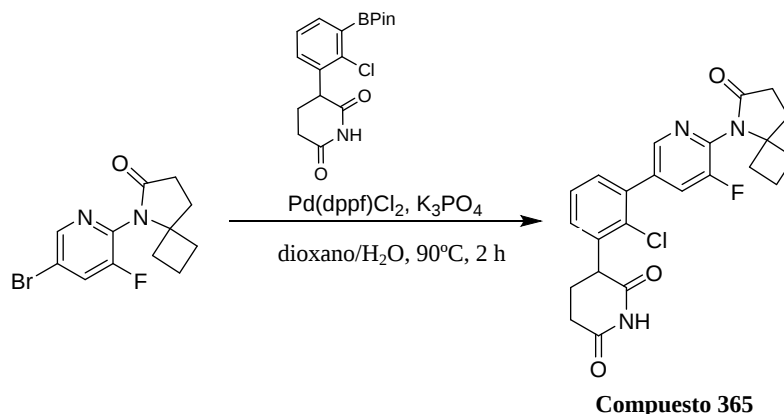
20 3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08 – 8,01 (m, 1H), 7,46 (s, 3H), 4,37 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,58 – 2,55 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 0,98 – 0,82 (m, 2H), 0,76 – 0,69 (m, 2H); MS (ESI) m/z 428,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 131. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(6-oxo-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 365)



A una solución de 5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (240 mg, 1,92 mmol, 1,30 eq) y 5-bromo-2,3-difluoropiridina (286 mg, 1,47 mmol, 1,00 eq) en dimetilformamida (3,0 mL) se agregó hidruro de sodio (88,6 mg, 2,22 mmol, 60 % de pureza, 1,50 eq) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La reacción se apagó con 1M ácido clorhídrico (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL), luego las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 3/1) a fin de lograr 5-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (50,0 mg, 167 μmol , 11 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



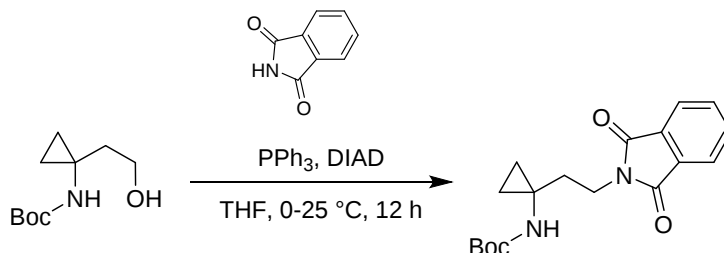
3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(6-oxo-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,95 (br s, 1H), 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 7,57 – 7,45 (m, 3H), 4,39 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 1H),

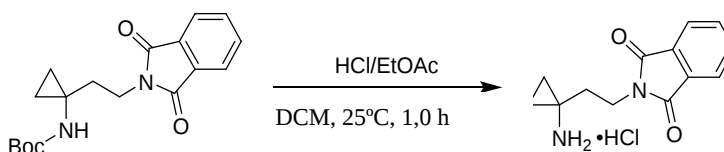
2,55 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,37 (m, 6H), 2,34 (br d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 2,12 – 2,06 (m, 2H), 2,05 (br d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,64 – 1,49 (m, 1H).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,47$ (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,04 (br s, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,6, 9,6$ Hz, 1H), 7,47 – 7,32 (m, 3H), 4,36 (dd, $J = 5,6, 10,4$ Hz, 1H), 2,92 – 2,72 (m, 2H), 2,69 – 2,51 (m, 4H), 2,50 – 2,43 (m, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 2H), 2,17 – 2,07 (m, 2H), 1,83 – 1,68 (m, 2H); MS (ESI) m/z 442,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

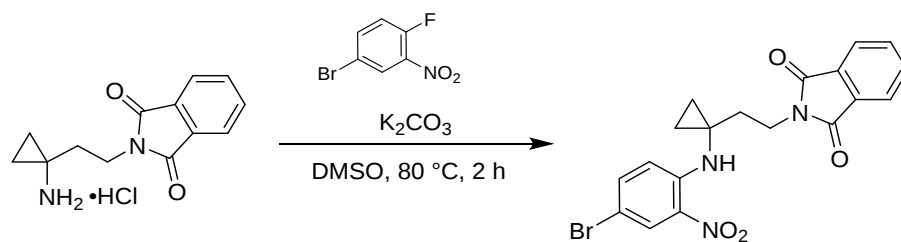
Ejemplo 132. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-metil-5-oxo-4,6-diazaspiro[2.5]octan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 366)



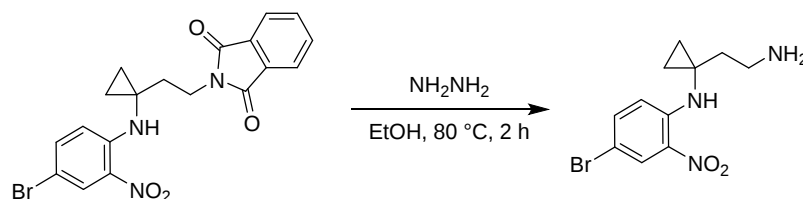
10 Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de *ter*-butilo (1-(2-hidroxietil)ciclopropil)carbamato (1,10 g, 5,47 mmol, 1,00 eq), isoindolina-1,3-diona (1,06 g, 7,18 mmol, 1,31 eq) y trifenilfosfina (1,87 g, 7,13 mmol, 1,30 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó diisopropilo (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato (1,45 g, 7,18 mmol, 1,31 eq) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–15 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) y columna de fase inversa (columna: C18, 80 g; fase móvil: [agua (0,1 % ácido fórmico) – acetonitrilo]; B%: 0 %–50 %) a fin de obtener *ter*-butilo (1-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)ciclopropil)carbamato (1,64 g, 4,72 mmol, 86 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.



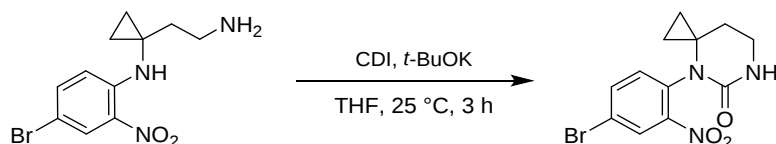
25 A una solución de *ter*-butilo (1-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etil)ciclopropil)carbamato (1,64 g, 4,96 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (15 mL) se agregó cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (4 M, 15 mL) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener 2-(2-(1-aminociclopropil)etil)isoindolina-1,3-diona clorhidrato (1,32 g, 4,70 mmol, 95 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 2-(2-(1-aminociclopropil)etil)isoindolina-1,3-diona, clorhidrato (1,32 g, 4,70 mmol, 1,00 eq), y carbonato de potasio (1,32 g, 9,53 mmol, 2,03 eq) en dimetilsulfóxido (10 mL) se agregó 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2,07 g, 9,41 mmol, 1,16 mL, 2,00 eq) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 × 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g column SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-30 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 2-(2-(1-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)ciclopropil)etil)isoindolina-1,3-diona (1,67 g, 3,69 mmol, 78 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.

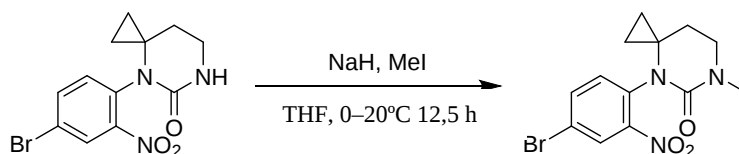


A una solución de 2-(2-(1-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)ciclopropil)etil)isoindolina-1,3-diona (800 mg, 1,86 mmol, 1,00 eq) en etanol (20 mL) se agregó hidrazina, monohidrato (2,19 g, 43,8 mmol, 23,5 eq), a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL). Los solventes se lavaron con salmuera (3 × 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener *N*-(1-(2-(4-bromo-2-nitroanilina) (207 mg, 655 μmol, 35 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.

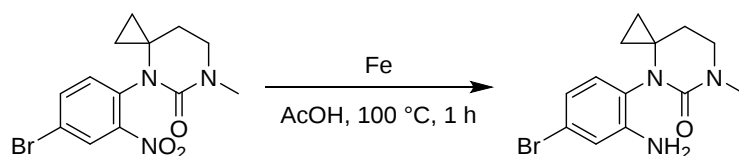


A una solución de *N*-(1-(2-aminoetil)ciclopropil)-4-bromo-2-nitroanilina (207 mg, 690 μmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (134 mg, 826 μmol, 1,20 eq) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. Luego, ter-butóxido de potasio (154 mg, 1,37 mmol, 2,00 eq) se agregó a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h.

La mezcla se vertió en salmuera (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 4-(4-bromo-2-nitrofenil)-4,6-diazaspiro[2.5]octan-5-ona (210 mg, 612 μmol, 89 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.

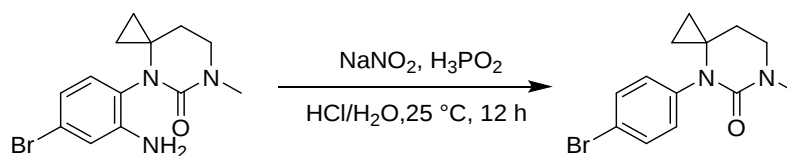


Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 4-(4-bromo-2-nitrofenil)-4,6-diazaspiro[2.5]octan-5-ona (220 mg, 675 μmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó hidruro de sodio (33,0 mg, 825 μmol, 60 % de pureza, 1,22 eq) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. Luego se agregó yoduro de metilo (193 mg, 1,36 mmol, 2,02 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se vertió en salmuera (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–20 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 4-(4-bromo-2-nitrofenil)-6-metil-4,6-diazaspiro[2.5]octan-5-ona (210 mg, 586 μmol, 87 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.

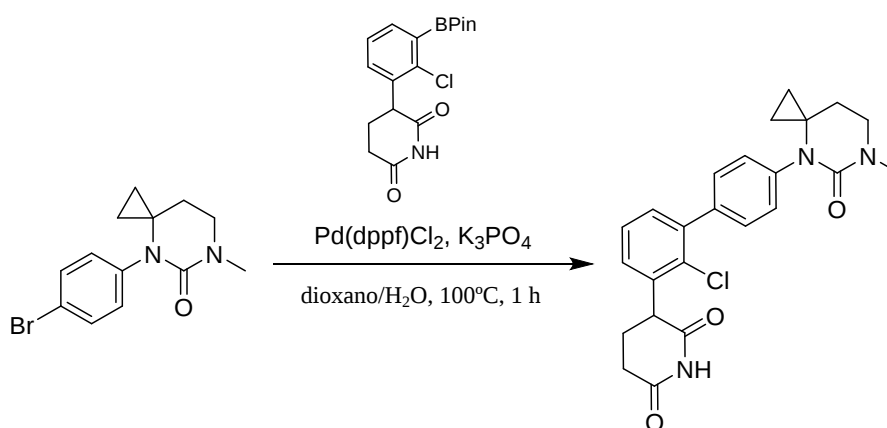


A una solución de 4-(4-bromo-2-nitrofenil)-6-metil-4,6-diazaspiro[2.5]octan-5-ona (160 mg, 470 μmol, 1,00 eq) en ácido acético (2 mL) se agregó hierro (263 mg, 4,70 mmol, 10,0 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con agua (3 × 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 4-(2-amino-4-bromofenil)-6-metil-4,6-

diazaspiro[2.5]octan-5-ona (90,0 mg, 276 μ mol, 59 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.



A una solución de 4-(2-amino-4-bromofenil)-6-metil-4,6-diazaspiro[2.5]octan-5-ona (70,0 mg, 226 μ mol, 1,00 eq) en agua (1 mL) y ácido clorhídrico (0,05 mL, 37 % en agua) se agregó nitrito de sodio (19,0 mg, 275 μ mol, 1,22 eq) y ácido fosfínico (73,3 mg, 1,13 mmol, 5,00 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL). Los solventes se lavaron con salmuera (3 $\times$ 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-70 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 4-(4-bromofenil)-6-metil-4,6-diazaspiro[2.5]octan-5-ona (60,0 mg, 193 μ mol, 70 % de rendimiento, 95 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.

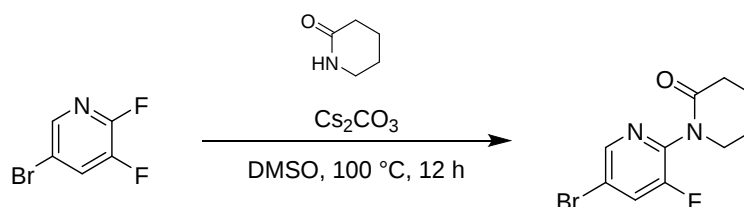


Compuesto 366

3-(2-cloro-4'-(6-metil-5-oxo-4,6-diazaspiro[2.5]octan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(4-bromofenil)-6-metil-4,6-diazaspiro[2.5]octan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

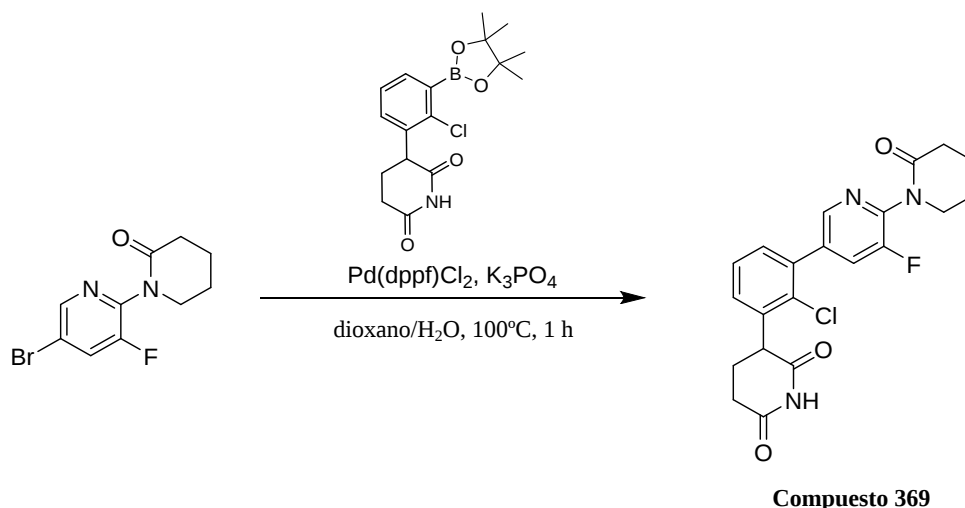
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,45 – 7,28 (m, 5H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,35 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,86 – 2,69 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,33 (dd, J = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,77 – 0,65 (m, 2H), 0,58 – 0,47 (m, 2H); MS (ESI) m/z 438,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 133. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 369)



A una solución de 5-bromo-2,3-difluoropiridina (0,783 g, 4,04 mmol, 2,00 eq) y piperidin-2-ona (0,200 g, 2,02 mmol, 1,00 eq) en dimetilsulfóxido (4,0 mL) se agregó carbonato de cesio (1,31 g, 4,04 mmol, 2,00 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 100°C durante 12 h.

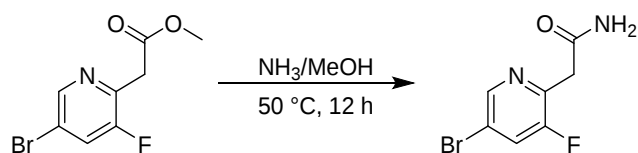
- 5 Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-60 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 30 mL/min) a fin de obtener 1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-2-ona (0,200 g, 0,732 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un aceite de color marrón.



- 15 3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

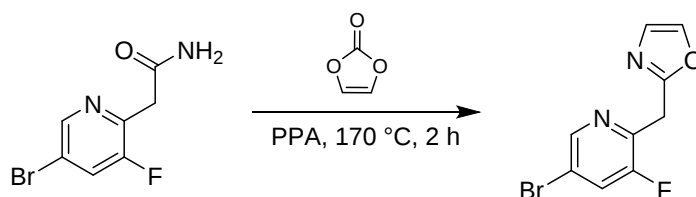
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 (dd, *J* = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,45 (m, 3H), 4,37 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 2,47 – 2,46 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,07 – 2,03 (m, 1H), 1,92 – 1,87 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 416,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 134. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(oxazol-2-ilmetil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 370)

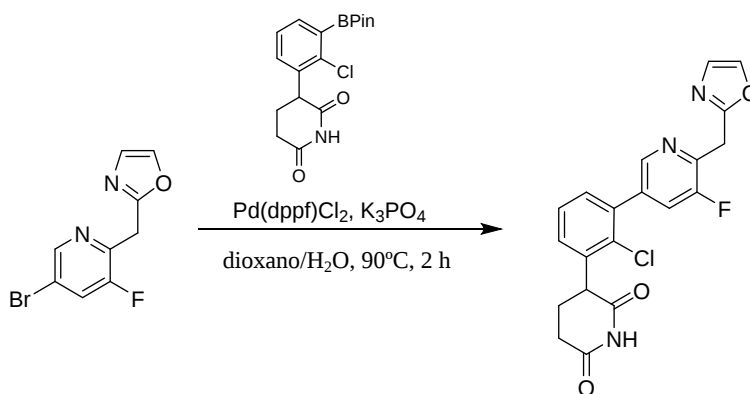


Una mezcla de metilo 2-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)acetato (720 mg, 2,90 mmol, 1,00 eq) en amoníaco metanol (50,0 mL) se agitó a 50°C durante 12 h. La reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la

5 cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo=1/1 a 0/1) a fin de lograr 2-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)acetamida (340 mg, 1,46 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



Una mezcla de 2-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)acetamida (570 mg, 2,45 mmol, 1,00 eq) y 1,3-dioxol-2-ona (294 mg, 3,42 mmol, 1,40 eq) en ácido polifosfórico (5,00 mL) se agitó a 170°C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 25°C y se diluyó con agua (10 mL) a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la columna de fase inversa (condición de 0,1 % ácido fórmico) a fin de lograr 2-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol (200 mg, 778 μmol, 32 % de rendimiento) en forma de un aceite de color marrón.

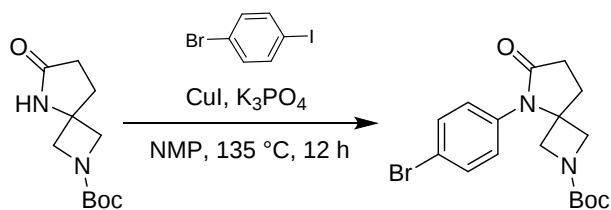


Compuesto 370

3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(oxazol-2-ilmetil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 2-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)oxazol de acuerdo con el Esquema general 1.

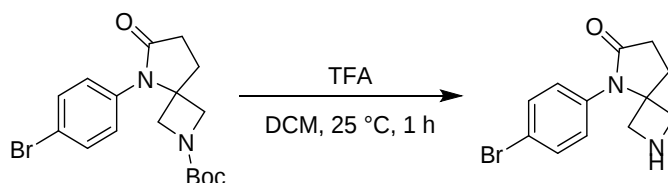
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (br s, 1H), 8,42 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 4,37 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,34 (br dd, *J* = 4,0 12,4 Hz, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 400,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 135. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-metil-6-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 371)

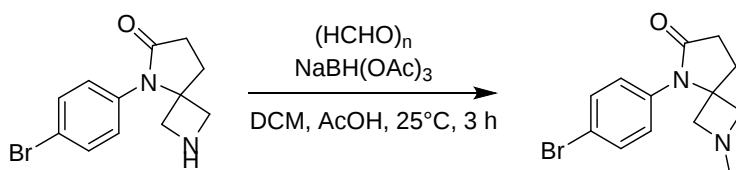


ter-butilo 5-(4-bromofenil)-6-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato se preparó

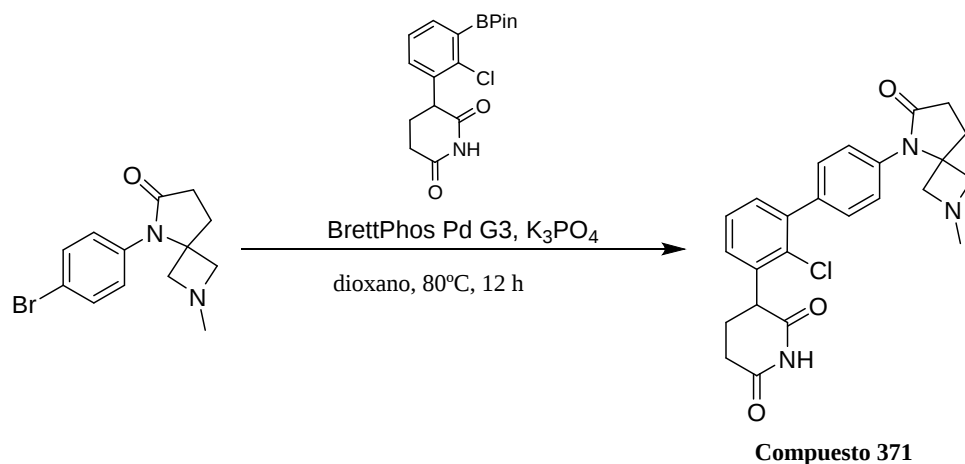
5 a partir de *ter*-butilo 6-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato y 1-bromo-4-yodo-benceno de acuerdo con el Esquema general 7.



Una solución de *ter*-butilo 5-(4-bromofenil)-6-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octano-2-carboxilato (200 mg, 524 μ mol, 1,00 eq) en ácido trifluoroacético (0,4 mL) y diclorometano (2 mL) se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a fin de obtener 5-(4-bromofenil)-2,5-diazaspiro[3.4]octan-6-ona (200 mg, bruto) en forma de un sólido de color amarillo.



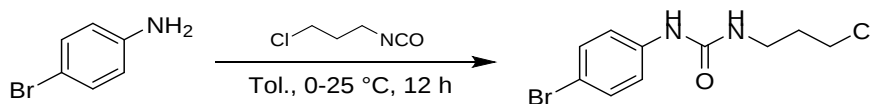
A una solución de 5-(4-bromofenil)-2,5-diazaspiro[3.4]octan-6-ona (200 mg, 711 μ mol, 1,00 eq) en diclorometano (2 mL) se agregaron formaldehído (42,7 mg, 1,42 mmol, 39,1 μ L, 2,00 eq) y ácido acético (21,3 mg, 355 μ mol, 20,3 μ L, 0,500 eq). Luego la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Luego a la mezcla de reacción se agregó triacetoxihidrobórato de sodio (452 mg, 2,13 mmol, 3,00 eq). Luego la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 $\times$ 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener 5-(4-bromofenil)-2-metil-2,5-diazaspiro[3.4]octan-6-ona (160 mg, 542 μ mol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



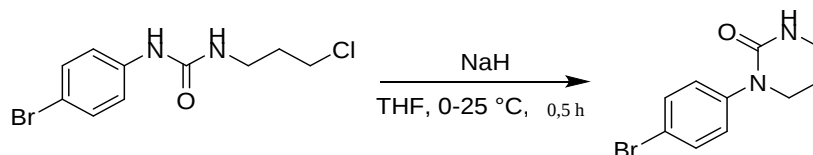
3-(2-cloro-4'-(2-metil-6-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5-(4-bromofenil)-2-metil-2,5-diazaspiro[3.4]octan-6-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,93 (br s, 1H), 8,29 (s, 0,6H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,23 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,78 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,34 (br dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H); MS (ESI) m/z . 437,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 136. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 372)

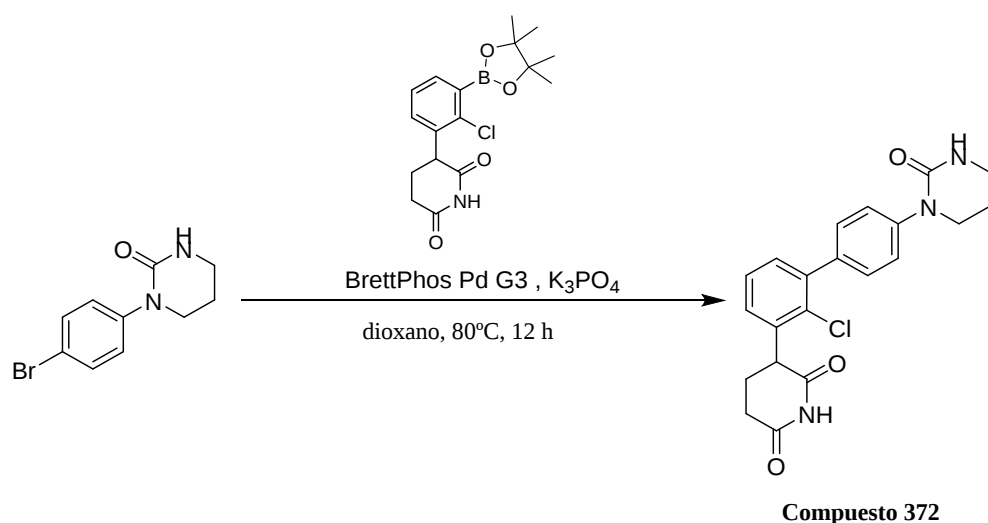


A una solución de 4-bromoanilina (1,00 g, 5,81 mmol, 1,00 eq) en tolueno (8 mL) se agregó 1-cloro-3-isocianato-propano (1,04 g, 8,72 mmol, 1,50 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, y la torta filtro se usó en el siguiente paso sin purificación adicional a fin de obtener 1-(4-bromofenil)-3-(3-cloropropil)urea (1,50 g, 5,14 mmol, 88 % de rendimiento, 100 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.



A una mezcla de 1-(4-bromofenil)-3-(3-cloropropil)urea (200 mg, 686 μmol , 1,00 eq) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó hidruro de sodio (82,3 mg, 2,06 mmol, 60 % de pureza, 3,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 0,5 h. La mezcla se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío. El

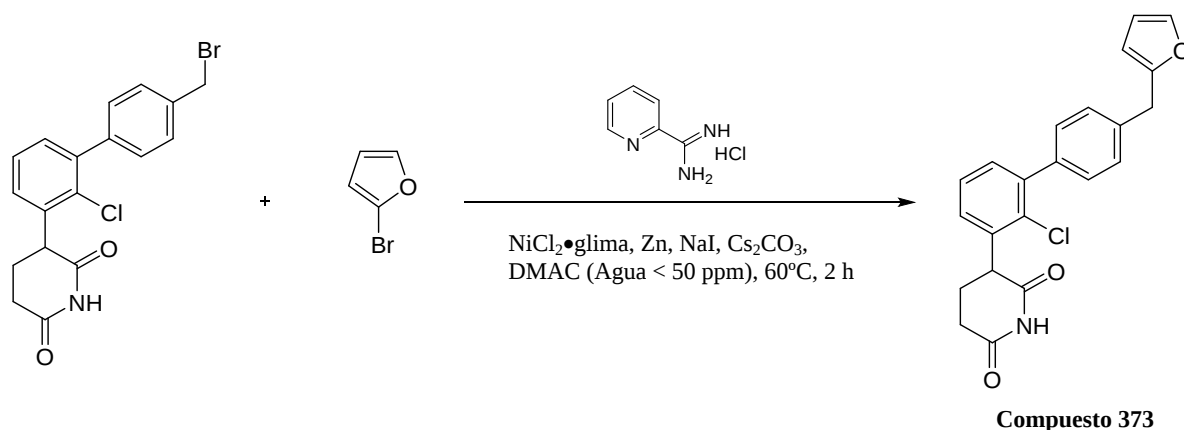
producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional a fin de obtener 1-(4-bromofenil)hexahidropirimidin-2-ona (1,00 g, bruto) en forma de un sólido de color blanco.



3-(2-cloro-4'-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)hexahidropirimidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,93 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 3H), 7,34 – 7,29 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,35 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,56 (br d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,97 (quin, J = 5,6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 398,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 137. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(furano-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 373)

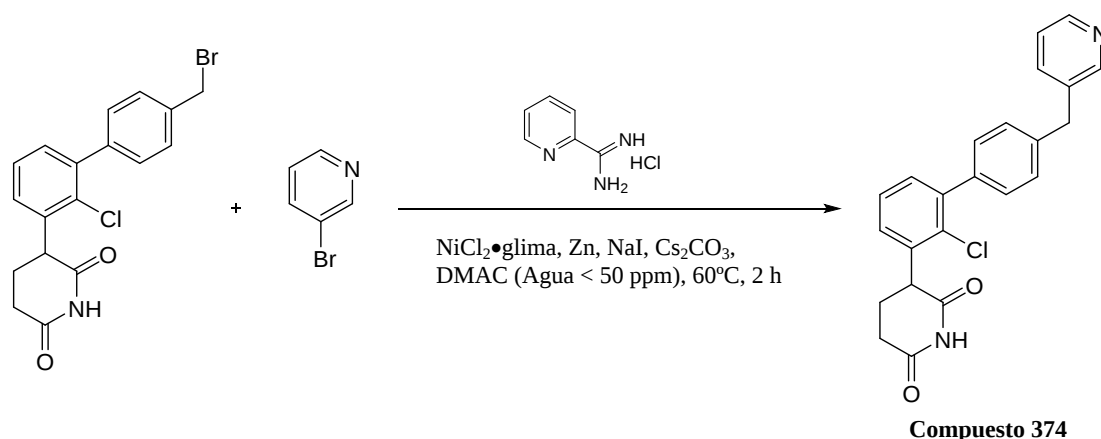


3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (intermediario B) se sintetizó como se describe anteriormente. A una mezcla de 3-[3-[4-(bromometil)fenil]-2-cloro-fenil]piperidina-2,6-diona (50,0 mg, 127 μmol , 1,00 eq), 2-bromofurano (28,1 mg, 191 μmol , 1,50 eq), carbonato de cesio (82,9 mg, 255 μmol , 2,00 eq), yoduro de sodio (7,25 mg, 48,4 μmol , 0,380 eq), complejo de cloruro de níquel(II) etilenglicol dimetil éter (7,27 mg, 33,1 μmol ,

0,260 eq) y piridina-2-carboxamida; clorhidrato (5,22 mg, 33,1 μmol , 0,260 eq) en *N,N*-dimetilacetamida (1,00 mL) se agregó zinc (20,8 mg, 318 μmol , 2,50 eq) bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con 1M cloruro de hidrógeno para apagar el polvo de zinc, y el filtrado se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo vacío. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: C18 150 × 30 mm; fase móvil: [agua(ácido fórmico)- acetonitrilo]; gradiente: 52 %–82 % B durante 7 min) a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(furano-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (9,90 mg, 26,1 μmol , 20 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

MS (ESI) m/z 380,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

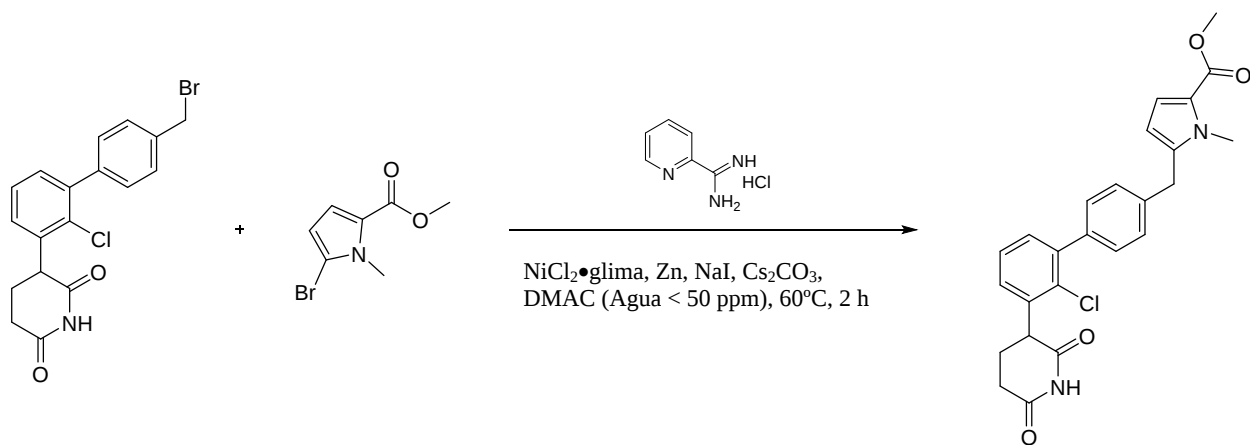
Ejemplo 138. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(piridin-3-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 374)



3-[2-cloro-3-[4-(3-piridilmetil)fenil]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona y 3-bromopiridina en forma análoga al Ejemplo 137.

MS (ESI) m/z 391,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 139. Síntesis de metilo 5-((2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato (Compuesto 375)



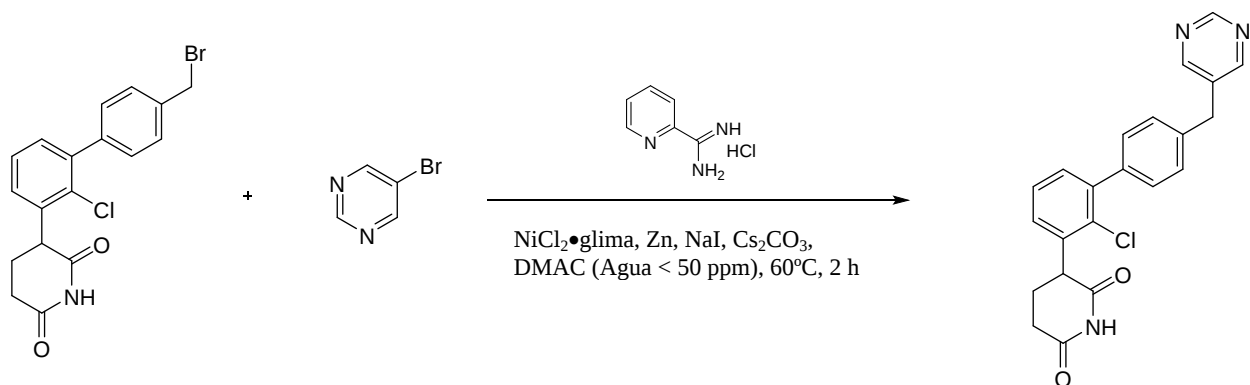
Compuesto 375

Metilo 5-((2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato se preparó a partir de 3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona y metil 5-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato en forma análoga al

5 Ejemplo 137.

MS (ESI) m/z 451,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 140. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(pirimidin-5-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 376)



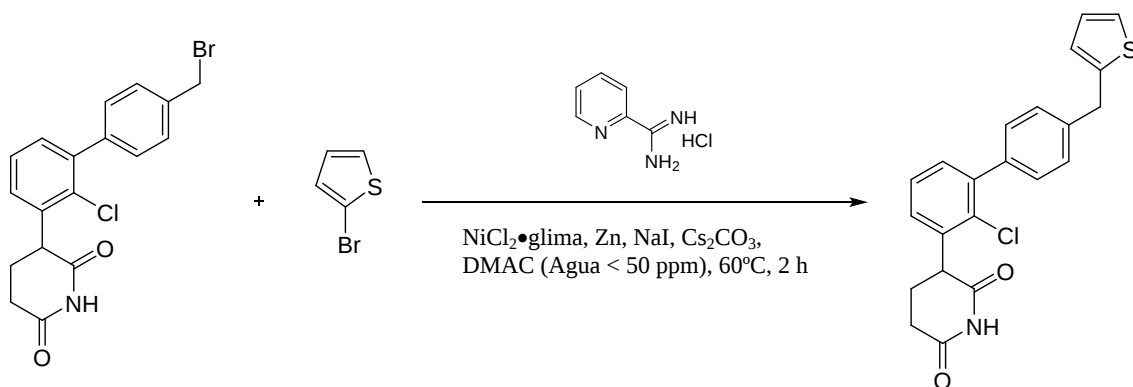
Compuesto 376

10 3-(2-cloro-4'-(pirimidin-5-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona y 5-bromopirimidina en forma análoga al Ejemplo 137.

MS (ESI) m/z 392,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 141. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(tiofen-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 377)

15

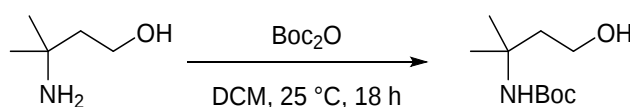


Compuesto 377

3-(2-cloro-4'-(tiofen-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4'-(bromometil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona y 2-bromotiofeno en forma análoga al Ejemplo 137.

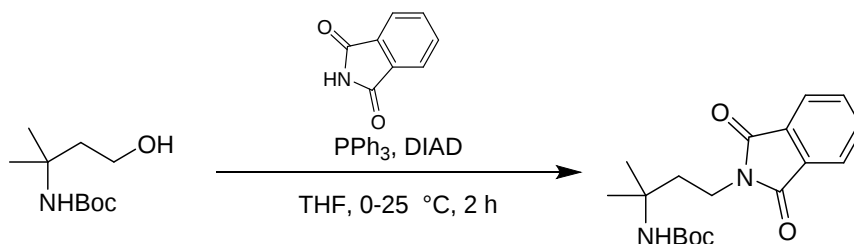
5 MS (ESI) m/z 396,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 142. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(3,6,6-trimetil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 378)



A una solución de 3-amino-3-metilbutan-1-ol (3,00 g, 29,1 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (80 mL) se agregó di-ter-butilo dicarbonato (7,62 g, 34,9 mmol, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a fin de obtener ter-butilo (4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)carbamato (10,0 g, bruto) en forma de un aceite incoloro.

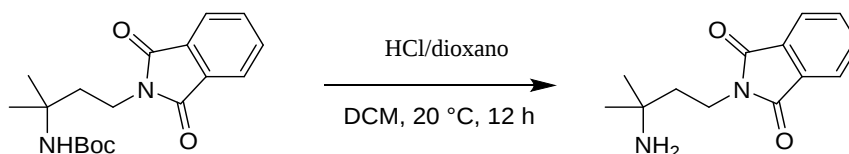
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,41 (s, 1H), 4,41 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,45 (dt, J = 5,2, 6,8 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,18 (s, 6H)



Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de ter-butilo (4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)carbamato (4,00 g, 19,7 mmol, 1,00 eq), isoindolina-1,3-diona (3,76 g, 25,6 mmol, 1,30 eq) y trifenilfosfina (6,70 g, 25,5 mmol, 1,30 eq) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó diisopropil azodicarboxilato (5,18 g, 25,6 mmol, 1,30 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. Se agregaron acetato de etilo (80 mL) y agua (80 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 80 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (120 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo vacío. El

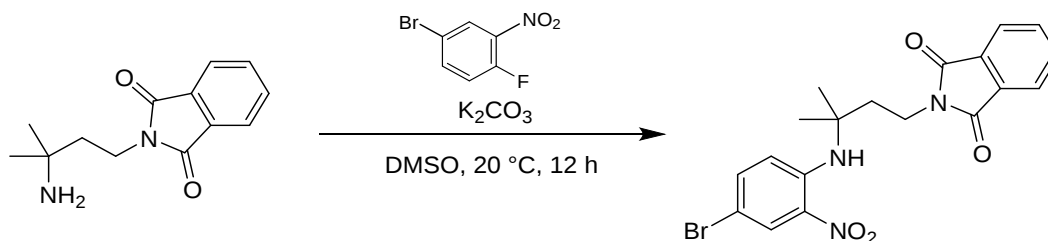
residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 120 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 100 mL/min) a fin de obtener ter-butilo (4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilbutan-2-il)carbamato (10,0 g, bruto) en forma de un sólido de color blanco.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,85 – 7,82 (m, 4H), 4,79 – 4,75 (m, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 2H), 1,96 – 1,90 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,21 (s, 6H).



10 A una solución de ter-butilo (4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilbutan-2-il)carbamato (10,0 g, 30,1 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (50 mL) se agregó ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 5,00 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío a fin de obtener 2-(3-amino-3-metilbutil)isoindolina-1,3-diona (8,00 g, clorhidrato, bruto) en forma de un sólido de color rojo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,87 (s, 2H), 7,89 – 7,83 (m, 4H), 4,81 – 4,72 (m, 2H), 3,69 – 3,59 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

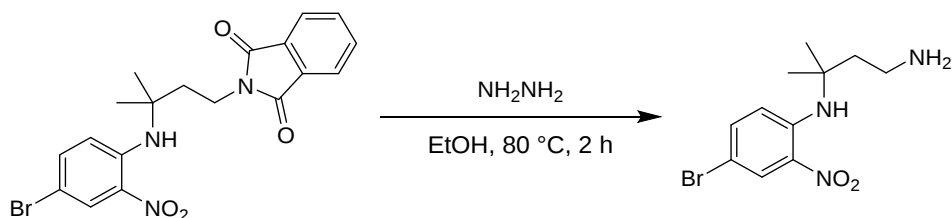


15 A una solución de 2-(3-amino-3-metilbutil)isoindolina-1,3-diona (8,00 g, 34,4 mmol, 1,00 eq) y 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (8,33 g, 37,9 mmol 1,10 eq) en dimetil sulfóxido (50 mL) se agregó carbonato de potasio (9,53 g, 68,9 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. Se agregaron acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), y se separaron las capas.

20 La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (140 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 120 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 120 mL/min) a fin de obtener 2-(3-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-3-metilbutil)isoindolina-1,3-diona (1,20 g, 2,78 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido

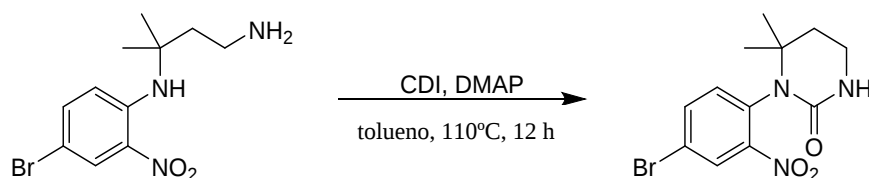
25 de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,01 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 3,2, 5,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H).



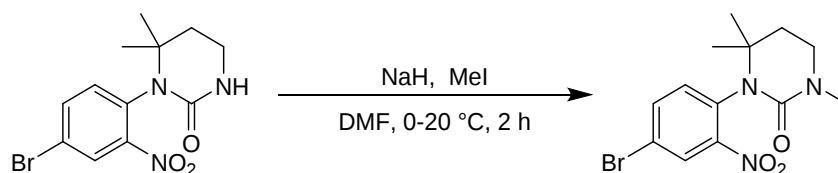
A una solución de 2-(3-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)-3-metilbutil)isoindolina-1,3-diona (1,20 g, 2,78 mmol, 1,00 eq) en etanol (20 mL) se agregó hidrazina monohidrato (818 mg, 13,9 mmol, 85 % de pureza, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a fin de obtener N³-(4-bromo-2-nitrofenil)-3-metilbutano-1,3-diamina (800 mg, bruto) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 2H), 1,42 (s, 6H).



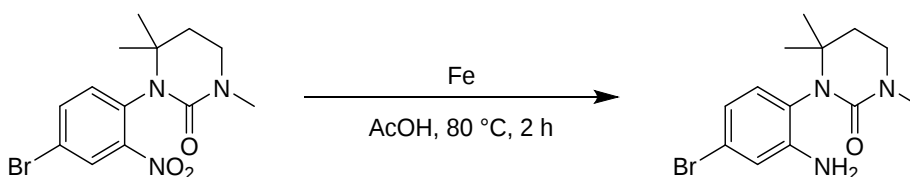
A una solución de N³-(4-bromo-2-nitrofenil)-3-metilbutano-1,3-diamina (800 mg, 2,65 mmol, 1,00 eq) en tolueno (10 mL) se agregaron 1,1'-carbonildiimidazol (515 mg, 3,18 mmol, 1,20 eq) y 4-dimetilaminopiridin (80,0 mg, 0,655 mmol, 0,247 eq). La mezcla se agitó a 110°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) a fin de obtener 1-(4-bromo-2-nitrofenil)-6,6-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (450 mg, 1,37 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,29 – 3,14 (m, 2H), 1,96 – 1,75 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



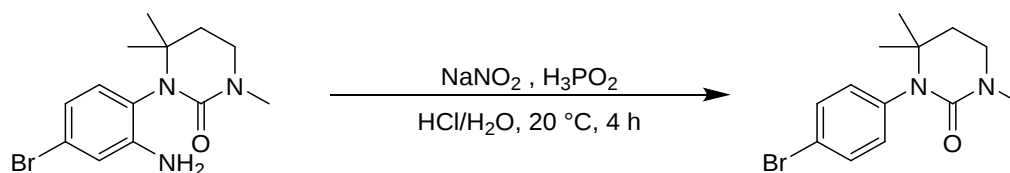
A una solución de 1-(4-bromo-2-nitrofenil)-6,6-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (450 mg, 1,37 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) se agregaron hidruro de sodio (66,0 mg, 1,65 mmol, 60 % de pureza, 1,20 eq) y yoduro de metilo (234 mg, 1,65 mmol, 1,20 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. La mezcla se apagó con agua (50 mL) en gotas lentamente, mientras se agitaba a 0°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se filtraron y se concentraron a fin de obtener el residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) a fin de obtener 3-(4-bromo-2-nitrofenil)-1,4,4-trimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (330 mg, 0,964 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).



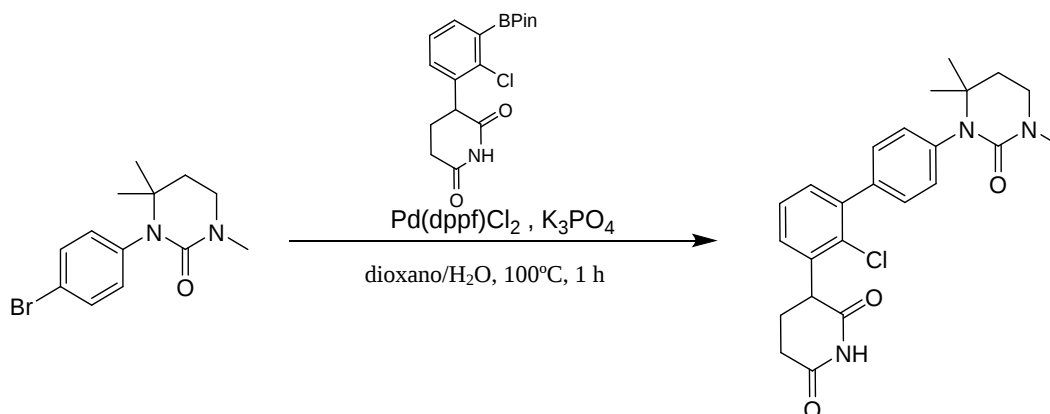
A una solución de 3-(4-bromo-2-nitrofenil)-1,4,4-trimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (330 mg, 0,964 mmol, 1,00 eq) en ácido acético (5 mL) se agregó hierro (269 mg, 4,82 mmol, 4,99 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) a fin de obtener 3-(2-amino-4-bromofenil)-1,4,4-trimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (200 mg, 0,641 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 1H), 3,27 – 3,18 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,19 (dt, J = 5,6, 12,4 Hz, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).



A una solución de 3-(2-amino-4-bromofenil)-1,4,4-trimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (200 mg, 0,641 mmol, 1,00 eq) en ácido clorhídrico (0,15 mL) y agua (3 mL) se agregaron nitrito de sodio (54,0 mg, 0,783 mmol, 1,22 eq) y ácido hipofosforoso (42,0 mg, 0,646 mmol, 1,01 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío a fin de obtener 3-(4-bromofenil)-1,4,4-trimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (150 mg, bruto) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,40 (br s, 1H), 3,31 (br s, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,08 (s, 6H).



Compuesto 378

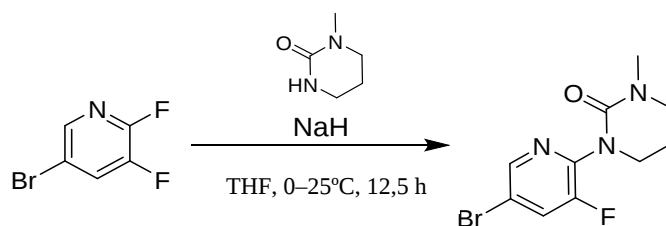
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. A una solución de 3-(4-bromofenil)-1,4,4-trimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (130 mg, 0,437 mmol, 1,00 eq) y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (182 mg, 0,521 mmol, 1,20 eq) en dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agregaron [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (32,0 mg, 0,0438 mmol, 0,100 eq) y fosfato de potasio (279 mg, 1,31 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno.

Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) y luego re-se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-

acetonitrilo]; B%: 34 %–64 %, 10 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(3,6,6-trimetil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (82,16 mg, 185 μ mol, 42 % de rendimiento, 99 % de pureza) en forma de un sólido blanquecino.

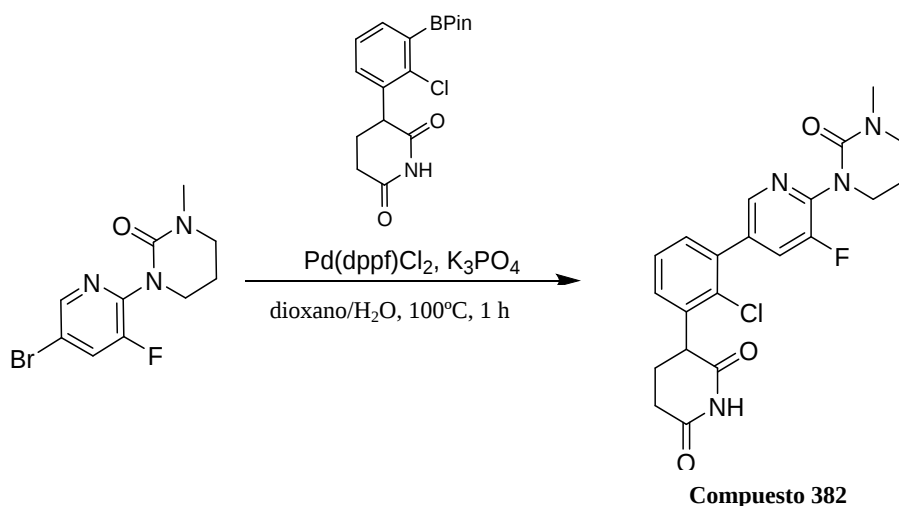
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 5H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,36 (dd, *J* = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,37 – 3,34 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,82 – 2,74 (m, 1H), 2,56 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,34 (dd, *J* = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,14 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 440,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 143. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 382)



Se agregó hidruro de sodio (0,0250 g, 0,625 mmol, 60 % de pureza, 1,21 eq) a una solución de 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (0,0710 g, 0,622 mmol, 1,21 eq) en tetrahydrofurano (4 mL) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. Se agregó 5-bromo-2,3-difluoropiridina (0,100 g, 0,515 mmol, 1,00 eq) a la mezcla bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla final se agitó a 25°C durante 12 h. La reacción se apagó con solución de cloruro de amonio (10 mL) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 5 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g SepaFlash®Silica Flash Column, eluyente de 20 %–40 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 80 mL/min) a fin de obtener 1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (0,0300 g, 0,0916 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 3,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,07 – 1,99 (m, 2H).

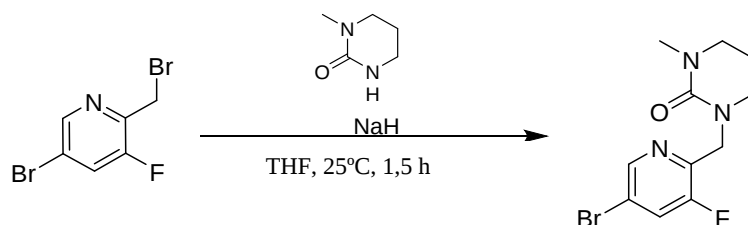


3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,00800 g, 0,0109 mmol, 0,100 eq) se agregó a una solución de 1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (0,0300 g, 0,104 mmol, 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0,0730 g, 0,208 mmol, 2,01 eq) y fosfato de potasio (0,0660 g, 0,310 mmol, 2,99 eq) en dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico)-acetonitrilo]; gradiente: 24 %-44 % B durante 10 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de obtener 3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (0,0227 g, 0,0515 mmol, 49 % de rendimiento, 98 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

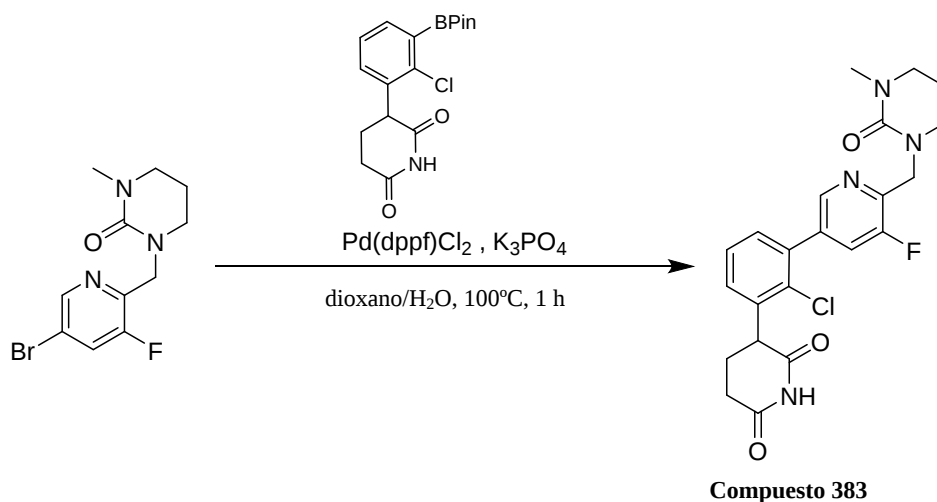
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 4,37 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,34 – 2,28 (m, 1H), 2,07 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* 431,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 144. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-((3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 383)



A una solución de 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (150,00 mg, 1,31 mmol, 1,18 eq) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó hidruro de sodio (54,0 mg, 1,35 mmol, 60 % de pureza, 1,21 eq), la mezcla se agitó a 25°C durante 30 min. Luego a la mezcla se agregó 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluoropiridina (300 mg, 1,12 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se apagó con agua (60 mL) en gotas lentamente mientras se agitaba a 0°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se filtraron y se concentraron a fin de obtener el residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 40 mL/min) a fin de obtener 1-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (100 mg, 0,331 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

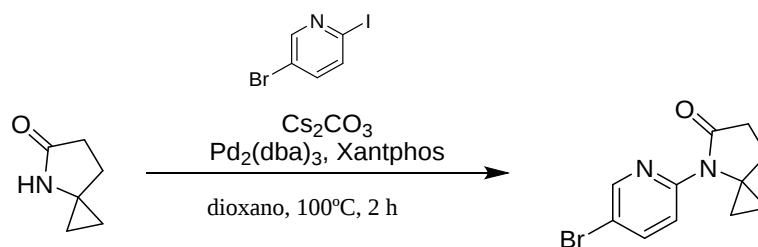


3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-((3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

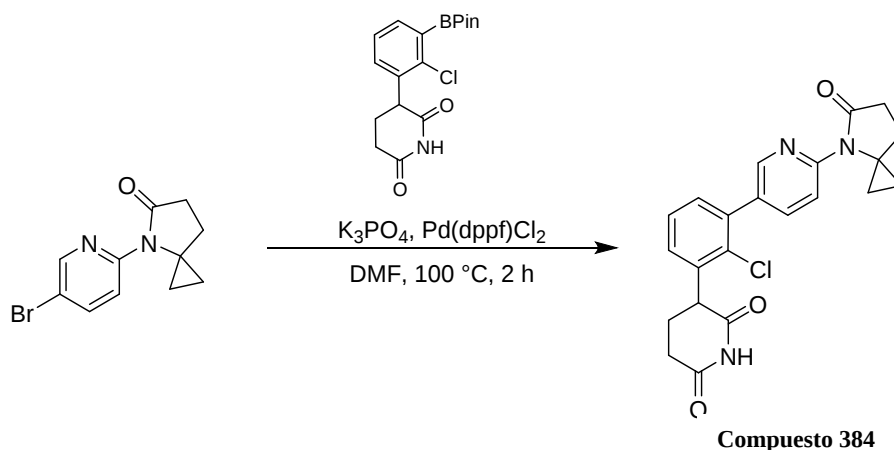
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,98 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,43 (br s, 2H), 3,26 – 3,24 (m, 2H), 3,13 – 3,13 (m, 1H), 2,82 – 2,77 (m, 4H), 2,58 – 2,55 (m, 1H), 2,34 – 2,30 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,94 (td, J = 5,6, 11,6 Hz, 2H).

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 8,38 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,40 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,43 (dq, J = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,05 (td, J = 6,0, 11,6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 445,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 145. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 384)



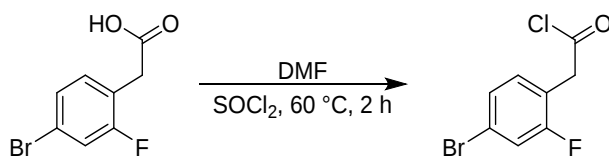
A una solución de 4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (200 mg, 1,80 mmol, 1,00 eq) y 5-bromo-2-iodopiridina (511 mg, 1,80 mmol, 1,00 eq) en dioxano (10,0 mL) se agregaron carbonato de cesio (1,17 g, 3,60 mmol, 2,00 eq), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (49,4 mg, 54,0 μmol , 0,0300 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (104 mg, 180 μmol , 0,100 eq), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la columna de fase inversa (columna: esférica C18, 20–45 μm , 100 Å, SW 40, fase móvil: [agua (0,1 % Ácido fórmico) – acetonitrilo] y se liofilizó a fin de lograr 4-(5-bromopiridin-2-il)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (200 mg, 749 μmol , 21 % de rendimiento) en forma de un aceite de color marrón.



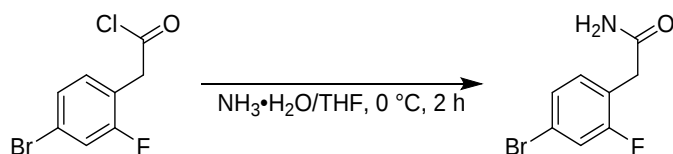
3-(2-cloro-3-(6-(5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(5-bromopiridin-2-il)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,03 – 10,84 (m, 1H), 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 3H), 4,40 – 4,32 (m, 1H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,63 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,57 (br d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 1H), 2,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,49 – 1,41 (m, 2H), 0,74 – 0,63 (m, 2H); MS (ESI) m/z 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

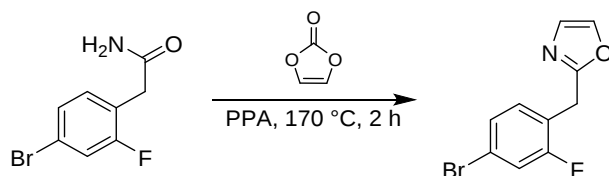
Ejemplo 146. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(oxazol-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 385)



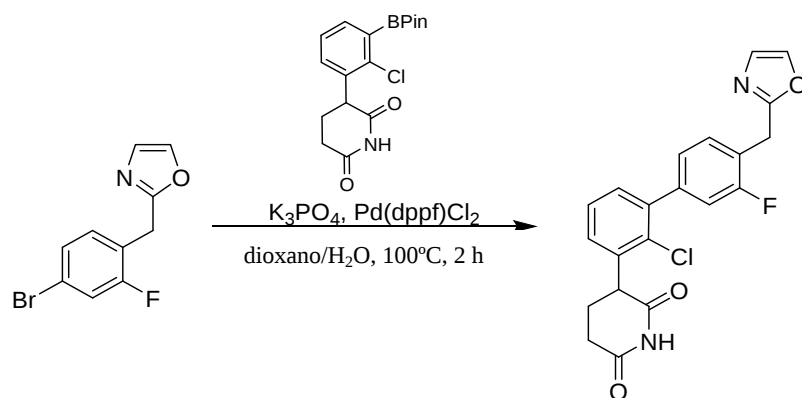
A una solución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil) acético (1,00 g, 4,29 mmol, 1,00 eq) en cloruro de tionilo (20,0 mL) se agregó dimetilformamida (31,3 mg, 429 μmol , 33,0 μL , 0,100 eq), luego la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de lograr cloruro de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetilo (1,00 g, 3,98 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.



Una mezcla de cloruro de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetilo (1,00 g, 3,98 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (5,00 mL) e hidróxido de amonio (10,0 mL) se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). La fase orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida a fin de lograr 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (820 mg, 3,53 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



Una mezcla de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (820 mg, 3,53 mmol, 1,00 eq) y 1,3-dioxol-2-ona (365 mg, 4,24 mmol, 1,20 eq) en ácido polifosfórico (8,00 mL) se agitó a 170°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se diluyó con agua (10 mL). El residuo se purificó por medio de la columna de fase inversa (condición 0,10 % ácido fórmico) y se concentró bajo presión reducida a fin de lograr 2-(4-bromo-2-fluorobencil)oxazol (130 mg, 507 μmol , 14 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

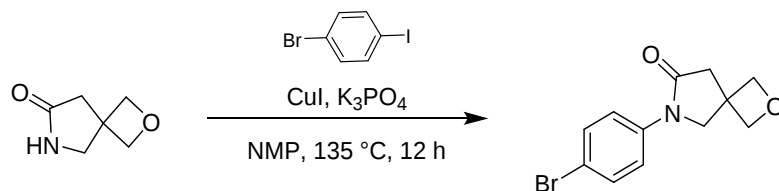


Compuesto 385

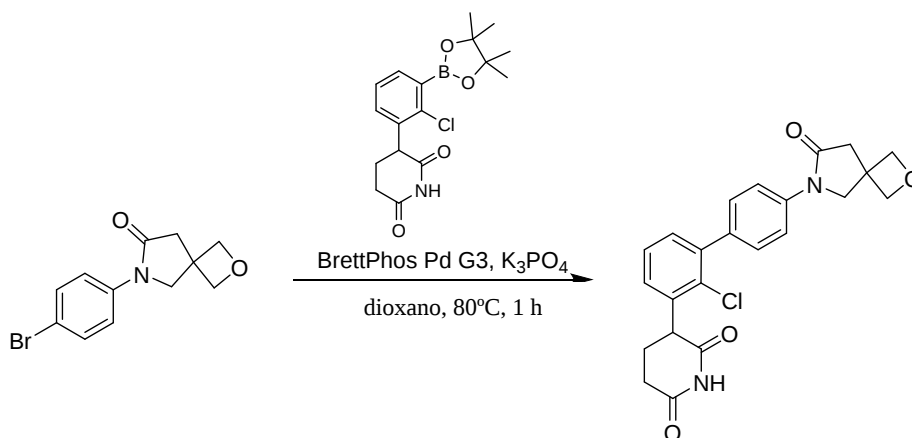
3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(oxazol-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 2-(4-bromo-2-fluorobencil)oxazol de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (br s, 1H), 8,04 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 3H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,56 (br d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 147. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(7-oxo-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 386)



6-(4-bromofenil)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-7-ona se preparó a partir de 2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan-6-ona y 1-bromo-4-yodo-benceno de acuerdo con el Esquema general 7.



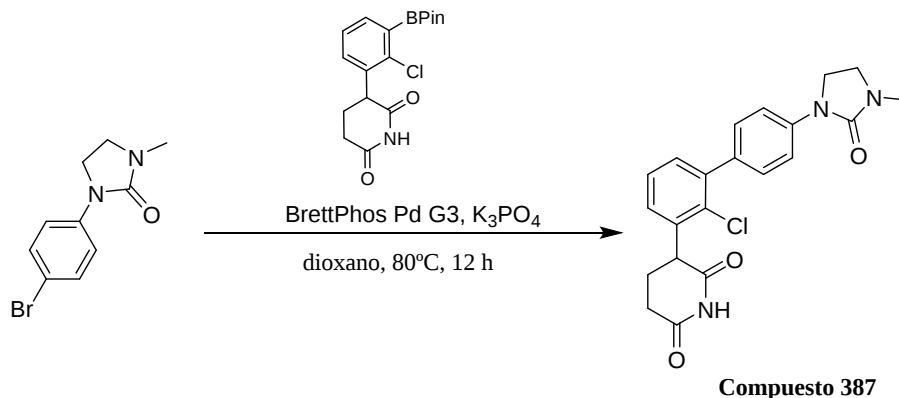
Compuesto 386

3-(2-cloro-4'-(7-oxo-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 6-(4-bromofenil)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-7-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,91 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 4H), 4,69 – 4,59 (m, 4H), 4,34 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,82 – 2,74 (m, 1H), 2,56 (br d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 2,08 – 2,01 (m, 1H); MS (ESI) m/z 425,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

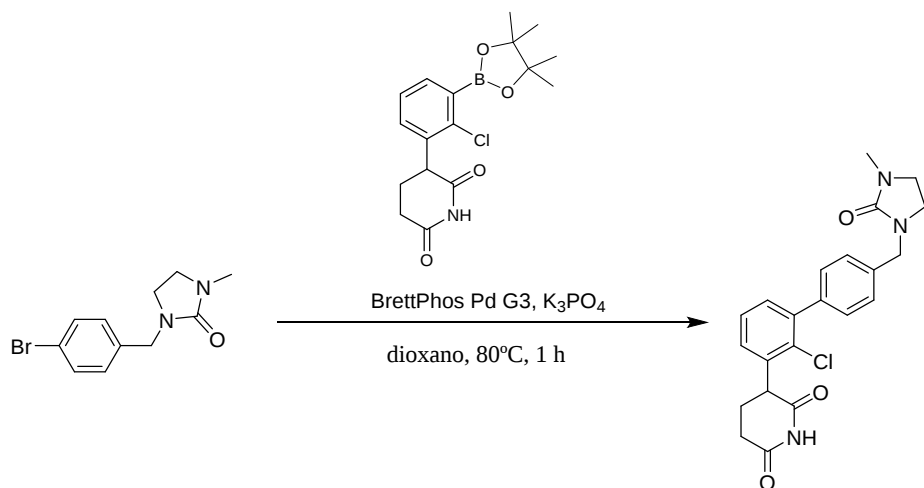
Ejemplo 148. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 387)



3-(2-cloro-4'-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)-3-metilimidazolidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (br s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 5H), 4,34 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 2H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 2,84 – 2,74 (m, 4H), 2,56 (br d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) m/z . 398,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 149. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 388)

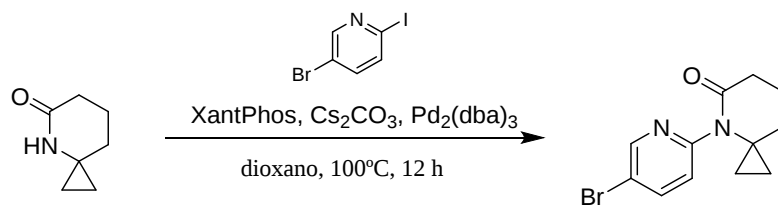


Compuesto 388

3-(2-cloro-4'-((3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromobencil)-3-metilimidazolidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

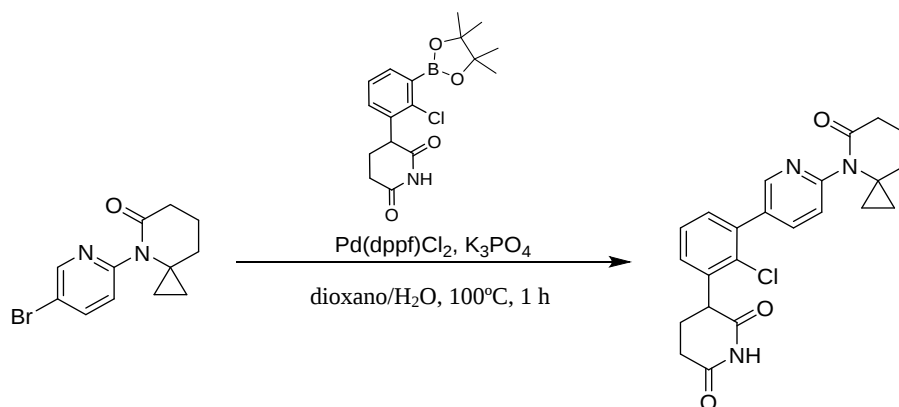
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 4H), 7,34 – 7,28 (m, 3H), 4,36 (br d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 3,23 – 3,17 (m, 2H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,56 (br d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,33 (dq, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 412,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 150. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 389)



A una solución de 5-bromo-2-yodo-piridina (0,680 g, 2,40 mmol, 1,20 eq) y 4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (0,250 g, 2,00 mmol, 1,00 eq) en dioxano (8 mL) se agregaron 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,116 g, 0,200 mmol, 0,100 eq) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,0549 g, 0,0600 mmol, 0,0300 eq) seguido de carbonato de cesio (1,30 g, 3,99 mmol, 2,00 eq) a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 100°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3×20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (sílice, éter de petróleo: acetato de etilo=5:1 a 1:2) a fin de obtener 4-(5-bromopiridin-

2-il)-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (0,0450 g, 0,160 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

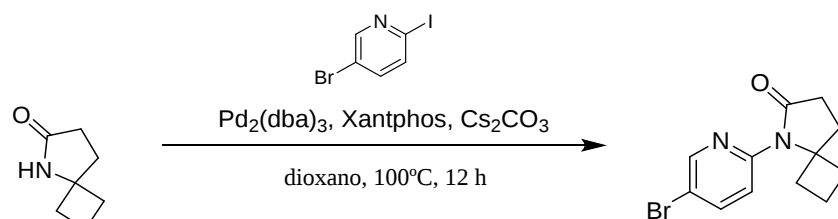


Compuesto 389

3-(2-cloro-3-(6-(5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(5-bromo-2-piridil)-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

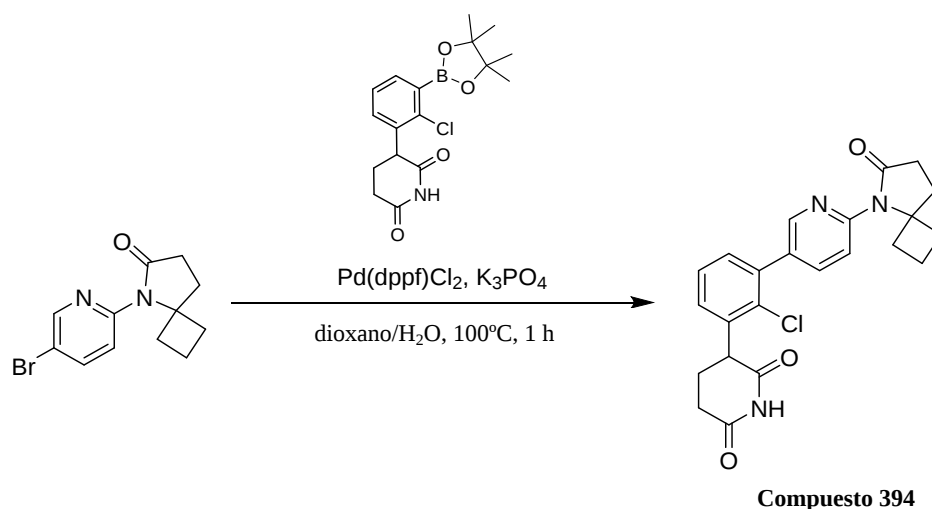
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,61 – 2,57 (m, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 2,00 – 1,93 (m, 2H), 1,91 – 1,85 (m, 2H), 0,81 – 0,72 (m, 2H), 0,68 – 0,60 (m, 2H); MS (ESI) m/z 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 151. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(6-oxo-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 394)



Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (0,100 g, 0,799 mmol, 1,00 eq) en dioxano (2,0 mL) se agregaron 5-bromo-2-iodopiridina (0,227 g, 0,800 mmol, 1,00 eq), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,0460 g, 0,0800 mmol, 0,100 eq), carbonato de cesio (0,520 g, 1,60 mmol, 2,00 eq) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,0220 g, 0,0240 mmol, 0,0300 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g SepaFlash®Silica Flash Column, eluyente de 50 %-100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 30 mL/min a fin de obtener 5-(5-bromopiridin-2-il)-5-

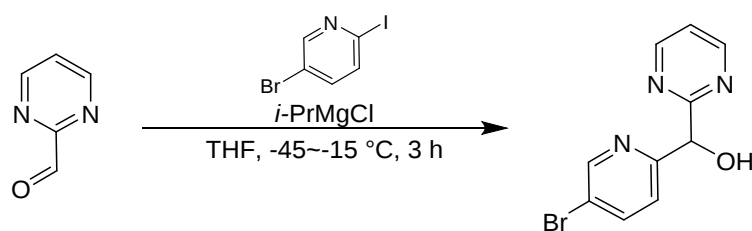
azaspiro[3.4]octan-6-ona (0,0600 g, 0,213 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-(2-cloro-3-(6-(6-oxo-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5-(5-bromopiridin-2-il)-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,94 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 3H), 4,37 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 3,01 – 2,98 (m, 2H), 2,89 – 2,72 (m, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 3H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 2,31 – 2,24 (m, 2H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,98 (m, 2H), 1,81 – 1,76 (m, 2H); MS (ESI) m/z 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

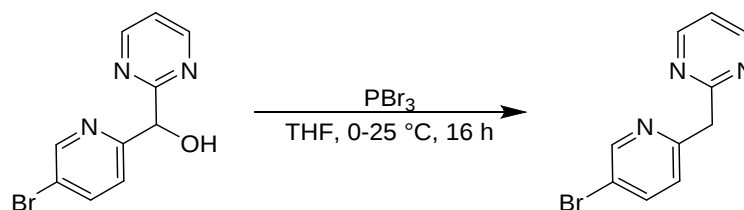
Ejemplo 152. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(pirimidin-2-ilmetil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 400)



A una solución de 5-bromo-2-yodopiridina (2,49 g, 8,79 mmol, 0,950 eq) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se agregó por goteo cloruro de isopropilmagnesio (2,00 M, 4,63 mL, 1,00 eq) a -15°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h, y luego se agregó pirimidina-2-carbaldehído (1,00 g, 9,25 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (10,0 mL) por goteo a -45°C . La mezcla resultante se agitó a -45°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 3/1 a 0/1) y se concentró bajo presión reducida a fin de lograr (5-bromopiridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol (1,16 g, 4,36 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

5



10

A una solución de (5-bromopiridin-2-il)(pirimidin-2-il)metanol (100 mg, 376 μ mol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (1,00 mL) se agregó tribromuro de fósforo (305 mg, 1,13 mmol, 3,00 eq) a 0°C, luego la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. La mezcla de reacción se apagó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), y luego se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna de fase inversa (condición de 0,1 % ácido fórmico) y se liofilizó a fin de lograr 2-((5-bromopiridin-2-il)metil)pirimidina (75,0 mg, 299 μ mol, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

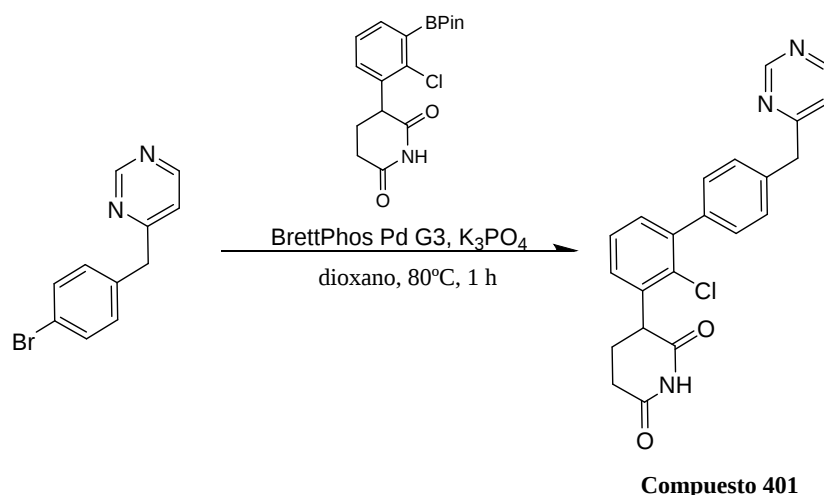
15

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(6-(pirimidin-2-ilmetil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 2-((5-bromopiridin-2-il)metil)pirimidina de acuerdo con el Esquema general 1.

20

MS (ESI) m/z 393,2 [M+H]⁺.

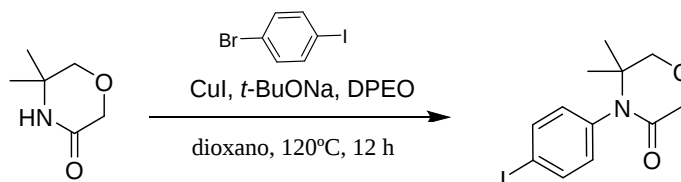
Ejemplo 153. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(pirimidin-4-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 401)



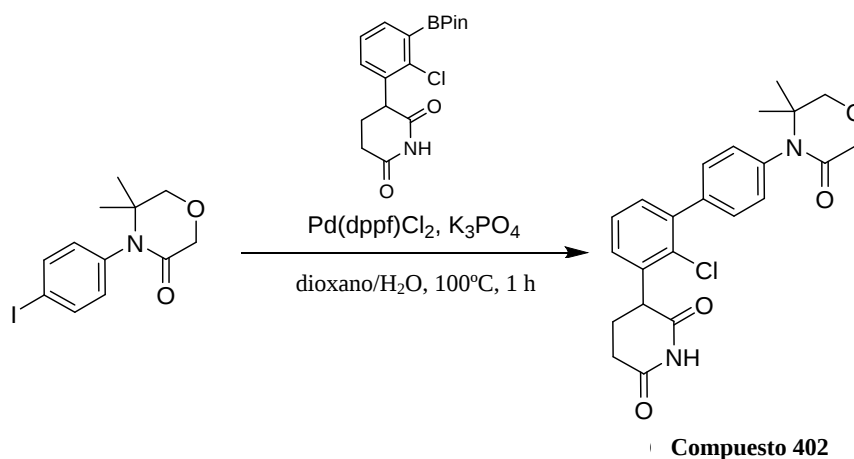
3-(2-cloro-4'-(pirimidin-4-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 4-(4-bromobencil)pirimidina de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (br s, 1H), 9,11 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 6H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 5,2, 12,2 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,58 – 2,54 (m, 1H), 2,32 (td, *J* = 3,6, 8,8 Hz, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 392,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 154. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(3,3-dimetil-5-oxomorfolino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 402)



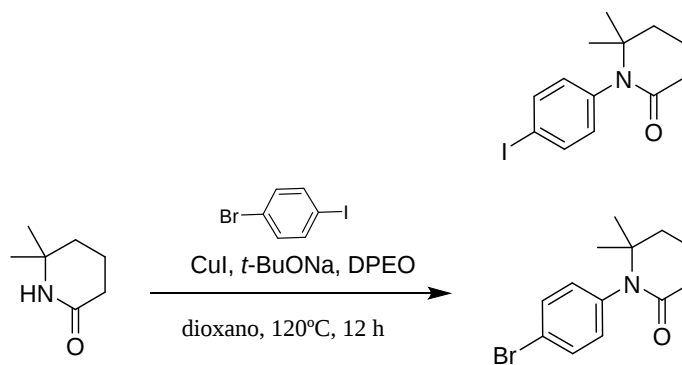
Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 5,5-dimetilmorfolin-3-ona (100 mg, 774 μ mol, 1,00 eq), 1-bromo-4-yodobenceno (329 mg, 1,16 mmol, 1,50 eq) y ter-butóxido de sodio (223 mg, 2,32 mmol, 3,00 eq) en dioxano (4 mL) se agregaron yoduro de cobre (I) (30,0 mg, 158 μ mol, 0,200 eq) y *N*¹,*N*²-difenetiloxalamida (92,0 mg, 310 μ mol, 0,400 eq) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 120°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró sobre *Celite*. La torta filtro se lavó con acetato de etilo (20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 30 %–60 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 50 mL/min) y HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico)–acetonitrilo]; gradiente: 34 %–64 % B durante 10 min) y se liofilizó a fin de obtener 4-(4-yodofenil)-5,5-dimetilmorfolin-3-ona (44,0 mg, 129 μ mol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



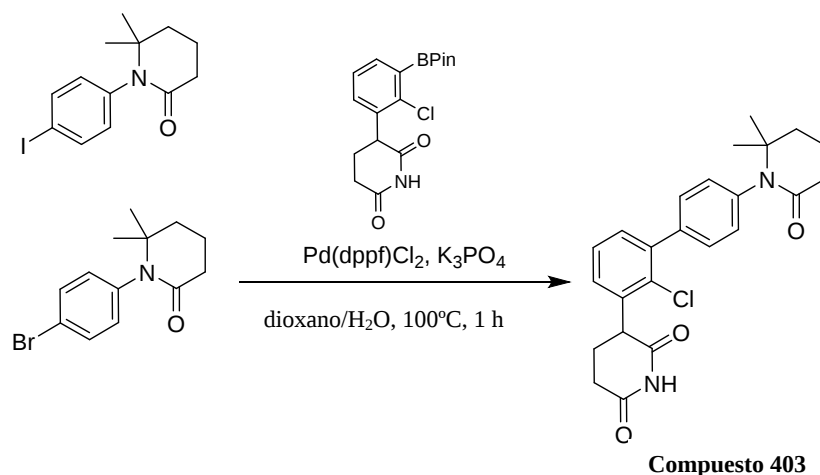
3-(2-cloro-4'-(3,3-dimetil-5-oxomorfolino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(4-yodofenil)-5,5-dimetilmorfolin-3-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,93 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 – 7,33 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,36 (dd, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,57 – 2,53 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,14 – 1,99 (m, 1H), 1,19 (s, 6H); MS (ESI) m/z 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 155. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2,2-dimetil-6-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 403)



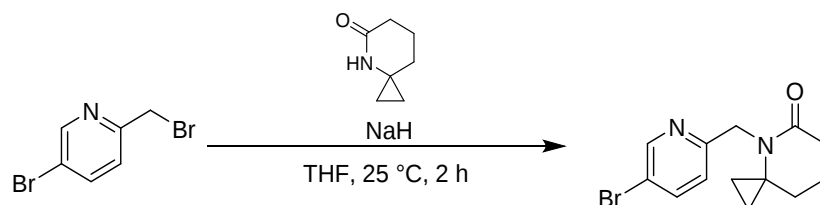
1-(4-bromofenil)-6,6-dimetil-piperidin-2-ona y 1-(4-yodofenil)-6,6-dimetilpiperidin-2-ona se prepararon a partir de 6,6-dimetilpiperidin-2-ona y 1-bromo-4-yodobenceno como en el Ejemplo 154.



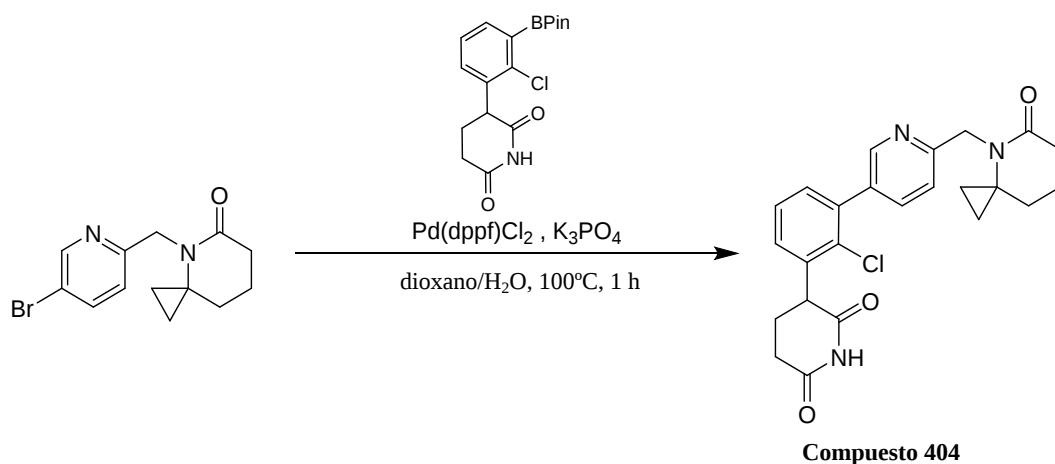
3-(2-cloro-4'-(2,2-dimetil-6-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A), 1-(4-bromofenil)-6,6-dimetil-piperidin-2-ona y 1-(4-yodofenil)-6,6-dimetilpiperidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,93 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 3H), 7,16 – 7,14 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,36 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,57 – 2,55 (m, 1H), 2,44 – 2,25 (m, 3H), 2,14 – 1,99 (m, 1H), 1,87 (d, J = 3,2 Hz, 4H), 1,19 (s, 6H); MS (ESI) m/z 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 156. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-((5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 404)



A una solución de 4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (125 mg, 0,999 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (4 mL) se agregaron hidruro de sodio (48,0 mg, 1,20 mmol, 60 % de pureza, 1,20 eq) y 5-bromo-2-(bromometil)piridina (250 mg, 0,996 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se apagó con agua (50 mL) mientras se agitaba a 0°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 40 %-100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) a fin de obtener 4-((5-bromopiridin-2-il)metil)-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona (150 mg, 0,508 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



3-(2-cloro-3-(6-((5-oxo-4-azaspiro[2.5]octan-4-il)metil)piridin-3-il)fenil)-piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-((5-bromopiridin-2-il)metil)-4-azaspiro[2.5]octan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,93 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,37 – 2,33 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,76 – 1,69 (m, 2H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,64 – 0,56 (m, 2H)

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ = 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,31 (m, 4H), 4,59 (s, 2H), 4,40 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50 – 2,34 (m, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,04 – 1,97 (m, 2H), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,06 – 0,95 (m, 2H), 0,72 – 0,64 (m, 2H); MS (ESI) m/z 438,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 157. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 405)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-1-azaspiro[3.3]heptan-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 1-(4-bromofenil)-1-azaspiro[3.3]heptan-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 409,1 [M+H]⁺.

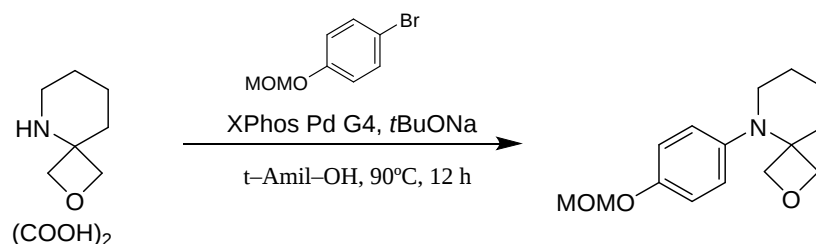
Ejemplo 158. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobencod[isotiazol-7-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 406)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(2-metil-1,1-

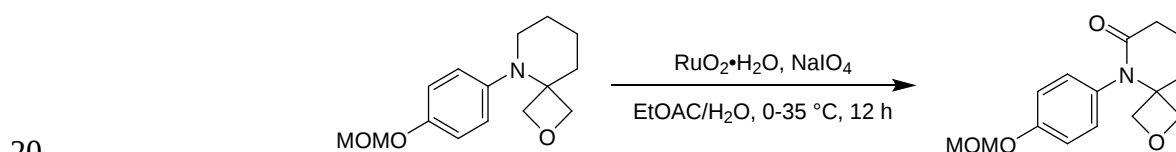
dioxido-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-7-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 4-(2-metil-1,1-dióxido-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-7-il)fenilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

5 MS (ESI) m/z 481,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 159. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 407)



Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonano oxalato (750 mg, 3,45 mmol, 1,00 eq), 1-bromo-4-(metoximetoxi)benceno (1,12 g, 5,18 mmol, 1,50 eq) y ter-butóxido de sodio (1,33 g, 13,8 mmol, 4,00 eq) en 2-metilbutan-2-ol (10 mL) se agregó metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2,4,6-tri-*i*-propil-1,1-bifenil)(2-metilamino-1,1-bifenil-2-il)paladio(II) (596 mg, 693 μ mol, 0,201 eq) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 90°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 50 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %-20 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 5-[4-(metoximetoxi)fenil]-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonano (900 mg, 3,25 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

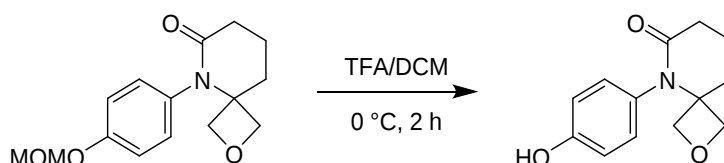


La reacción se realizó en tres lotes (2 $\times$ 300 mg de compuesto 2).

A una solución de periodato de sodio (1,16 g, 5,44 mmol, 5,03 eq) en agua (30 mL) se agregó óxido de rutenio(IV), hidrato (165 mg, 1,09 mmol, 1,01 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 3 min. Luego se agregaron acetato de etilo (30 mL) y 5-[4-(metoximetoxi)fenil]-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonano (300 mg, 1,08 mmol, 1,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 35°C durante 12 h. Luego la mezcla se vertió en sulfito disódico acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna:

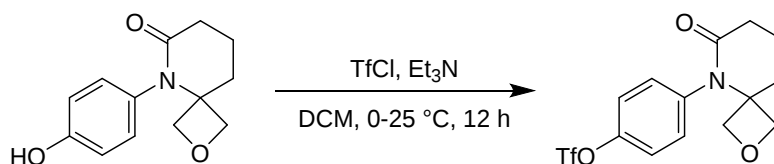
Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 17 %–37 % B sobre 9 min) a fin de obtener 5-[4-(metoximetoxi)fenil]-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (140 mg, 480 μmol, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

5



A una solución de 5-(4-(metoximetoxi)fenil)-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (140 mg, 480 μmol, 1,00 eq) en diclorometano (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2,96 mL) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se liofilizó a fin de obtener 5-(4-hidroxifenil)-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (110 mg, 424 μmol, 88 % de rendimiento, 90 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

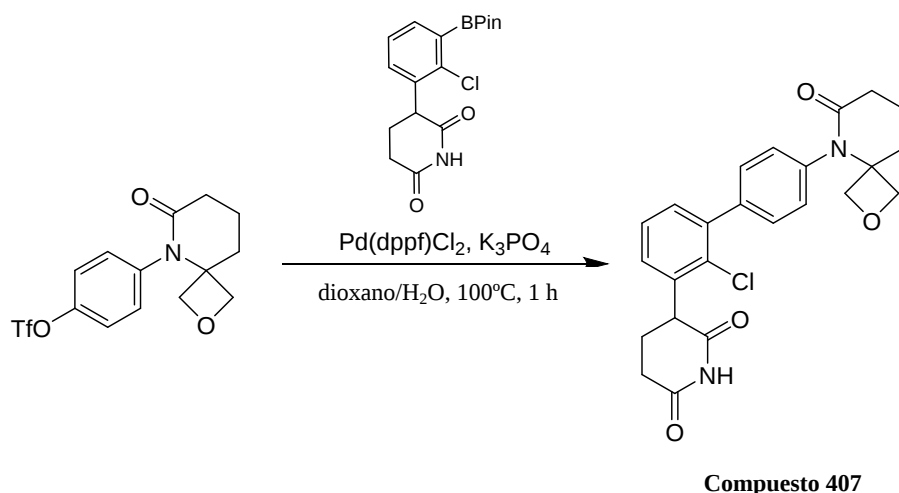
10



Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 5-(4-hidroxifenil)-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-6-ona (110 mg, 424 μmol, 1,00 eq) y trietilamina (172 mg, 1,70 mmol, 4,01 eq) en diclorometano (5 mL) se agregó cloruro de trifluorometanosulfonilo (215 mg, 1,28 mmol, 3,01 eq) a 0°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 × 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 31 %–61 % B durante 10 min) a fin de obtener [4-(6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)fenil] trifluorometanosulfonato (90,0 mg, 234 μmol, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

15

20

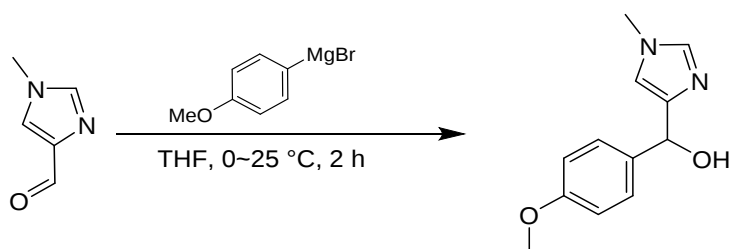


3-(2-cloro-4'-(6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(6-oxo-2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)fenilo trifluoro-metanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

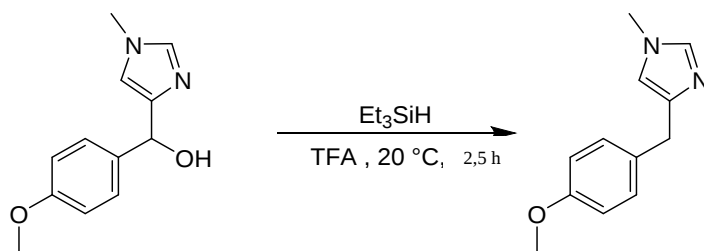
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,44 – 4,27 (m, 3H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,47 – 2,40 (m, 2H), 2,39 – 2,29 (m, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 2H).

MS (ESI) m/z 439,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

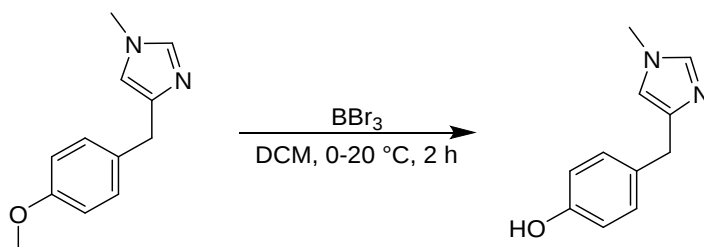
Ejemplo 160. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 408)



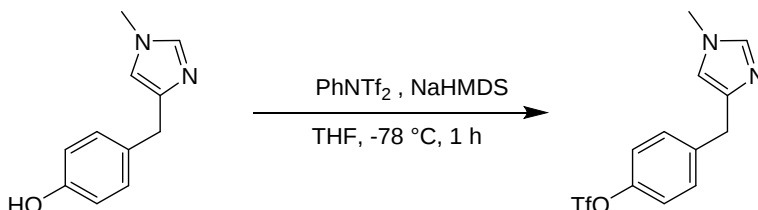
A una solución de 1-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (1,00 g, 9,08 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se agregó bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (2,88 g, 13,6 mmol, 3,01 mL, 1,50 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 1 %–12 % B durante 9 min) a fin de lograr (4-metoxifenil)(1-metil-1H-imidazol-4-il)metanol (807 mg, 3,66 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.



A una solución de (4-metoxifenil)(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanol (800 mg, 3,67 mmol, 1,00 eq) en ácido trifluoroacético (9 mL) se agregó trietilsilano (852 mg, 7,33 mmol, 1,17 mL, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 2,5 h. La solución de la reacción se ajustó a pH = 7 con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se vertió en agua (50 mL), y luego se extrajo con acetato de etilo (3×40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Acetato de etilo = 2/1 a 1/1) a fin de lograr 4-(4-metoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol (607 mg, 2,79 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

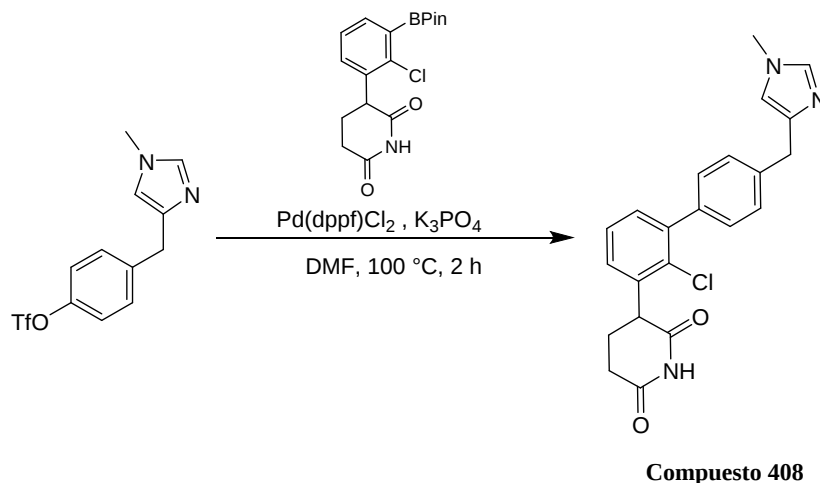


A una solución de 4-(4-metoxibencil)-1-metil-1*H*-imidazol (300 mg, 1,40 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (1,00 mL) se agregó tribromoborano (1,49 g, 5,93 mmol, 571 μL , 4,00 eq) a 0°C . Luego la mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la columna de fase inversa (C18, 80 g; condición: agua/ acetonitrilo = 100:0 a 0:100, 0,1 % ácido fórmico) a fin de lograr 4-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)fenol (145 mg, 770 μmol , 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 4-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)fenol (120 mg, 637 μmol , 1,00 eq) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó hexametildisilazano de sodio (1 M, 956 μL , 1,50 eq) a -78°C ; la mezcla se agitó a -78°C durante 0,5 h, luego se agregó 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (284 mg, 796 μmol , 1,25 eq) en tetrahidrofurano

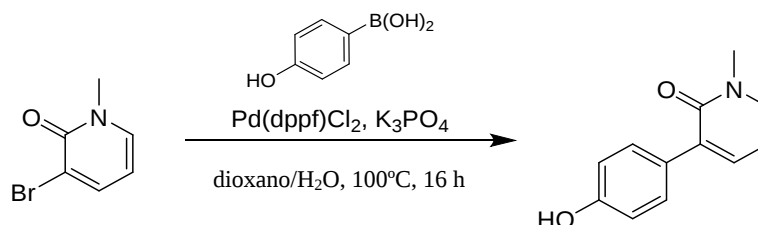
(1,00 mL), y la mezcla se agitó a -78°C durante otras 0,5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 150×25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 16 %–46 % B sobre 9 min) a fin de lograr 4-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)fenilo trifluorometanosulfonato (40,0 mg, 124 μmol , 19 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



3-(2-cloro-4'-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)fenilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

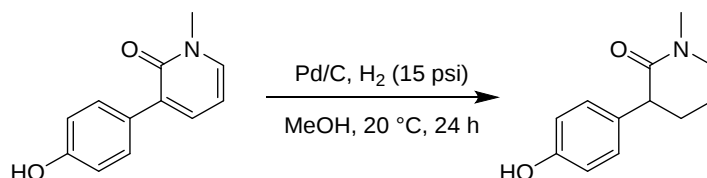
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 7H), 6,88 (s, 1H), 4,34 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H); MS (ESI) m/z 394,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 161. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((*R*)-1-metil-2-oxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 409)

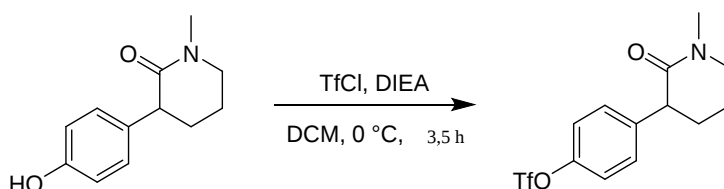


[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,973 g, 1,33 mmol, 0,100 eq) se agregó a una solución de ácido 3-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (2,50 g, 13,3 mmol, 1,00 eq), (4-hidroxifenil)borónico (2,20 g, 16,0 mmol, 1,20 eq) y fosfato de potasio (8,47 g, 39,9 mmol, 3,00 eq) en agua (5 mL) y dioxano (25 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se

agitó a 100°C durante 16 h. Luego la mezcla se enfrió hasta 25°C y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g SepaFlash®Silica Flash Column, eluyente de 20 %-40 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 80 mL/min) a fin de obtener 3-(4-hidroxifenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,50 g, 5,96 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

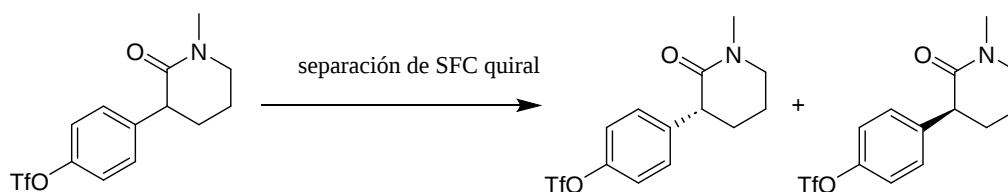


A una solución de 3-(4-hidroxifenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,10 g, 5,47 mmol, 1,00 eq) en metanol (50 mL) se agregó paladio sobre carbono (1,10 g, 1,03 mmol, 10 % en peso, 1,00 eq) a 25°C bajo atmósfera de argón. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó a 20°C durante 24 h bajo atmósfera de hidrógeno (103 kPa (15 psi)). Después de finalizar la reacción, la mezcla resultante se filtró sobre *Celite*, y la torta filtro se lavó con metanol (50 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se trituró con acetato de etilo (6 mL) a 20°C durante 1 h, luego se filtró. La torta filtro se concentró bajo presión reducida a fin de obtener 3-(4-hidroxifenil)-1-metilpiperidin-2-ona (0,700 g, 3,14 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



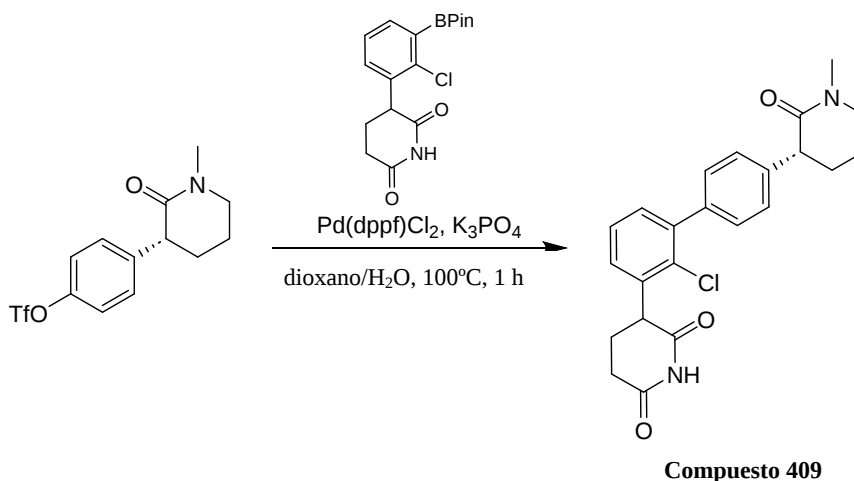
Una solución de 3-(4-hidroxifenil)-1-metilpiperidin-2-ona (0,300 g, 1,46 mmol, 1,00 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,223 g, 1,72 mmol, 1,18 eq) en diclorometano (10 mL) se enfrió hasta 0°C, y se agregó cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,287 g, 1,70 mmol, 1,16 eq) durante 0,5 h, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se apagó con solución de cloruro de amonio (10 mL). La mezcla de reacción luego se extrajo con diclorometano (3 × 5 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (ácido trifluoroacético) – acetonitrilo]; gradiente: 48 %-68 % B sobre 7 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de obtener 4-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)

fenilo trifluorometanosulfonato (0,200 g, 0,593 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



Este experimento se usó para aislar los dos isómeros por separación de SFC quiral. 4-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il) fenilo trifluorometanosulfonato (0,260 g, 0,771 mmol, 1,00 eq) se purificó por medio de la SFC quiral (Instrumento: sistema Waters 80Q Preparative SFC; columna Daicel Chiral Pak AD, 250 mm × 30 mm D. I., 5 µm tamaño de partícula; fase móvil: Fase A para dióxido de carbono supercrítico; Fase B para etanol (0,1 % hidróxido de amonio); elución isocrática: 25 % fase B en dióxido de carbono supercrítico; caudal: 55 g/min; retención: tiempo de ciclo: 5,3 min; contrapresión: 10 MPa (100 bar) para mantener el dióxido de carbono en flujo supercrítico; UV: 220 nm). La fracción deseada se recogió y se evaporó bajo presión reducida, y luego se liofilizó. Se separaron dos picos. Pico 1 (tiempo de retención = 0,799 min): la fracción deseada se evaporó bajo presión reducida y se liofilizó a fin de lograr (R)-4-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il) fenilo trifluorometanosulfonato (0,150 g, 0,436 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

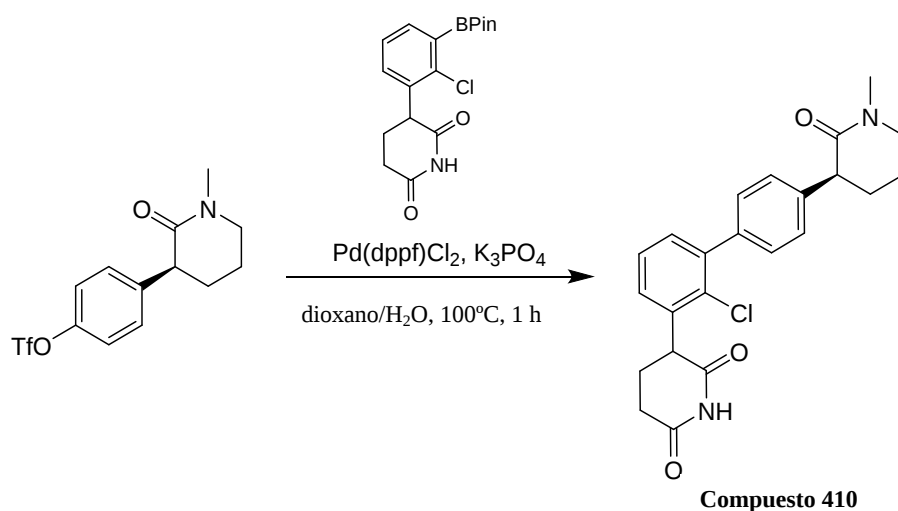
Pico 2 (tiempo de retención = 1,105 min): la fracción deseada se evaporó bajo presión reducida y se liofilizó a fin de lograr (S)-4-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il) fenilo trifluorometano sulfonato (0,160 g, 0,460 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-(2-cloro-4'-((R)-1-metil-2-oxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y (R)-4-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il) fenilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 5H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 2H); MS (ESI) m/z 411,2/413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

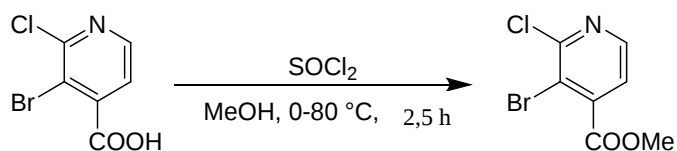
5 **Ejemplo 162. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((S)-1-metil-2-oxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 410)**



10 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-((S)-1-metil-2-oxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y (S)-4-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)fenilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

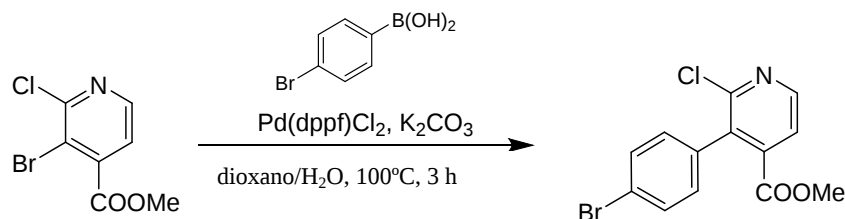
15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 5H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,39 – 3,31 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,15 – 1,99 (m, 2H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,88 – 1,75 (m, 2H); MS (ESI) m/z 411,2, 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 163. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(4-(metoximetil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 411)

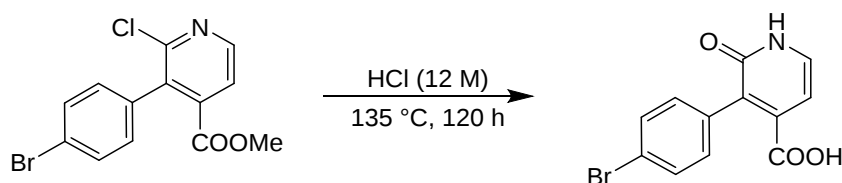


20 Se agregó cloruro de tionilo (10,1 g, 84,6 mmol, 5,00 eq) a una solución de ácido 3-bromo-2-cloroisonicotínico (4,00 g, 16,9 mmol, 1,00 eq) en metanol (40 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 h. Luego la mezcla se enfrió hasta 25°C y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de
25 sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 30–50 % acetato

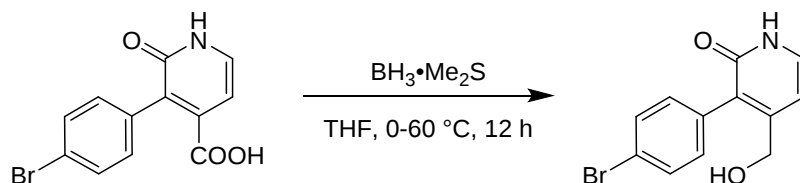
de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de lograr metilo 3-bromo-2-cloroisonicotinato (3,70 g, 13,3 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un aceite de color blanco.



5 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,08 g, 1,48 mmol, 0,100 eq) se agregó a una solución de metilo 3-bromo-2-cloroisonicotinato (3,70 g, 14,8 mmol, 1,00 eq), ácido (4-bromofenil)-borónico (3,56 g, 17,7 mmol, 1,20 eq) y carbonato de potasio (6,12 g, 44,3 mmol, 3,00 eq) en dioxano (35 mL) y agua (7 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se concentró bajo presión reducida. El producto
10 bruto se purificó por medio de la columna de fase inversa (0,1 % ácido fórmico) y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener metilo 3-(4-bromofenil)-2-cloroisonicotinato (1,60 g, 4,90 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un aceite de color marrón.

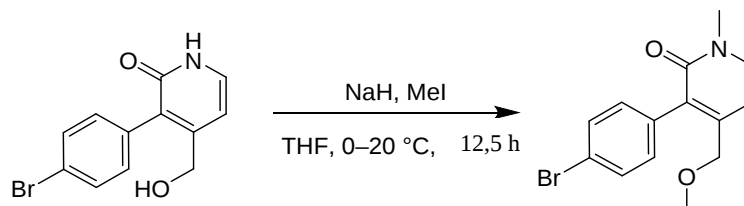


Una solución de metilo metilo 3-(4-bromofenil)-2-cloroisonicotinato (1,40 g, 4,29 mmol, 1,00 eq) en ácido clorhídrico (12 M, 35,0 mL) se agitó a 135°C durante 120 h. La mezcla
15 se enfrió hasta 25°C y se vertió en agua helada (15 mL). La mezcla se filtró. La torta filtro se secó bajo presión reducida a fin de lograr ácido 3-(4-bromofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (1,10 g, 3,48 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

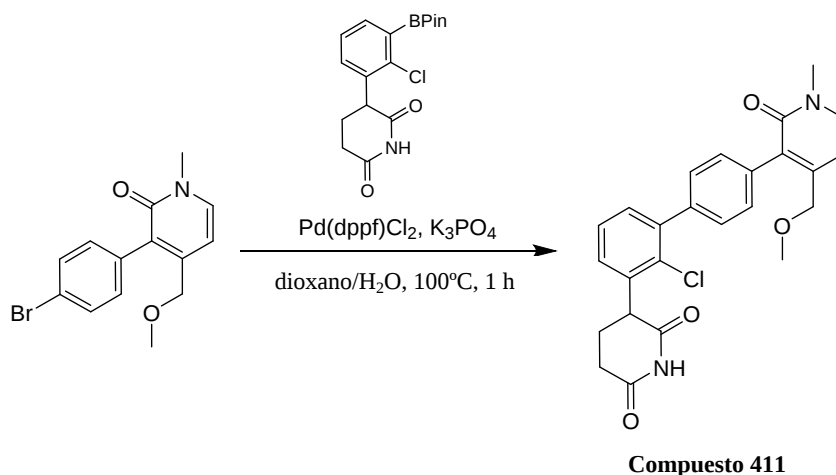


20 Se agregó complejo de borano dimetil sulfuro (10 M, 0,6 mL, 3,00 eq) a una solución de ácido 3-(4-bromofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (0,600 g, 2,04 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con metanol (5 mL) y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se
25 purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 40 mm × 15 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 13 %-43 % B durante 15

min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de obtener 3-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)piridin-2(1*H*)-ona (0,350 g, 1,25 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



5 Hidruro de sodio (0,107 g, 2,68 mmol, 60 % de pureza, 3,00 eq) se agregó a una solución de 3-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)piridin-2(1*H*)-ona (0,250 g, 0,892 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (8 mL) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. Luego se agregó yoduro de metilo (0,443 g, 3,12 mmol, 3,50 eq) a la mezcla a 25°C. La mezcla final se agitó a 25°C durante 12 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g SepaFlash®Silica Flash Column, eluyente de 60–90 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 80 mL/min) a fin de
10 obtener 3-(4-bromofenil)-4-(metoximetil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0,220 g, 0,714 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

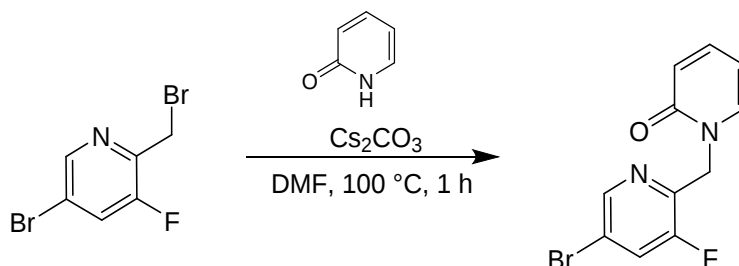


3-(2-cloro-4'-(4-(metoximetil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 3-(4-bromofenil)-4-(metoximetil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

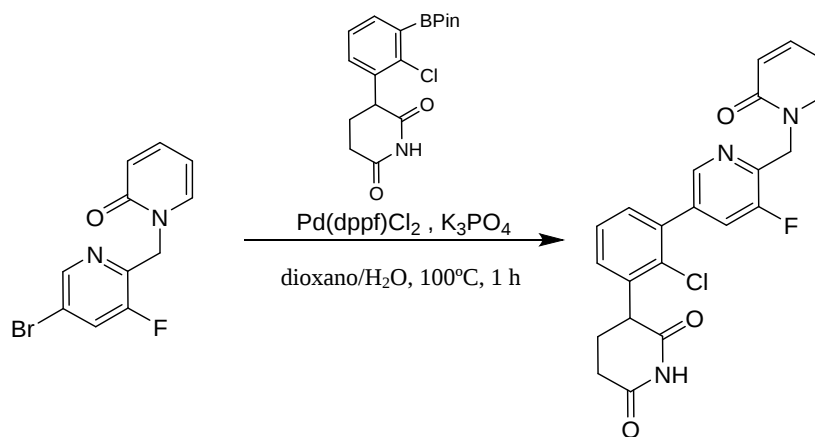
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* =

5,2, 12,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) m/z 451,2, 453,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 164. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 412)



A una solución de 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluoropiridina (300 mg, 1,12 mmol, 1,00 eq) y piridin-2(1H)-ona (128 mg, 1,35 mmol, 1,21 eq) en dimetil formamida (3 mL) se agregó carbonato de cesio (727 mg, 2,23 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. Se agregaron acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0 %–100 % etil acetato/éter de petróleo, gradiente @ 20 mL/min) a fin de obtener 1-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (170 mg, 0,601 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 412

3-(2-cloro-3-(5-fluoro-6-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

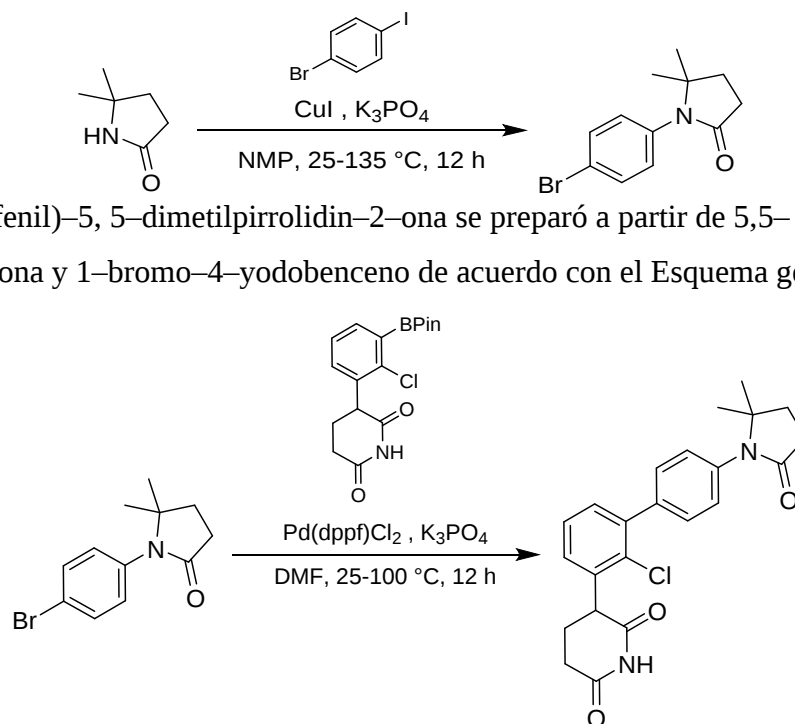
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 6,39 (d, J = 9,2

Hz, 1H), 6,32 – 6,23 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,36 (dd, $J = 5,2, 12,4$ Hz, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,38 – 2,31 (m, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 426,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 165. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2, 2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 413)

5

1-(4-bromofenil)-5, 5-dimetilpirrolidin-2-ona se preparó a partir de 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona y 1-bromo-4-yodobenceno de acuerdo con el Esquema general 7.



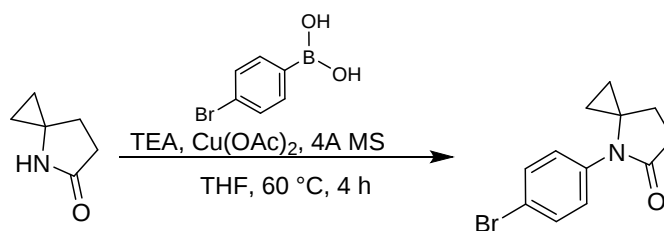
Compuesto 413

3-(2-cloro-4'-(2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 10,93$ (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,36 (dd, $J = 5,2, 12,4$ Hz, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,48 – 2,45 (m, 2H), 2,38 – 2,30 (m, 1H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 2,04 – 1,99 (m, 2H), 1,24 (s, 6H); MS (ESI) m/z 411,2 $[M+H]^+$.

15

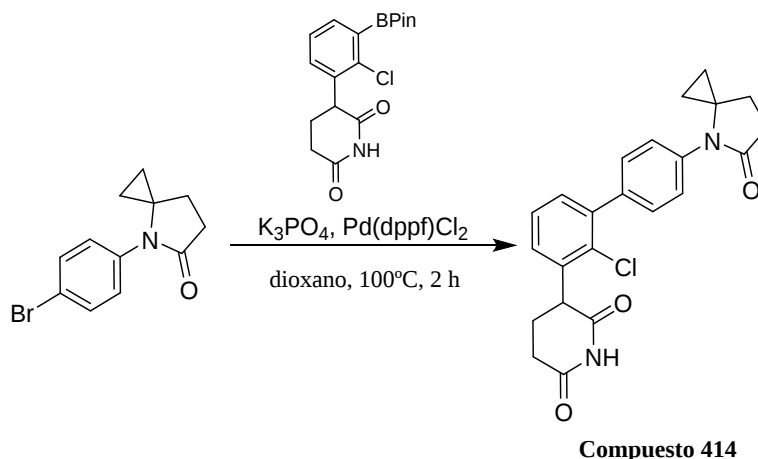
Ejemplo 166. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 414)



20

A una solución de 4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (160 mg, 1,44 mmol, 1,00 eq) y ácido (4-bromofenil) borónico (723 mg, 3,60 mmol, 2,50 eq) en tetrahidrofurano (1 mL) se agregaron

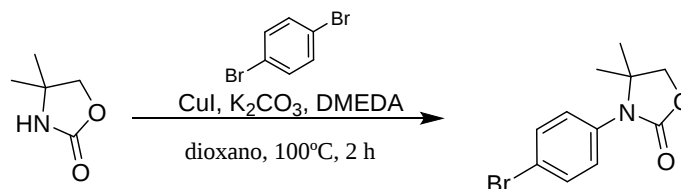
trietilamina (437 mg, 4,32 mmol, 601 μ L, 3,00 eq), acetato de cobre (II) (392 mg, 2,16 mmol, 1,50 eq) y tamices moleculares 4Å (150 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 h bajo aire. La reacción se concentró a fin de lograr un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/1 a 0/1) y se concentró a fin de lograr 4-(4-bromofenil)-4-azaspiro [2.4]heptan-5-ona (80,0 mg, 301 μ mol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



3-(2-cloro-4'-(5-oxo-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(4-bromofenil)-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

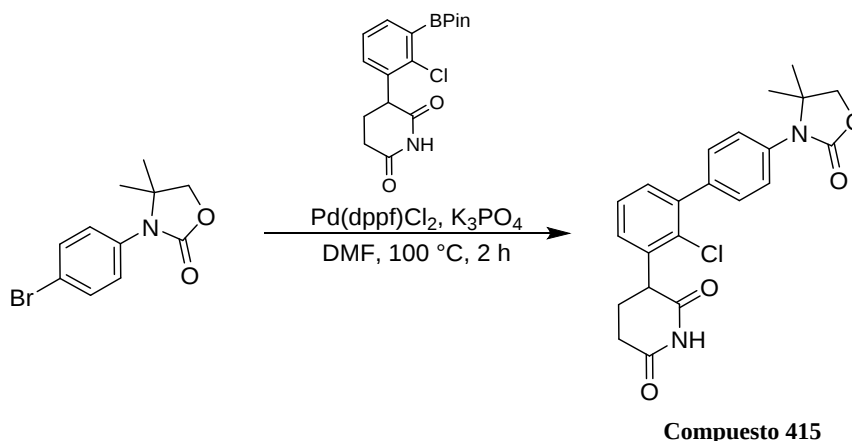
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,36 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,61 – 2,56 (m, 2H), 2,55 – 2,51 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 0,70 – 0,62 (m, 2H), 0,62 – 0,53 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 409,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 167. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(4,4-dimetil-2-oxooxazolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 415)



A una solución de 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (500 mg, 4,34 mmol, 1,00 eq) y 1,4-dibromobenceno (1,02 g, 4,34 mmol, 557 μ L, 1,00 eq) en dioxano (10 mL) se agregaron yoduro de cobre (827 mg, 4,34 mmol, 1,00 eq), *N*¹,*N*²-dimetiletano-1,2-diamina (383 mg, 4,34 mmol, 467 μ L, 1,00 eq) y carbonato de potasio (1,80 g, 13,0 mmol, 3,00 eq), luego la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a fin de obtener filtrado. Luego el filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la

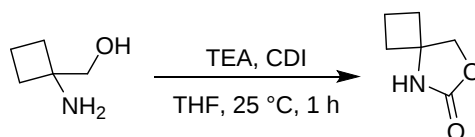
cromatografía en gel de sílice (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 2/1) y HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 30 %–60 % B durante 10 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(4-bromofenil)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (200 mg, 740 μmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



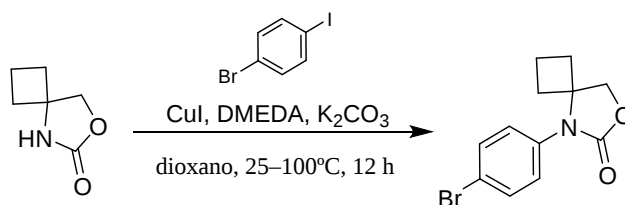
3-(2-cloro-4'-(4,4-dimetil-2-oxooxazolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 3-(4-bromofenil)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 3H), 4,36 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 1,32 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 413,1 [M+H]⁺.

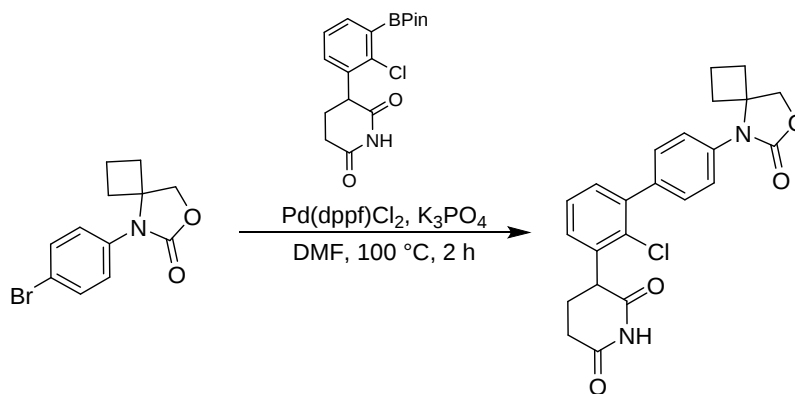
Ejemplo 168. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4] octan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 416)



A una solución de (1-aminociclobutil)metanol en tetrahidrofurano (3 mL) se agregaron trietilamina (662 mg, 6,54 mmol, 910 μL, 3,00 eq) y 1,1'-carbonildiimidazol (707 mg, 4,36 mmol, 2,00 eq), y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 1/1) a fin de lograr 7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona (600 mg, 4,72 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



5-(4-bromofenil)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona se preparó a partir de 7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona y 1-bromo-4-yodobenceno de acuerdo con el Esquema general 7.

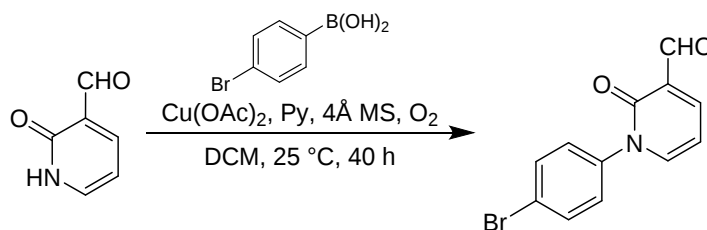


Compuesto 416

3-(2-cloro-4'-(6-oxo-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5-(4-bromofenil)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,95 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,46 – 7,36 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 4,38 (dd, *J* = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 2,94 – 2,74 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 2H), 2,11 – 2,06 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,55 – 1,43 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 425,2 [M+H]⁺.

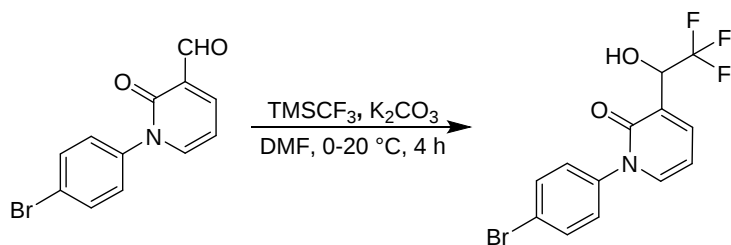
Ejemplo 169. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 417)



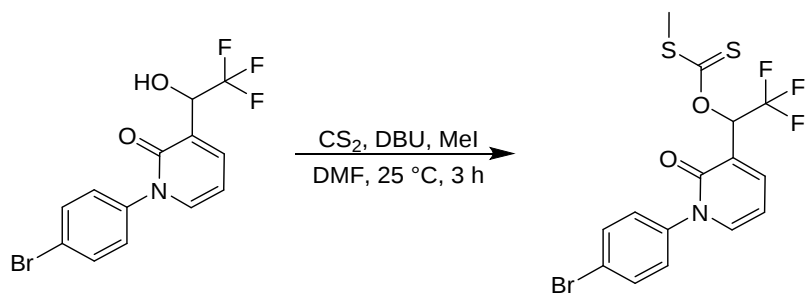
Una mezcla de 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído (5,00 g, 40,6 mmol, 1,00 eq), ácido (4-bromofenil) borónico (8,97 g, 44,7 mmol, 1,10 eq), acetato cúprico (738 mg, 4,06 mmol, 0,100 eq), piridina (6,43 g, 81,2 mmol, 6,56 mL, 2,00 eq) y tamiz molecular 4Å (1,00 g) en diclorometano (100 mL) se agitó a 25°C durante 40 h bajo atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. Luego se agregó ácido clorhídrico (1 M, 50 mL) al residuo, y se extrajo con acetato de etilo (5 ×

100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la columna de fase inversa (C18, 80 g; condición: agua/ acetonitrilo = 100:0 a 0:100, 0,1 % ácido fórmico) y se liofilizó a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-

5 carbaldehído (2,40 g, 8,20 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

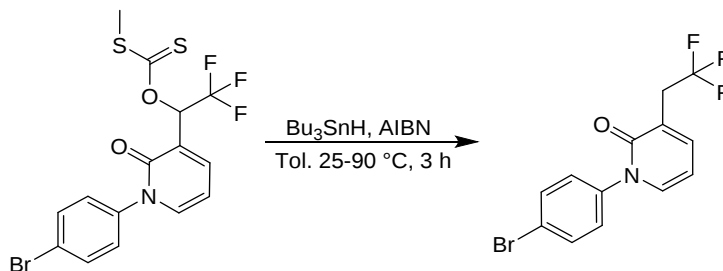


A una solución de 1-(4-bromofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído (450 mg, 1,62 mmol, 1,00 eq), carbonato de potasio (671 mg, 4,85 mmol, 3,00 eq) en dimetil formamida (5,00 mL) se agregó trimetil(trifluorometil)silano (345 mg, 2,43 mmol, 1,50 eq) a 10 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 4 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 1/1) y se concentró a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-3-(2,2,2- 15 trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2(1H)-ona (311 mg, 804 μmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

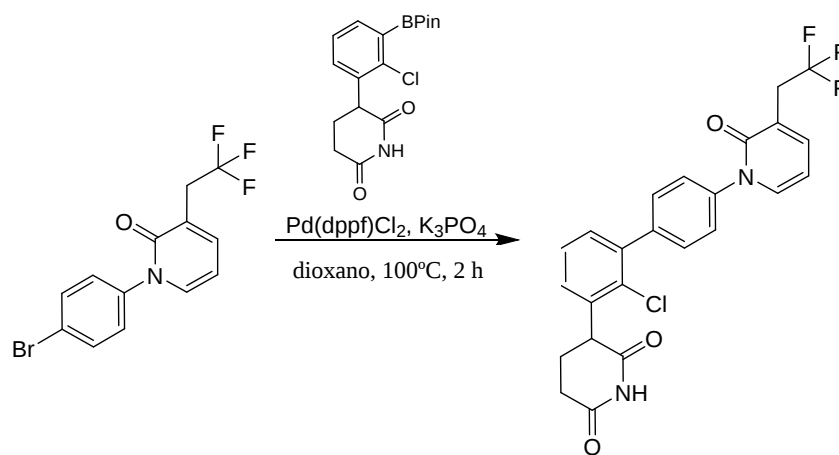


A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2(1H)-ona (110 mg, 316 μmol, 1,00 eq) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (192 mg, 1,26 mmol, 190 20 μL, 4,00 eq) en dimetil formamida (1 mL) se agregó por goteo disulfuro de carbono (241 mg, 3,16 mmol, 190 μL, 10,0 eq) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25°C durante 1,5 h, luego se agregó yoduro de metilo (448 mg, 3,16 mmol, 197 μL, 10,0 eq) por goteo. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción luego se apagó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 25 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 1/1) y se

concentró a fin de lograr *O*-(1-(1-(4-bromofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil) *S*-metilo carbonoditioato (120 mg, 274 μ mol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



- 5 A una solución de *O*-(1-(1-(4-bromofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetil) *S*-metilo carbonoditioato (120 mg, 274 μ mol, 1,00 eq) en tolueno (5 mL) se agregó tributilestanano (239 mg, 821 μ mol, 218 μ L, 3,00 eq) a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se calentó a 90°C, y se agregó 2,2-azobis(2-metilpropionitrilo) (4,50 mg, 27,4 μ mol, 0,100 eq). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La
- 10 mezcla de reacción luego se apagó mediante la adición de solución de fluoruro de potasio (1M, 10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 $\times$ 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la columna de fase inversa (C18, 20 g; condición: agua/ acetonitrilo = 100:0 a 0:100, 0,1 % ácido fórmico) y se
- 15 liofilizó a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1*H*)-ona (32,0 mg, 96,4 μ mol, 35 % de rendimiento), que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

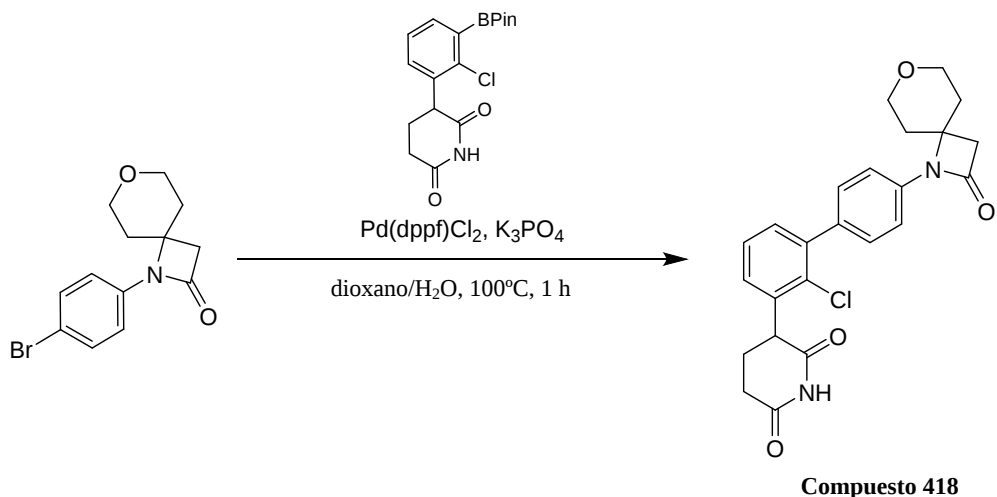


Compuesto 417

- 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-1(2*H*)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.
- 20

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 4H), 7,47 – 7,34 (m, 3H), 6,40 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,45 – 4,30 (m, 1H), 3,55 (q, J = 11,2 Hz, 2H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,39 – 2,34 (m, 1H), 2,09 – 2,04 (m, 1H); MS (ESI) m/z 475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 170. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-7-oxa-1-azaspiro-[3.5]nonan-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 418)**



3-(2-cloro-4'-(2-oxo-7-oxa-1-azaspiro[3.5]nonan-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 1-(4-bromofenil)-7-oxa-1-azaspiro[3.5]nonan-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

10

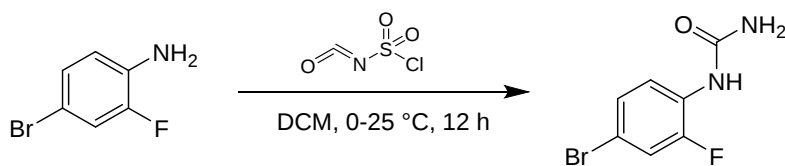
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 3H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,2, 4,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,58 – 2,51 (m, 2H), 2,49 – 2,43 (m, 1H), 2,41 – 2,26 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,75 (d, J = 12,8 Hz, 2H).

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 11,6, 4,8 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,87 – 2,61 (m, 4H), 2,45 – 2,24 (m, 2H), 1,77 (d, J = 12,8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

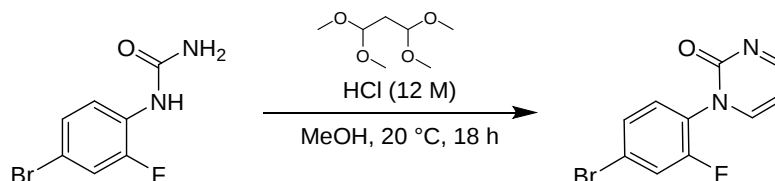
20

Ejemplo 171. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 419)

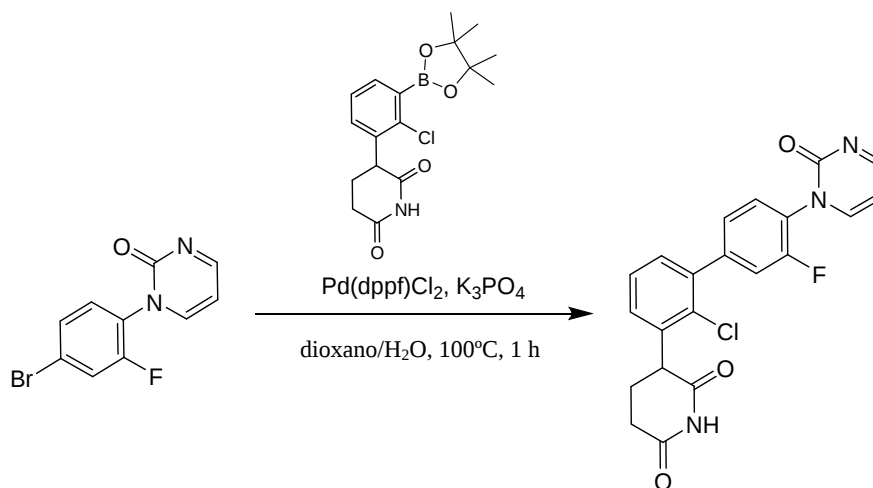


A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (5,00 g, 26,3 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL) se agregó la solución de cloruro sulfurisocianatídico (2,75 mL, 31,6

mmol, 1,20 eq) en diclorometano (30 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) a fin de lograr 1-(4-bromo-2-fluorofenil)urea (1,30 g, 5,58 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)urea (1,30 g, 5,58 mmol, 1,00 eq) en metanol (10 mL) se agregaron 1,1,3,3-tetrametoxipropano (1,78 mL, 10,8 mmol, 2,00 eq) y ácido clorhídrico (12 M en agua, 2,32 mL, 5,00 eq). Después de la adición, la mezcla produjo la formación de una suspensión anaranjada, que gradualmente se tornó homogénea y de color rojo profundo al agitar a 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 18 h. El pH se basificó a 8 con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 20 mL). Se agregó ácido clorhídrico (2,0 M, 20 mL) a la fase orgánica combinada y luego se extrajo con diclorometano (3 × 20 mL). La capa acuosa se ajustó a pH = 7 con solución acuosa saturada de carbonato de potasio y se extrajo con una porción adicional de diclorometano (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (100 % acetato de etilo) a fin de obtener 1-(4-bromo-2-fluorofenil)pirimidin-2(1H)-ona (0,182 g, 0,676 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

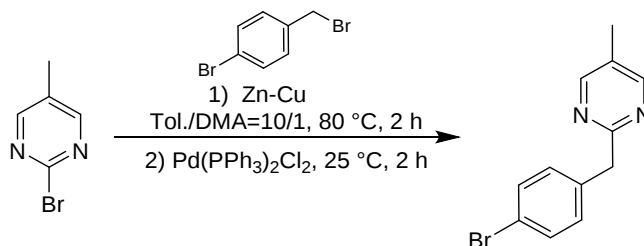


Compuesto 419

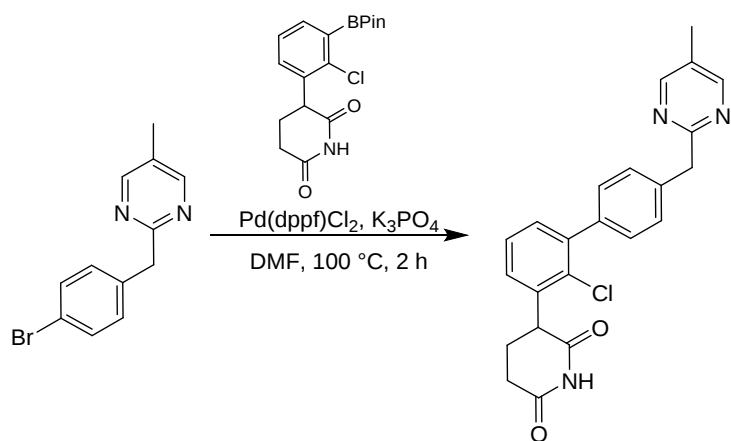
3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromo-2-fluorofenil)pirimidin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,95 (s, 1H), 8,77 – 8,74 (m, 1H), 8,36 – 8,32 (m, 1H), 7,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 4H), 6,60 (dd, J = 6,4, 4,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 2,08 – 2,04 (m, 1H); MS (ESI) m/z 412,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 172. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 420)



2-(4-bromobencil)-5-metilpirimidina se preparó a partir de 1-bromo-4-(bromometil)benceno y 2-bromo-5-metilpirimidina de acuerdo con el Esquema general 12.

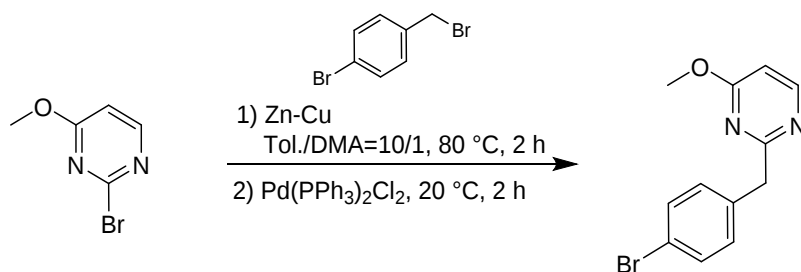


Compuesto 420

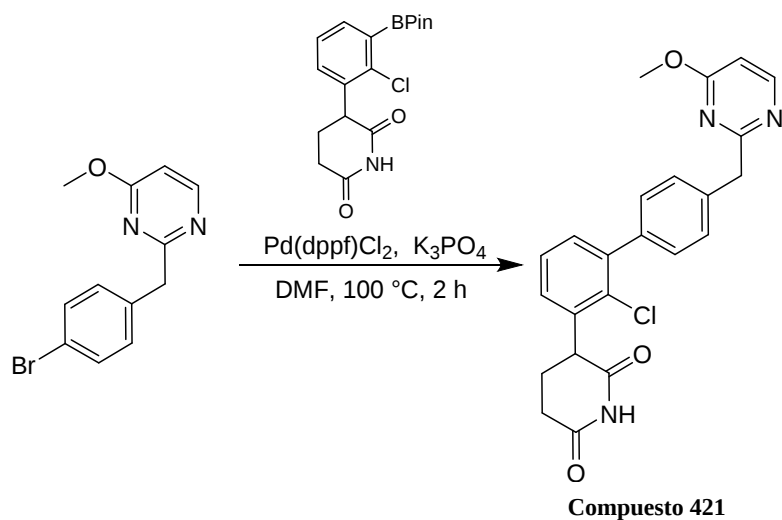
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-((5-metilpirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 2-(4-bromobencil)-5-metilpirimidina de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,40 – 7,26 (m, 7H), 4,34 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 173. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 421)



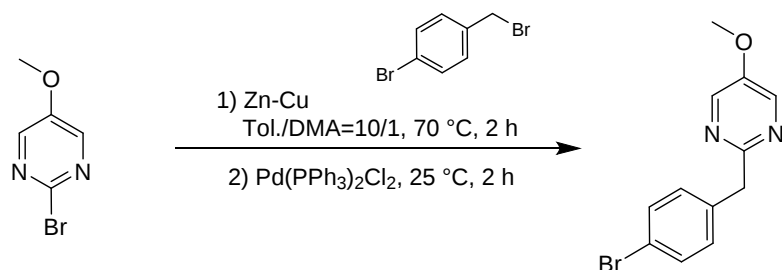
2-(4-bromobencil)-4-metoxipirimidina se preparó a partir de 1-bromo-4-(bromometil)benzene y 2-bromo-4-metoxipirimidina de acuerdo con el Esquema general 12.



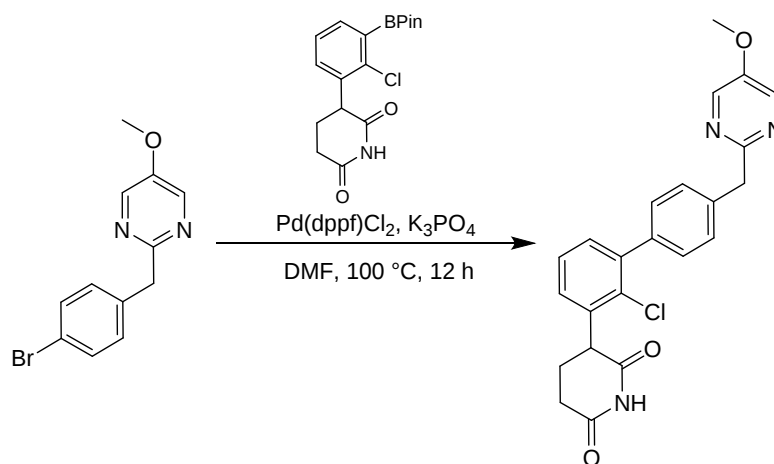
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-((4-metoxipirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 2-(4-bromobencil)-4-metoxipirimidina y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,91 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 7H), 6,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,84 – 2,71 (m, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 174. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 422)



2-(4-bromobencil)-5-metoxipirimidina se preparó a partir de 1-bromo-4-(bromometil)benceno y 2-bromo-5-metoxipirimidina de acuerdo con el Esquema general 12.



Compuesto 422

3-(2-cloro-4'-((5-metoxipirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 2-(4-bromobencil)-5-metoxipirimidina de acuerdo con el Esquema general 1.

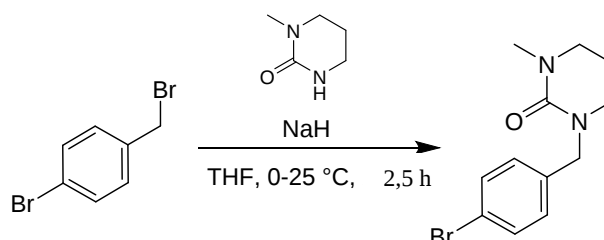
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,41 – 7,27 (m, 7H), 4,34 (dd, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) m/z 422,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 175. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((pirrolidin-1-ilsulfonil)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 423)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-((pirrolidin-1-ilsulfonil)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 1-((4-bromobencil)sulfonil)pirrolidina de acuerdo con el Esquema general 1.

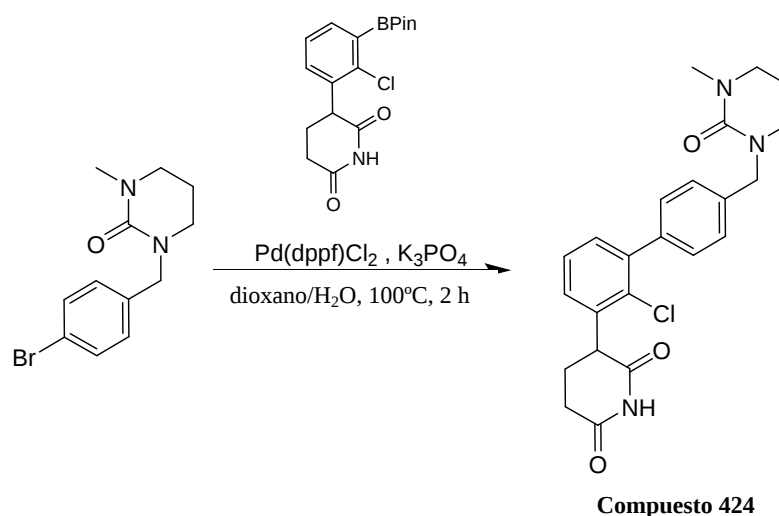
MS (ESI) m/z 445,0 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Ejemplo 176. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 424)



A una solución de 1-metilhexahidropirimidin-2-ona (0,168 g, 1,47 mmol, 1,23 eq) en tetrahidrofurano (12 mL) se agregó hidruro de sodio (0,0600 g, 1,50 mmol, 60 % de pureza, 1,25 eq) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. Luego 1-bromo-

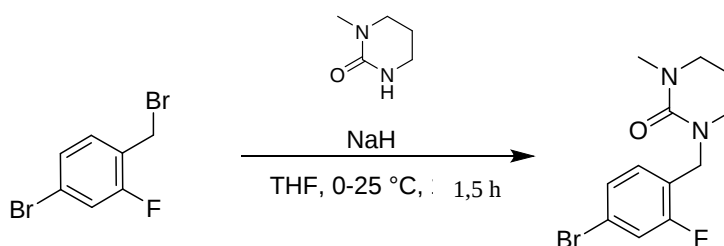
4-(bromometil)benceno (0,300 g, 1,20 mmol, 1,00 eq) se agregó a la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante otras 2 h. Luego la mezcla de reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 × 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [(ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 59 %–79 % B durante 10 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de obtener 1-(4-bromobencil)-3-metiltetrahidro pirimidin-2(1H)-ona (0,100 g, 0,353 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



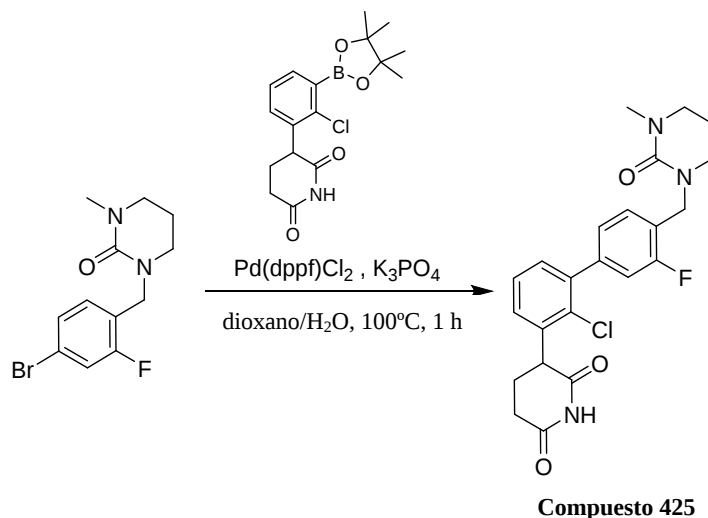
3-(2-cloro-4'-((3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il) metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromobencil)-3-metiltetrahidro pirimidin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,92 (s, 1H), 7,56 – 7,07 (m, 7H), 4,48 (s, 2H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 426,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 177. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-((3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 425)



1-(4-bromo-2-fluorobencil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona se preparó a partir de 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona y 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno en forma análoga al Ejemplo 176.



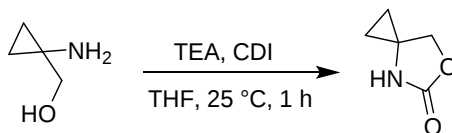
3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-((3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromo-2-fluorobencil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,35 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,79 – 2,74 (m, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,35 – 2,32 (m, 1H), 2,07 – 2,02 (m, 1H), 1,95 – 1,90 (m, 2H).

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,39 (dd, *J* = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 3,41–3,32 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 2H).

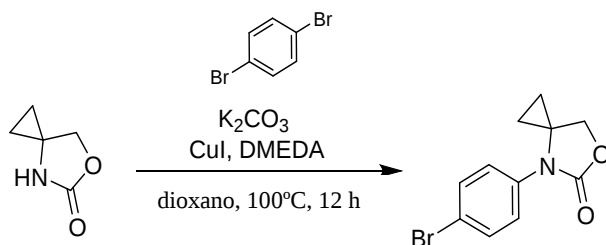
MS (ESI) *m/z* 444,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 178. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(5-oxo-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 426)

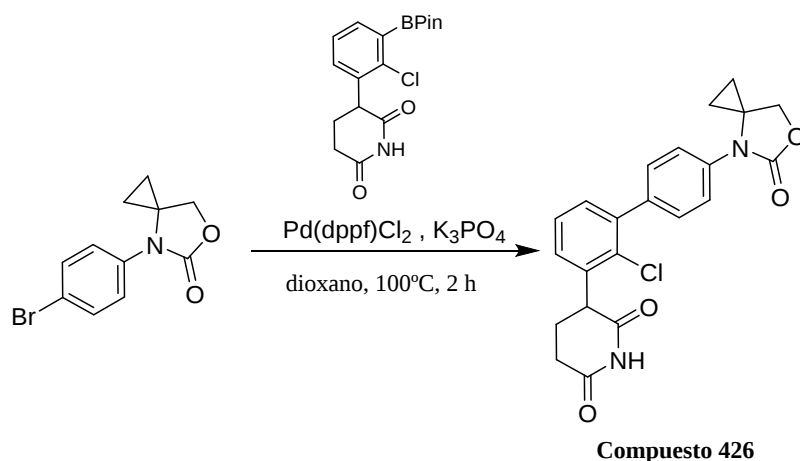


A una solución de (1-aminociclopropil)metanol (200 mg, 1,62 mmol, 1,00 eq, ácido clorhídrico) y trietilamina (327 mg, 3,24 mmol, 450 μ L, 2,00 eq) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó di(1H-imidazol-1-il)metanona (315 mg, 1,94 mmol, 1,20 eq), y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se vertió en agua (60 mL) y se extrajo con acetato

de etilo (3 × 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (Éter de petróleo /Acetato de etilo = 1/0 a 2/1) a fin de lograr 6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona (90,0 mg, 795 μmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



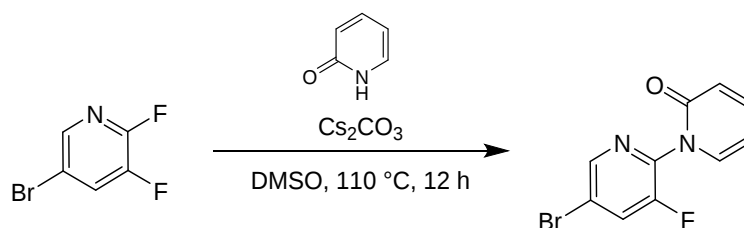
4-(4-bromofenil)-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona se preparó a partir de 1,4-dibromobenceno y 6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 7.



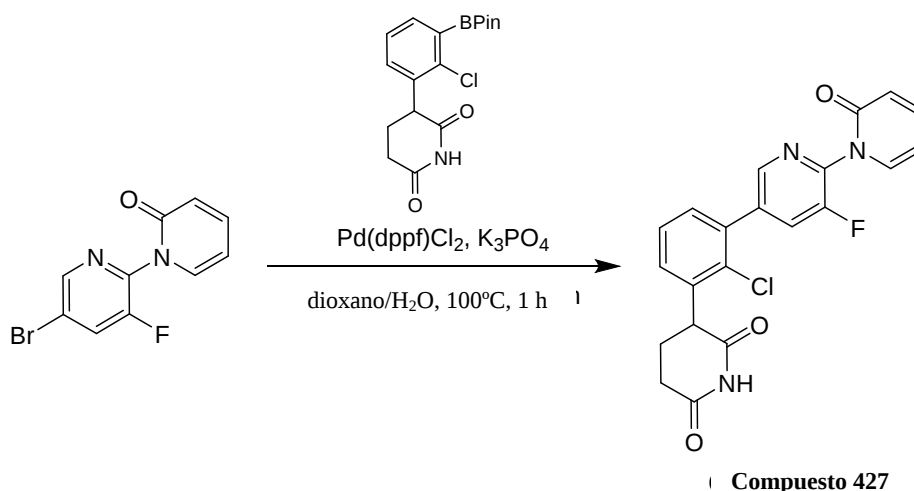
3-(2-cloro-4'-(5-oxo-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(4-bromofenil)-6-oxa-4-azaspiro[2.4]heptan-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (s, 1H), 7,53 – 7,27 (m, 7H), 4,53 (s, 2H), 4,36 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,41 – 2,33 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 0,87 – 0,78 (m, 2H), 0,75 – 0,66 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 411,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 179. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(3'-fluoro-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 427)



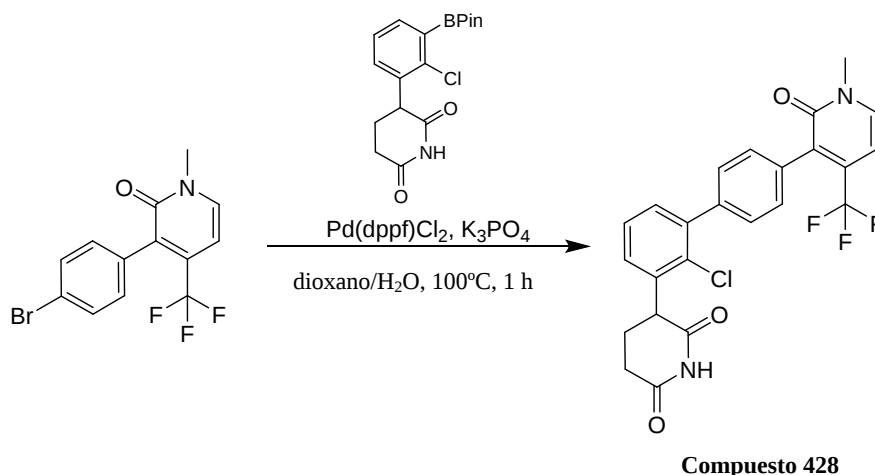
A una solución de 5-bromo-2,3-difluoropiridina (500 mg, 2,58 mmol, 1,00 eq) y piridin-2(1*H*)-ona (245 mg, 2,58 mmol, 1,00 eq) en dimetilsulfóxido (10 mL) se agregó carbonato de cesio (1,68 g, 5,16 mmol, 2,00 eq) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 110°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (3 × 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 20-60 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 5'-bromo-3'-fluoro-2*H*-[1,2'-bipiridin]-2-ona (210 mg, 741 µmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-(2-cloro-3-(3'-fluoro-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-5'-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5'-bromo-3'-fluoro-2*H*-[1,2'-bipiridin]-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,96 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 10,0, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (s, 3H), 6,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,90 – 2,76 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 412,1 [M+H]⁺.

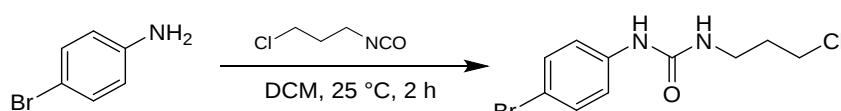
Ejemplo 180. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 428)



3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(1-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(4-bromofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

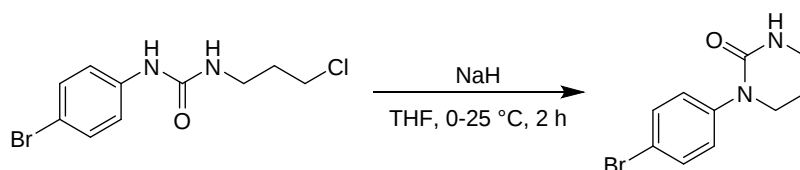
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,11 – 2,03 (m, 1H); MS (ESI) m/z 475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 181. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(3-(2,2-difluoroetil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 429)



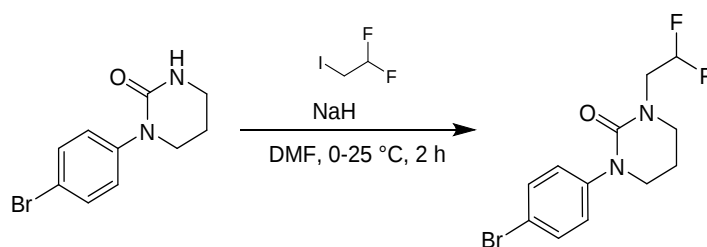
Una mezcla de 4-bromoanilina (3,00 g, 17,4 mmol, 1,00 eq) y 1-cloro-3-isocianatopropano (2,50 g, 20,9 mmol, 1,20 eq) en diclorometano (30 mL) se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a fin de obtener un residuo, que se trituroó con éter de petróleo (20 mL) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-3-(3-cloropropil)urea (4,00 g, 13,7 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,60 (s, 1H), 7,38 (s, 4H), 6,30 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,21 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 6,4 Hz, 2H).



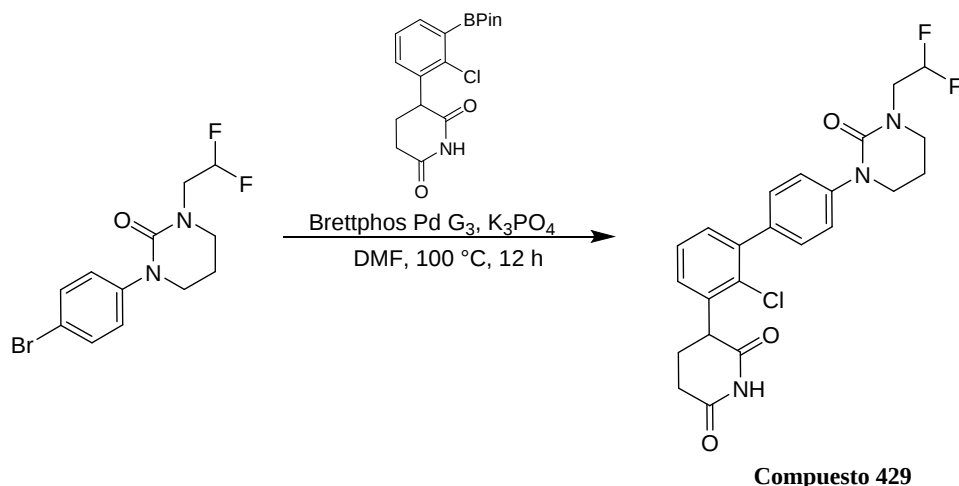
A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(3-cloropropil)urea (5,00 g, 17,2 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó hidruro de sodio (2,06 g, 51,5 mmol, 60 % de pureza, 3,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío a fin de lograr 1-(4-bromofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (4,85 g, bruto) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 1,94 (quin, J = 5,6 Hz, 2H).



A una solución de 1-(4-bromofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (2,00 g, 7,84 mmol, 1,00 eq) y 1,1-difluoro-2-yodoetano (2,26 g, 11,8 mmol, 1,50 eq) en dimetilformamida (20 mL) se agregó hidruro de sodio (376 mg, 9,41 mmol, 60 % de pureza, 1,20 eq) a 0°C, y la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 × 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 0/1) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-3-(2,2-difluoroetil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (200 mg, 627 μmol , 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón.

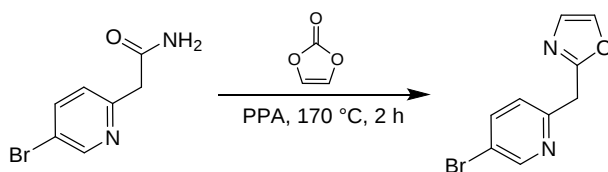
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,35 – 5,90 (m, 1H), 3,70 – 3,63 (m, 4H), 3,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 2H).



3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(2,2-difluoroetil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (100 mg, 313 μmol , 1,00 eq) y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (164 mg, 376 μmol , 1,20 eq) en dimetilformamida (1,00 mL) se agregaron fosfato de potasio (200 mg, 940 μmol , 3,00 eq) y [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)metanosulfonato metanosulfonato (28,4 mg, 31,3 μmol , 0,100 eq), y la mezcla se agitó a 100°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a fin de obtener el filtrado, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 34 %-64 % B durante 10 min) a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(3-(2,2-difluoroetil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (20,1 mg, 43,1 μmol , 14 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

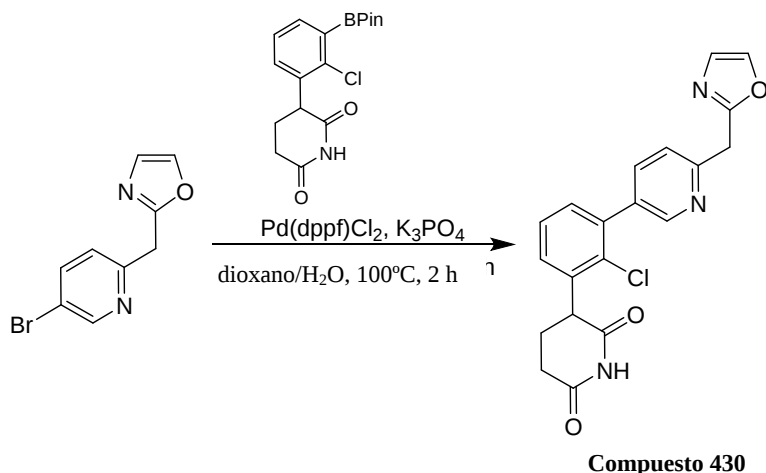
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,94 (s, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,37 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 6,33 – 6,00 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,79 – 3,64 (m, 4H), 3,50 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,88 – 2,73 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,09 – 2,07 (m, 1H), 2,06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 462,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 182. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(oxazol-2-ilmetil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 430)



Una mezcla de 2-(5-bromopiridin-2-il)acetamida (500 mg, 2,33 mmol, 1,00 eq) y 1,3-dioxol-2-ona (240 mg, 2,79 mmol, 1,20 eq) en ácido polifosórico (5 mL) se agitó a 170°C

durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se diluyó con agua (3 mL). Luego la mezcla se filtró a fin de obtener el filtrado, que se purificó por medio de la columna de fase inversa (condición de 0,1 % ácido fórmico) a fin de lograr 2-((5-bromopiridin-2-il)metil)oxazol (300 mg, 1,25 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un aceite de color marrón.



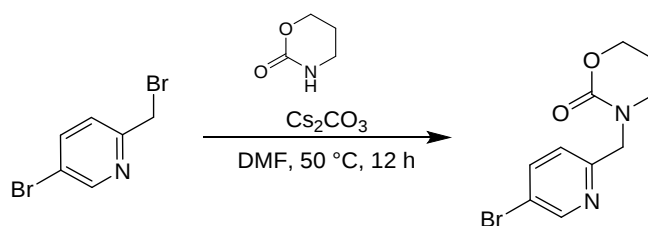
5

3-(2-cloro-3-(6-(oxazol-2-ilmetil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 2-((5-bromopiridin-2-il)metil)oxazol de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 3H), 7,39 – 7,36 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,37 – 4,32 (m, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,65 – 2,51 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 382,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 183. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-((2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 431)

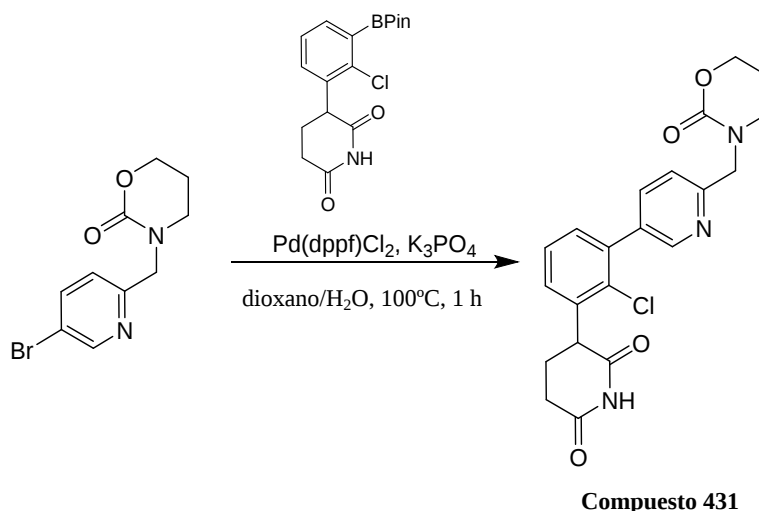


15

Una solución de 5-bromo-2-(bromometil) piridina (0,500 g, 1,99 mmol, 1,00 eq), 1,3-oxazinan-2-ona (0,242 g, 2,39 mmol, 1,20 eq) y carbonato de cesio (0,974 g, 2,99 mmol, 1,50 eq) en dimetil formamida (10 mL) se agitó a 50°C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 40–60 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 100 mL/min) a fin de

20

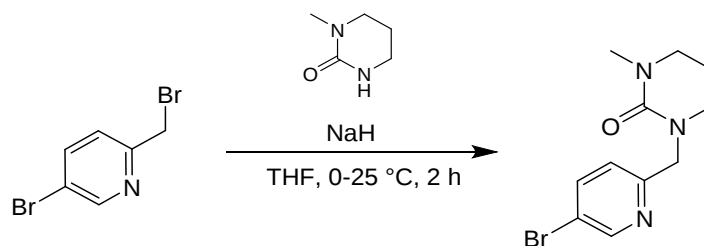
obtener 3-((5-bromopiridin-2-il)metil)-1,3-oxazinan-2-ona (0,140 g, 0,516 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón.



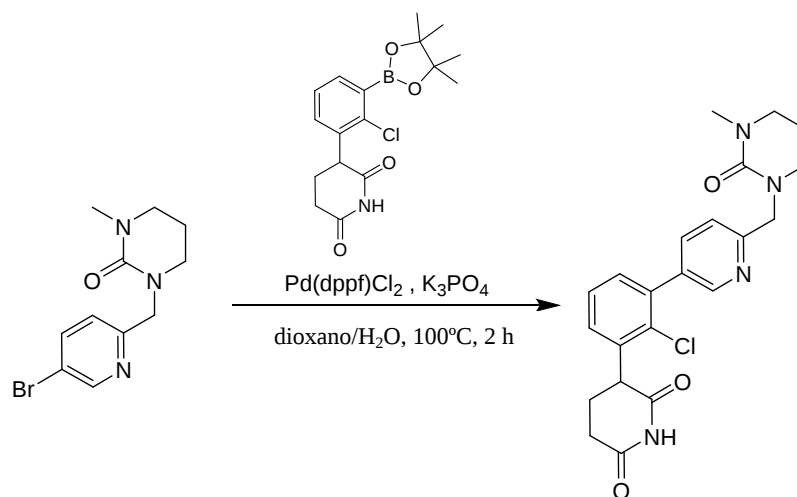
3-(2-cloro-3-(6-((2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 3-((5-bromopiridin-2-il)metil)-1,3-oxazinan-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,36 – 2,32 (m, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 3H); MS (ESI) m/z 414,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 184. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-((3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 432)



1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona se preparó a partir de 1-metilhexahidropirimidin-2-ona y 5-bromo-2-(bromometil)piridina en forma análoga al Ejemplo 176.

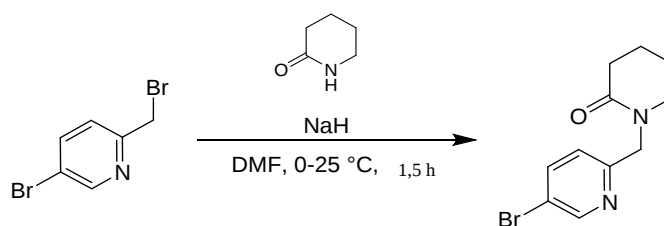


Compuesto 432

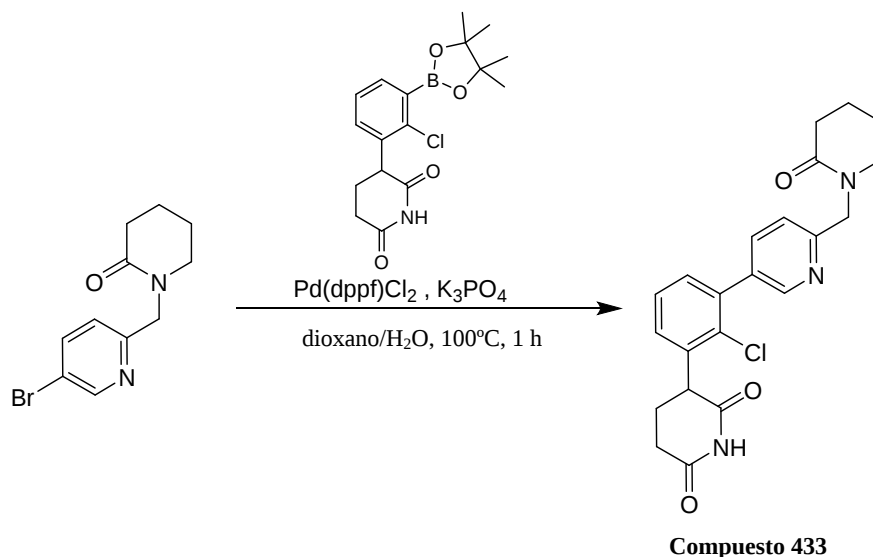
3-(2-cloro-3-(6-((3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-[(5-bromo-2-piridil)metil]-3-metil-hexahidropirimidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,93 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 2H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,81 – 2,74 (m, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,37 – 2,32 (m, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H); MS (ESI) m/z 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 185. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-((2-oxopiperidin-1-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 433)



1-((5-bromopiridin-2-il)metil)piperidin-2-ona se preparó a partir de piperidin-2-ona y 5-bromo-2-(bromometil)piridina en forma análoga al Ejemplo 176.

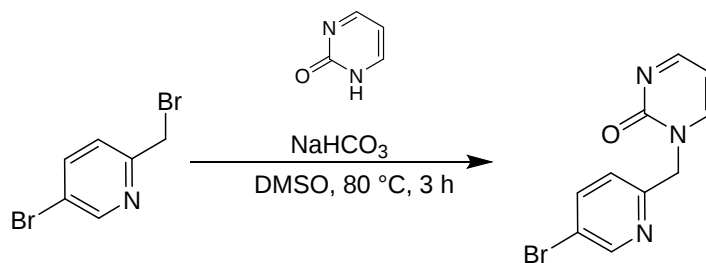


3-(2-cloro-3-(6-((2-oxopiperidin-1-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)piperidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,94 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 3H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 4H).

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 8,53 (s, 1H), 7,94 – 7,81 (m, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 3H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,40 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 2,51 – 2,36 (m, 3H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 1,89 (s, 4H); MS (ESI) m/z 412,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

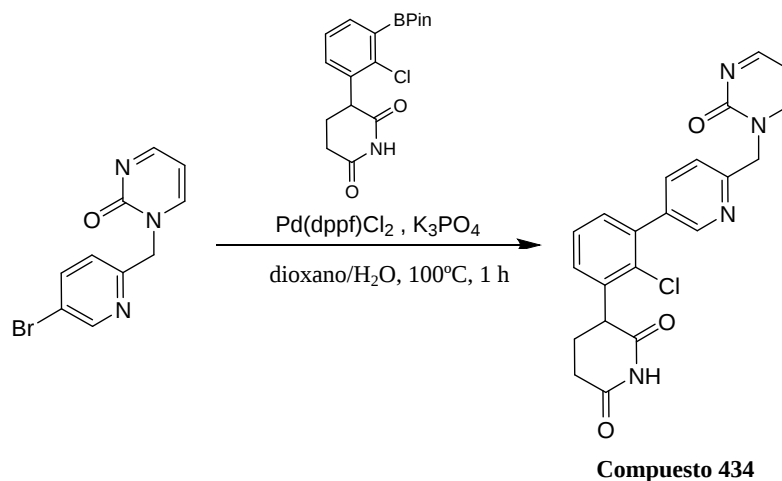
Ejemplo 186. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-((2-oxopirimidin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 434)



A una solución de pirimidin-2(1H)-ona (0,0460 g, 0,479 mmol, 1,20 eq) y 5-bromo-2-(bromometil)piridina (0,100 g, 0,399 mmol, 1,00 eq) en dimetil sulfóxido (1 mL) se agregó bicarbonato de sodio (0,0670 g, 0,798 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL).

Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de obtener

5 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)pirimidin-2(1H)-ona (70,0 mg, 0,263 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

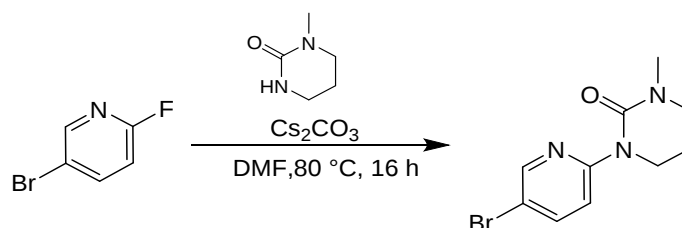


3-(2-cloro-3-(6-((2-oxopirimidin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)pirimidin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,94 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 3,6, 2,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,52 (dd, J = 6,4, 4,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,41 – 4,30 (m, 1H), 2,83 – 2,75 (m, 1H), 2,59 –

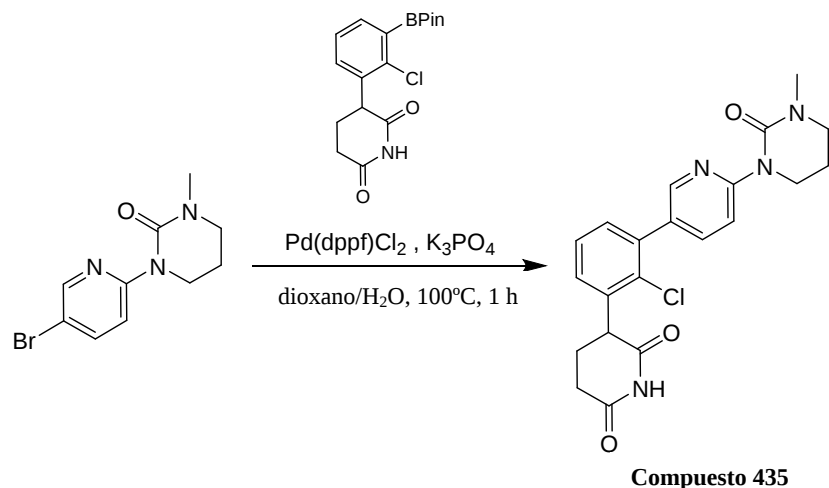
15 2,55 (m, 1H), 2,35 – 2,32 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) m/z 409,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 187. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 435)



A una solución de 5-bromo-2-fluoropiridina (1,00 g, 5,68 mmol, 1,00 eq) y 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (0,778 g, 6,82 mmol, 1,20 eq) en dimetil formamida (7 mL) se agregó carbonato de cesio (3,70 g, 11,4 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo

vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de obtener 1-(5-bromopiridin-2-il)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (50,0 mg, 0,185 mmol, 3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

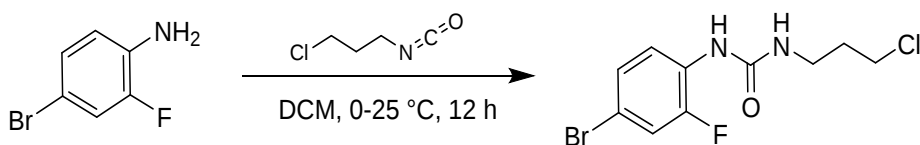


3-(2-cloro-3-(6-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(5-bromopiridin-2-il)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,93 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 4,35 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,38 – 3,35 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,36 – 2,31 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 3H).

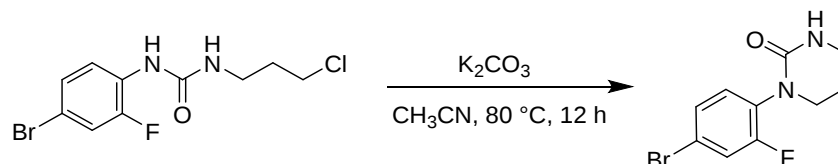
¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 1H), 7,47 – 7,29 (m, 3H), 4,40 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 3,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 3H); MS (ESI) m/z 413,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 188. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 436)

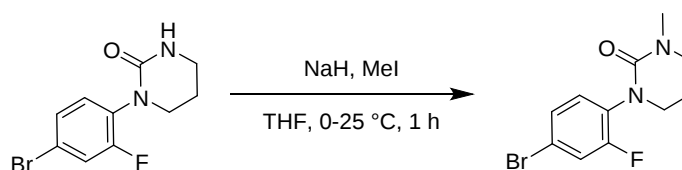


A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (586 mg, 3,08 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL) se agregó 1-cloro-3-isocianatopropano (420 mg, 3,52 mmol, 1,14 eq) a

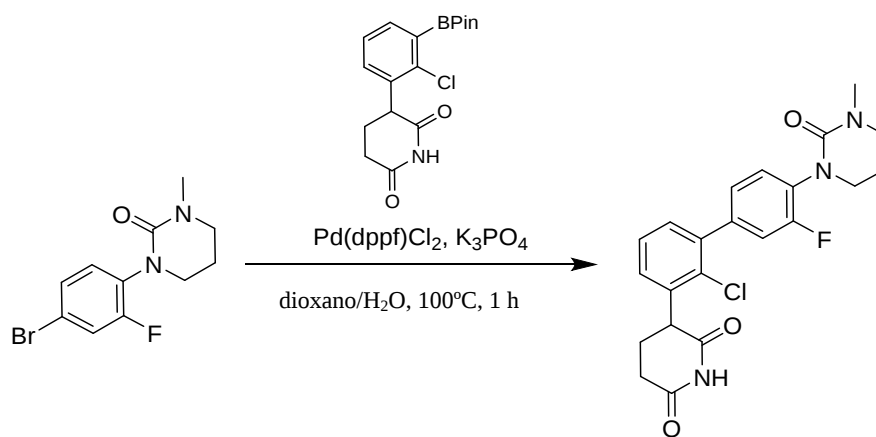
0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 11–20 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 50 mL/min) a fin de obtener 1–(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(3-cloropropil)urea (1,20 g, 2,71 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(3-cloropropil)urea (600 mg, 1,36 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (6 mL) se agregó carbonato de potasio (318 mg, 2,30 mmol, 1,70 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 80–90 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 50 mL/min) a fin de lograr 1-(4-bromo-2-fluorofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (376 mg, 1,24 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (376 mg, 1,24 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (4 mL) se agregó hidruro de sodio (59,0 mg, 1,48 mmol, 1,19 eq) a 0°C durante 0,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó yoduro de metilo (365 mg, 2,57 mmol, 2,08 eq) en la mezcla a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 0,5 h. Luego la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 80–90 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 50 mL/min) a fin de obtener 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (318 mg, 986 µmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

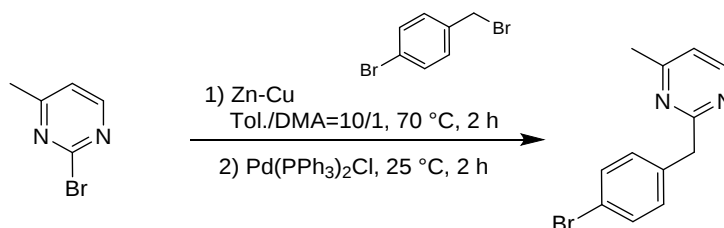


Compuesto 436

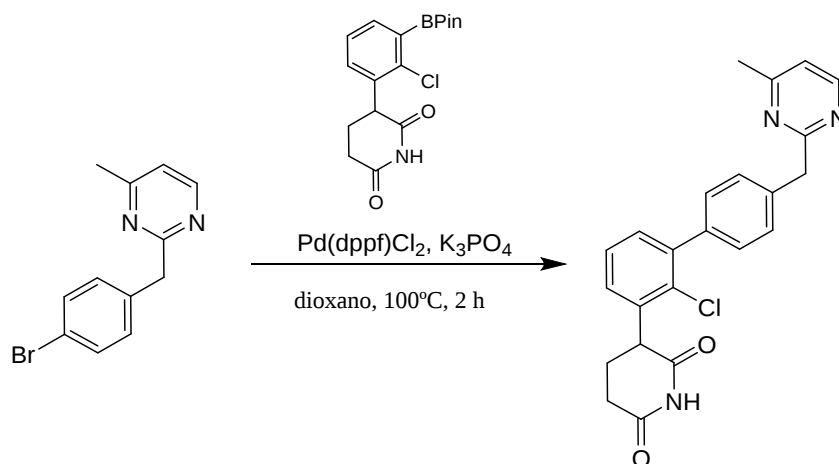
3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 4H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,35 – 2,31 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 3H); MS (ESI) m/z 430,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 189. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 437)



2-(4-bromobencil)-4-metilpirimidina se preparó a partir de 1-bromo-4-(bromometil)benceno y 2-bromo-4-metil-pirimidina de acuerdo con el Esquema general 12.



Compuesto 437

3-(2-cloro-4'-((4-metilpirimidin-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 2-(4-bromobencil)-4-metilpirimidina de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,48 – 7,24 (m, 8H), 4,34 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,62 – 2,51 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 406,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 190. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-[1, 1'-bifenil]-3-il) piperidina-2, 6-diona (Compuesto 438)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-[1, 1'-bifenil]-3-il) piperidina-2, 6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 1-((4-bromofenil)sulfonil) pirrolidina de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 433,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 191. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-metil-3-oxoisindolin-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 439)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(2-metil-3-oxoisindolin-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 4-(2-metil-3-oxoisindolin-4-il)fenilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

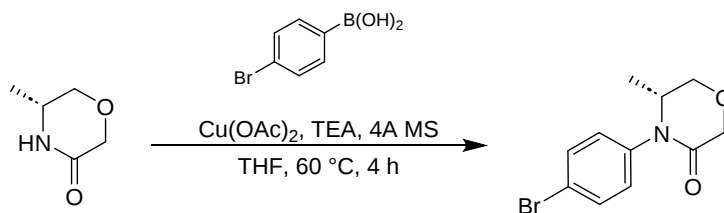
MS (ESI) m/z 445,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 192. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((3-metiloxetan-3-il) metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 440)

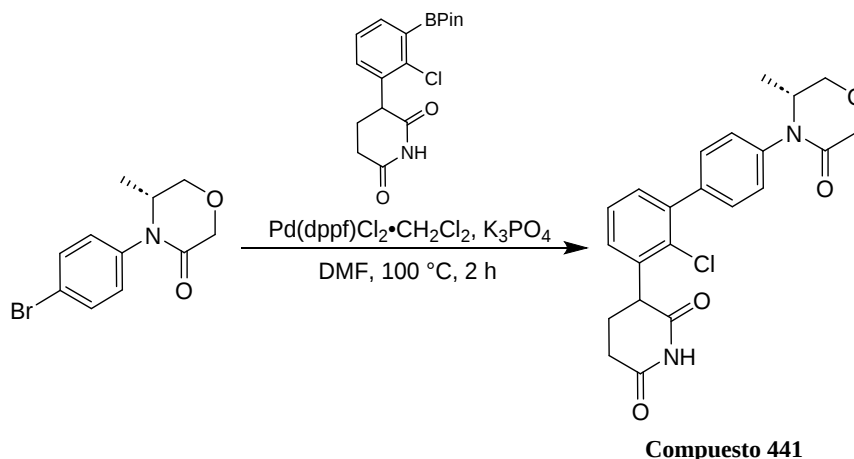
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-((3-metiloxetan-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 3-[(4-bromofenil)metil]-3-metil-oxetano de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 384,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 193. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((R)-3-metil-5-oxomorfolino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 441)



A una solución de (*R*)-5-metilmorfolin-3-ona (565 mg, 4,91 mmol, 1,00 eq) y ácido (4-bromofenil) borónico (2,46 g, 12,3 mmol, 2,50 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) se agregaron acetato cúprico (1,34 g, 7,36 mmol, 1,50 eq), trietilamina (1,49 g, 14,7 mmol, 2,05 mL, 3,00 eq) y tamiz molecular 4Å (600 mg, 4,91 mmol, 1,00 eq), y luego la mezcla se agitó a 60°C durante 4 h en aire. La mezcla de reacción se filtró a fin de obtener un filtrado, y el filtrado se purificó por medio de la columna de fase inversa (condición de 0,10 % ácido fórmico) y se concentró bajo presión reducida a fin de lograr (*R*)-4-(4-bromofenil)-5-metilmorfolin-3-ona (120 mg, 444 μ mol, 9 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

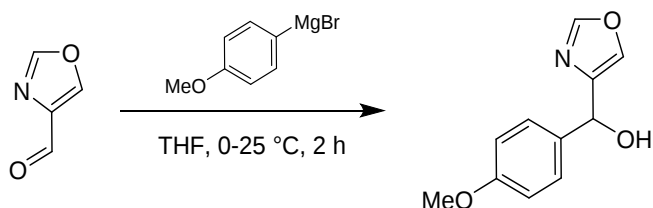


3-(2-cloro-4'-((*R*)-3-metil-5-oxomorfolino)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y (*R*)-4-(4-bromofenil)-5-metilmorfolin-3-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

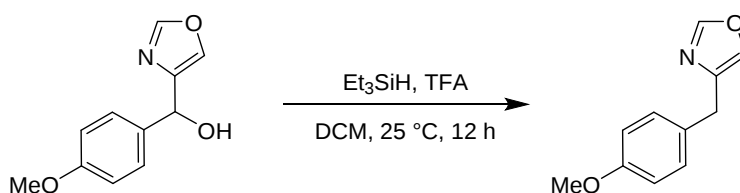
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 3H), 7,40 – 7,34 (m, 4H), 4,41 – 4,30 (m, 1H), 4,29 – 4,14 (m, 2H), 4,12 – 4,03 (m, 2H), 3,81 – 3,74 (m, 1H), 2,86 –

2,74 (m, 1H), 2,56 – 2,51 (m, 1H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 413,2 $[M+H]^+$.

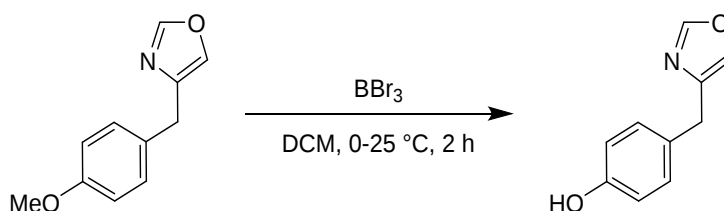
Ejemplo 194. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(oxazol-4-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 442)



A una solución de oxazol-4-carbaldehído (1,60 g, 16,5 mmol, 1,00 eq) en tetrahydrofurano (12 mL) se agregó bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (16,5 mL, 1,00 eq, 1,0 M en tetrahydrofurano) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 2 / 1) a fin de lograr (4-metoxifenil)(oxazol-4-il)metanol (2,50 g, 12,2 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

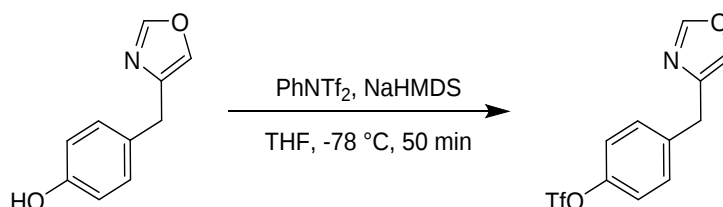


A una solución de (4-metoxifenil)(oxazol-4-il)metanol (2,50 g, 12,2 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL) se agregaron trietilsilano (10 mL, 61,0 mmol, 5,00 eq) y ácido trifluoroacético (4,50 mL, 61,0 mmol, 5,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener 4-(4-metoxibencil)oxazol (2,03 g, bruto) en forma de un aceite de color marrón. El producto bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.



A una solución de 4-(4-metoxibencil)oxazol (2,10 g, bruto) en diclorometano (10 mL) se agregó tribromoborano (2,10 mL, 22,2 mmol, 2,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante

2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con agua (50 mL) mientras se agitaba a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 7 con solución de bicarbonato de sodio saturado y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 0/1) a fin de obtener 4-(oxazol-4-ilmetil)fenol (0,970 g, 5,54 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón.

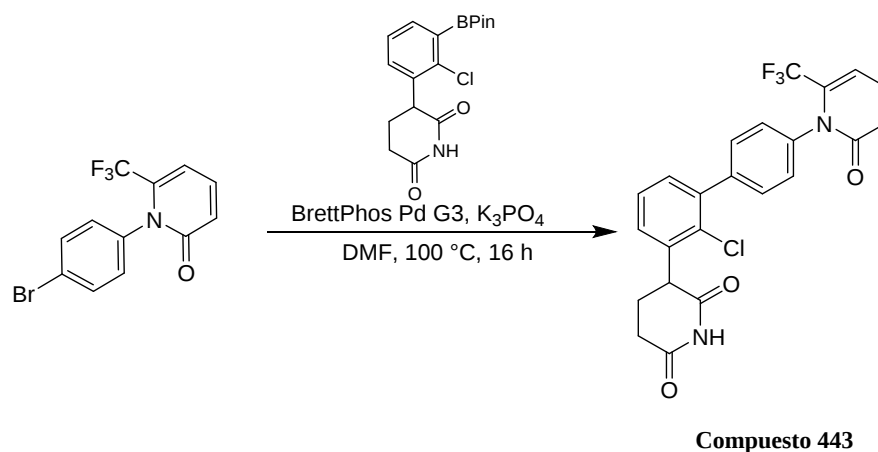


A una solución de 4-(oxazol-4-ilmetil)fenol (0,300 g, 1,71 mmol, 1,00 eq) en tetrahydrofurano (3 mL) se agregó hexametildisilazano de sodio (2,60 mL, 1,50 eq, 1,0 M en tetrahydrofurano) por goteo a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 0,5 h, y luego se agregó 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (0,765 g, 2,14 mmol, 1,25 eq). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 20 min. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y luego se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 2 / 1) a fin de obtener 4-(oxazol-4-ilmetil)fenilo trifluorometanosulfonato (0,200 g, 0,651 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-[2-cloro-3-[4-(oxazol-4-ilmetil)fenil]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 4-(oxazol-4-ilmetil)fenilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 381,0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

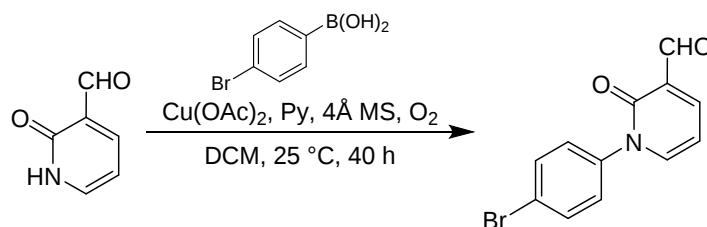
Ejemplo 195. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-6-(trifluorometil) piridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 443)



3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(6-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 1-(4-bromofenil)-6-(trifluorometil) piridin-2(1H)-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona de acuerdo con el Esquema general 1.

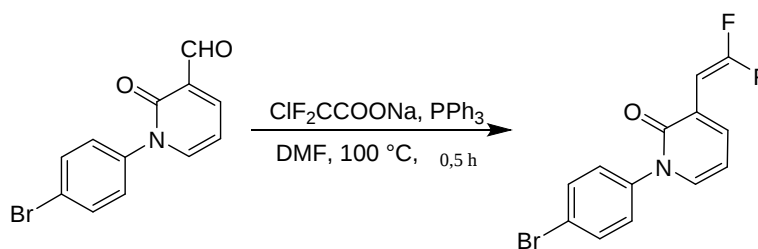
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,93 (s, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 5H), 6,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 2,83 – 2,76 (m, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) m/z 461,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 196. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(3-(2,2-difluoroetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 444)

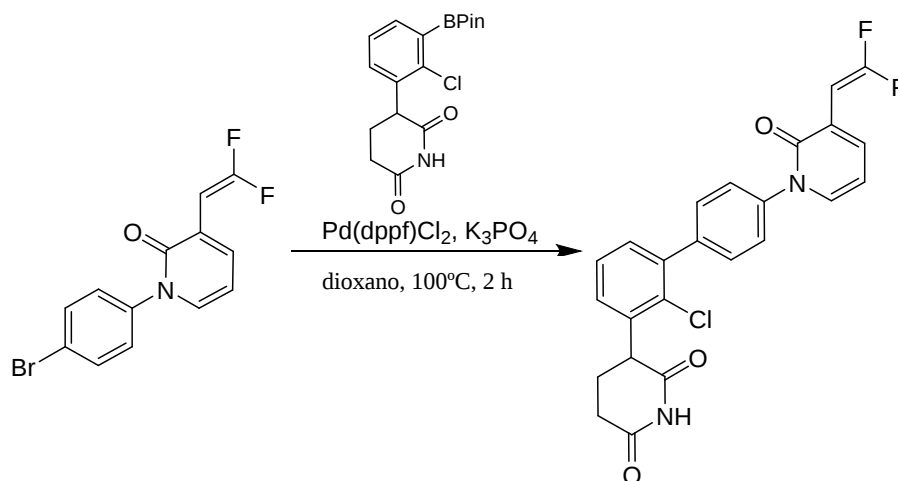


Una mezcla de 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído (5,00 g, 40,6 mmol, 1,00 eq), ácido (4-bromofenil) borónico (8,97 g, 44,7 mmol, 1,10 eq), acetato cúprico (738 mg, 4,06 mmol, 0,100 eq), piridina (6,43 g, 81,2 mmol, 6,56 mL, 2,00 eq) y tamiz molecular 4Å (1,00 g) en diclorometano (100 mL) se agitó a 25°C durante 40 h bajo atmósfera de oxígeno. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. Luego se agregó ácido clorhídrico (1 M, 50 mL) al residuo, que se extrajo con acetato de etilo (5 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la columna de fase inversa (C18, 80 g; condición: agua/ acetonitrilo = 100:0 a 0:100, 0,1 % ácido

fórmico) y se liofilizó a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído (2,40 g, 8,20 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

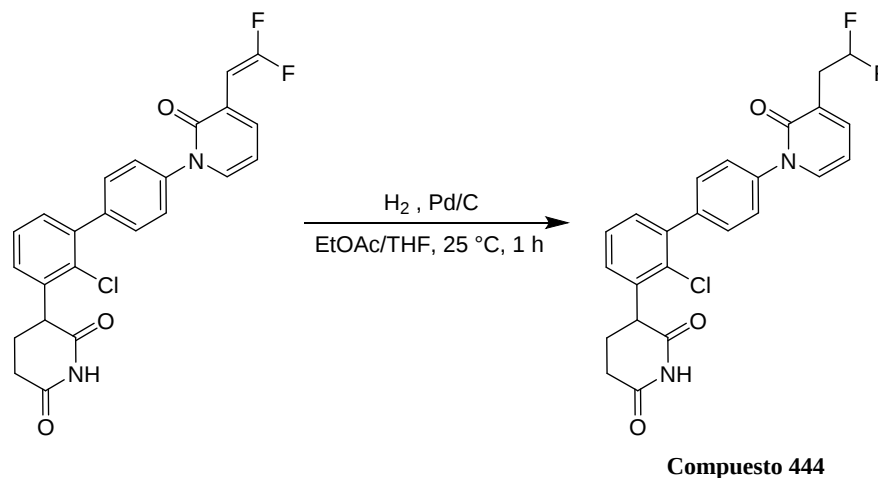


A una solución de 1-(4-bromofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído (100 mg, 360 μmol , 1,00 eq) en dimetil formamida (1,5 mL) se agregaron trifenilfosfina (188 mg, 719 μmol , 2,00 eq) y clorodifluoroacetato de sodio (110 mg, 719 μmol , 2,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 0,5 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×15 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener el residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/1 a 0/1) a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-3-(2,2-difluorovinil)piridin-2(1H)-ona (80,0 mg, 256 μmol , 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(2,2-difluorovinil)piridin-2(1H)-ona (50,0 mg, 160 μmol , 1,00 eq) en dioxano (1,5 mL) se agregaron 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (98,8 mg, 240 μmol , 1,50 eq), fosfato de potasio (102 mg, 481 μmol , 3,00 eq) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (11,7 mg, 16,0 μmol , 0,100 eq) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la columna de fase inversa (C18, 20 g; condición: agua/ acetonitrilo =

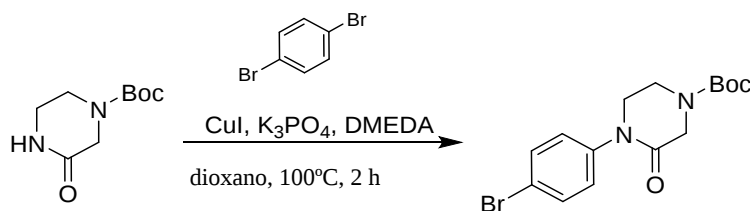
100:0 a 0:100, 0,1 % ácido fórmico) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(3-(2,2-difluorovinil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (35,0 mg, 69,3 μ mol, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



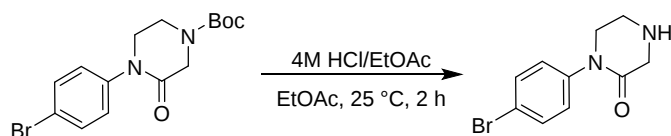
5 A una solución de 3-(2-cloro-4'-(3-(2,2-difluorovinil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (30,0 mg, 66,0 μ mol, 1,00 eq) en acetato de etilo (5 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) se agregó paladio sobre carbono (30,0 mg, 10 % de pureza) bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h bajo atmósfera de hidrógeno. La reacción se
10 filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida hasta un residuo, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 44 %-60 % B sobre 8 min) y se liofilizó a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(3-(2,2-difluoroetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (11,1 mg, 23,2 μ mol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de
15 color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 5H), 7,47 – 7,36 (m, 3H), 6,47 – 6,11 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 3,18 – 3,03 (m, 2H), 2,86 – 2,78 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,35 (m, 1H), 2,10 – 2,04 (m, 1H); MS (ESI) m/z 457,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

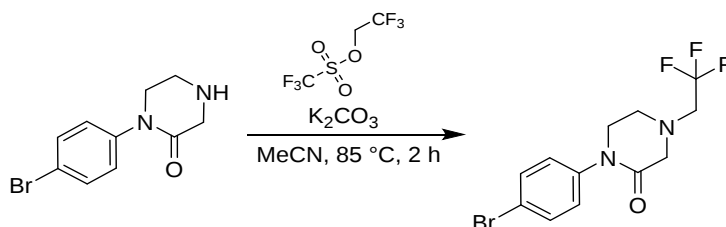
20 **Ejemplo 197. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 445)**



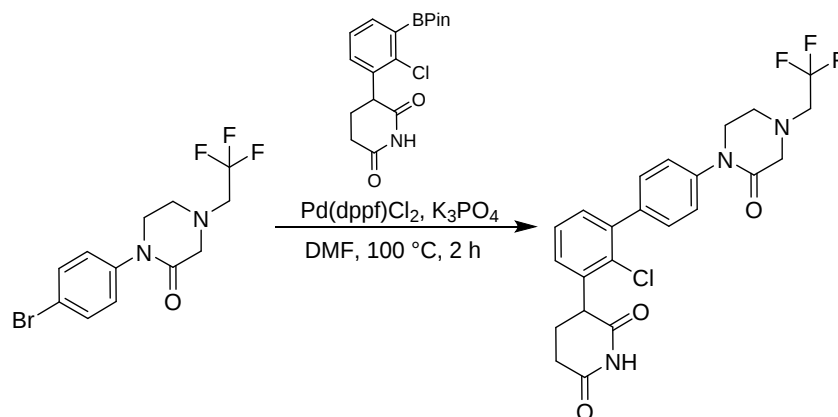
ter-butilo 4-(4-bromofenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato se preparó a partir de *ter*-butilo 3-oxopiperazina-1-carboxilato y 1,4-dibromobenceno de acuerdo con el Esquema general 7.



5 A una solución de *ter*-butilo 4-(4-bromofenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato (700 mg, 1,58 mmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (4 mL) se agregó ácido clorhídrico / acetato de etilo (4 M, 4 mL, 10,2 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. Luego la mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la columna de fase inversa (C18, 80 g; condición: agua / acetonitrilo = 1/0 – 0/1, 0,1 % ácido fórmico) y se liofilizó
10 a fin de lograr 1-(4-bromofenil)piperazin-2-ona (270 mg, 783 µmol, 49 % de rendimiento, 74 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 1-(4-bromofenil)piperazin-2-ona (130 mg, 377 µmol, 1,00 eq) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (175 mg, 754 µmol, 2,00 eq) en acetonitrilo (1 mL)
15 se agregó carbonato de potasio (104 mg, 754 µmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 85°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 43 %–73 % B sobre 9 min) y se liofilizó a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona (40,0 mg, 118 µmol, 31 % de rendimiento)
20 en forma de un sólido de color blanco.

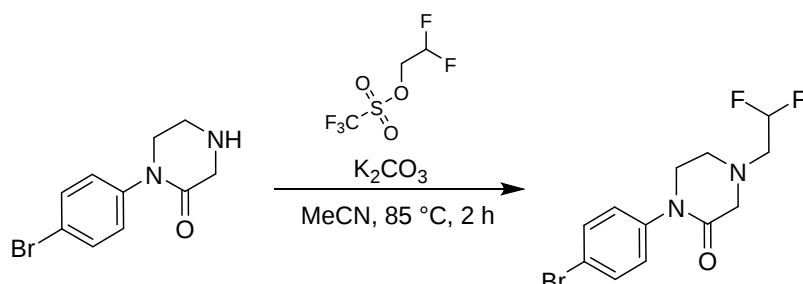


Compuesto 445

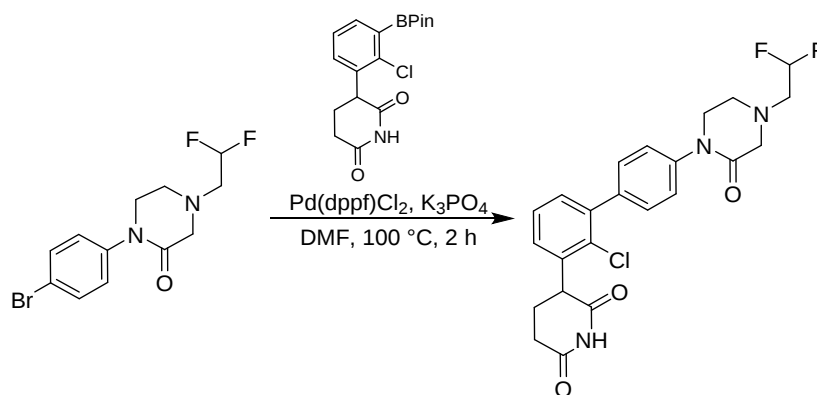
3-(2-cloro-4'-(2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 7,47 – 7,32 (m, 7H), 4,35 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,79–3,69 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 4H), 3,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) m/z 480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Ejemplo 198. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(4-(2,2-difluoroetil)-2-oxopiperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 446)**



A una solución de 1-(4-bromofenil)piperazin-2-ona (120 mg, 348 μmol , 1,00 eq) y 2,2-difluoroetilo trifluorometanosulfonato (149 mg, 696 μmol , 2,00 eq) en acetonitrilo (1,00 mL) se agregó carbonato de potasio (144 mg, 1,04 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 85°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 $150 \times 25 \text{ mm} \times 10 \mu\text{m}$; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 38 %–68 % B durante 9 min) y se liofilizó a fin de lograr 1-(4-bromofenil)-4-(2,2-difluoroetil)piperazin-2-ona (25,0 mg, 78,3 μmol , 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



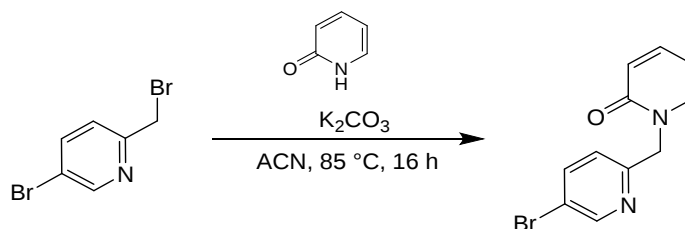
Compuesto 446

3-(2-cloro-4'-(4-(2,2-difluoroetil)-2-oxopiperazin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

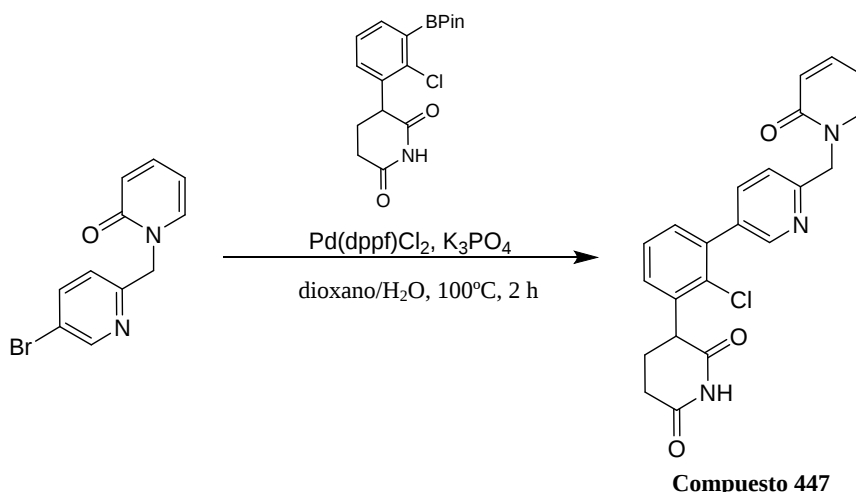
dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)-4-(2,2-difluoroetil)piperazin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 7H), 6,29 – 6,18 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 12,4, 5,2, Hz, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,00 – 2,88 (m, 4H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,61 – 2,50 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,14 – 1,96 (m, 1H); MS (ESI) m/z 462,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 199. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 447)



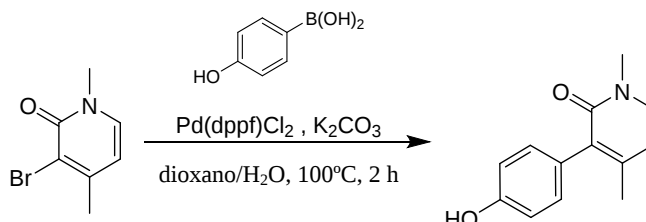
A una solución de 5-bromo-2-(bromometil)piridina (0,850 g, 3,39 mmol, 1,00 eq) y 1H-piridin-2-ona (0,483 g, 5,08 mmol, 1,50 eq) en acetonitrilo (10 mL) se agregó carbonato de potasio (0,936 g, 6,78 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 85°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de *Celite*. El filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 15 %–45 % B durante 10 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de obtener 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona (0,400 g, 1,51 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



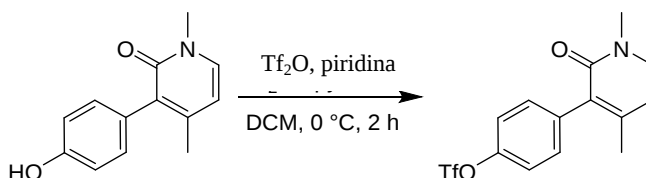
3-(2-cloro-3-(6-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,51 – 7,40 (m, 3H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,46 – 6,40 (m, 1H), 6,33 – 6,26 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,39 – 4,32 (m, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,37 – 2,30 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 408,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

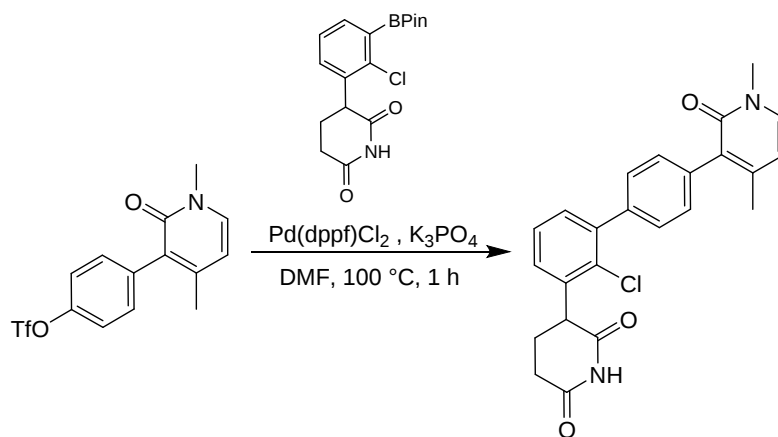
5 **Ejemplo 200. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 448)**



A una solución de 3-bromo-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,300 g, 1,48 mmol, 1,00 eq) y ácido (4-hidroxifenil) borónico (0,246 g, 1,78 mmol, 1,20 eq) en dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agregaron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,109 g, 0,148 mmol, 0,100 eq) y carbonato de potasio (0,616 g, 4,45 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) a fin de lograr 3-(4-hidroxifenil)-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,225 g, 0,941 mmol, 63 % de rendimiento, 90 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 3-(4-hidroxifenil)-1,4-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,200 g, 0,929 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (3 mL) se agregaron piridina (0,110 g, 1,39 mmol, 1,50 eq) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,260 g, 0,922 mmol, 1,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (40 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío a fin de lograr 4-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenilo trifluorometanosulfonato (0,300 g, bruto) en forma de un sólido de color negro. El producto bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

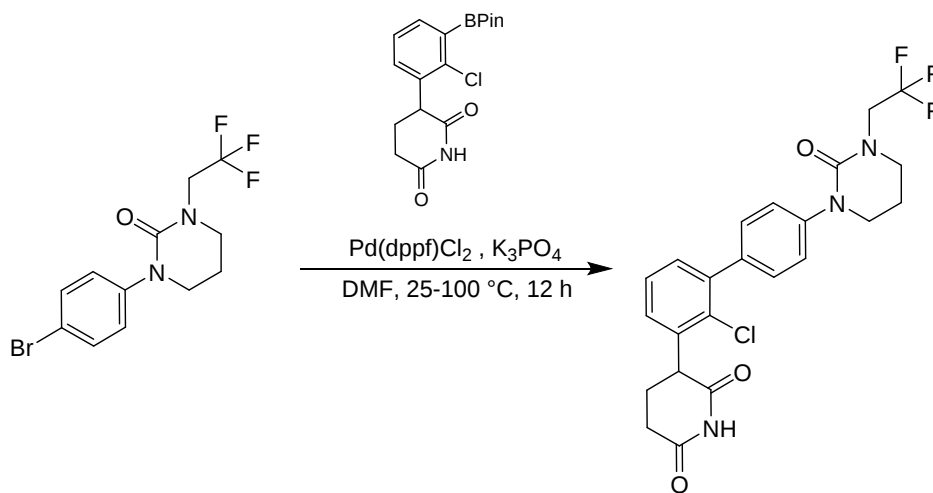


Compuesto 448

3-[2-cloro-3-[4-(1,4-dimetil-2-oxo-3-piridil)fenil]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(1,4-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,94 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 3H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,6, 5,2 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,59 – 2,56 (m, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,11 – 2,07 (m, 1H), 2,04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 201. Síntesis de (2-cloro-4'-(2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 449)



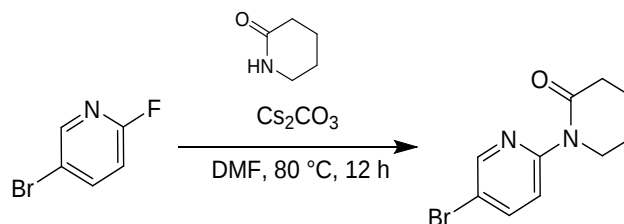
Compuesto 449

3-(2-cloro-4'-(2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

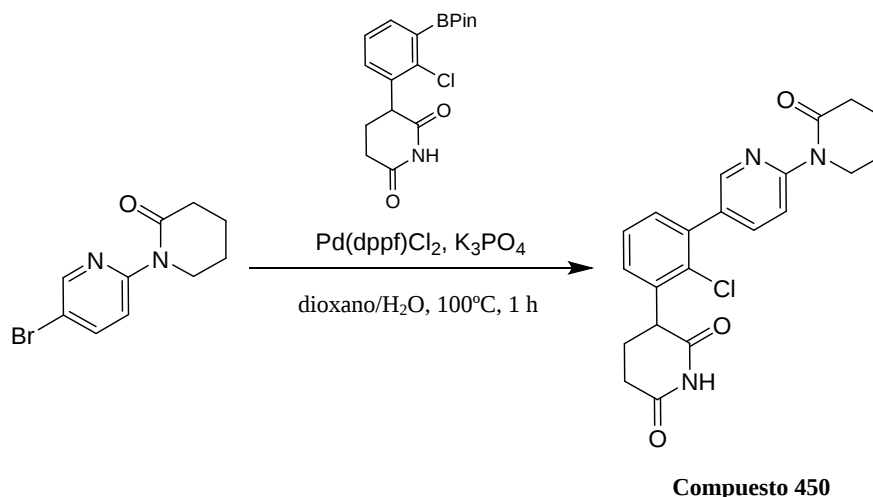
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 – 7,36 (m, 4H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz,

2H), 3,53 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,41 – 2,34 (m, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 2,08 – 2,04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 480,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 202. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 450)



5 A una solución de piperidin-2-ona (2,25 g, 22,7 mmol, 2,00 eq) y carbonato de cesio (7,42 g, 22,8 mmol, 2,00 eq) en dimetil formamida (20 mL) se agregó 5-bromo-2-fluoropiridina (2,00 g, 11,4 mmol, 1,00 eq) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó con salmuera (3×20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0–50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 70 mL/min) a fin de obtener 1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-2-ona (380 mg, 1,42 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



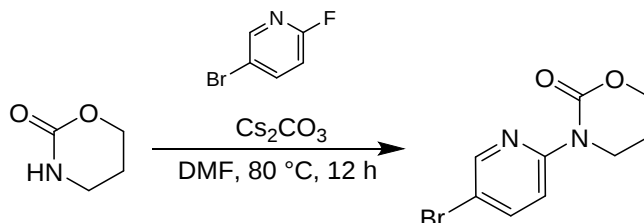
3-(2-cloro-3-(6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 10,94$ (s, 1H), 8,46 (dd, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 8,00 – 7,75 (m, 2H), 7,55 – 7,27 (m, 3H), 4,37 (dd, $J = 12,4, 5,2$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,91

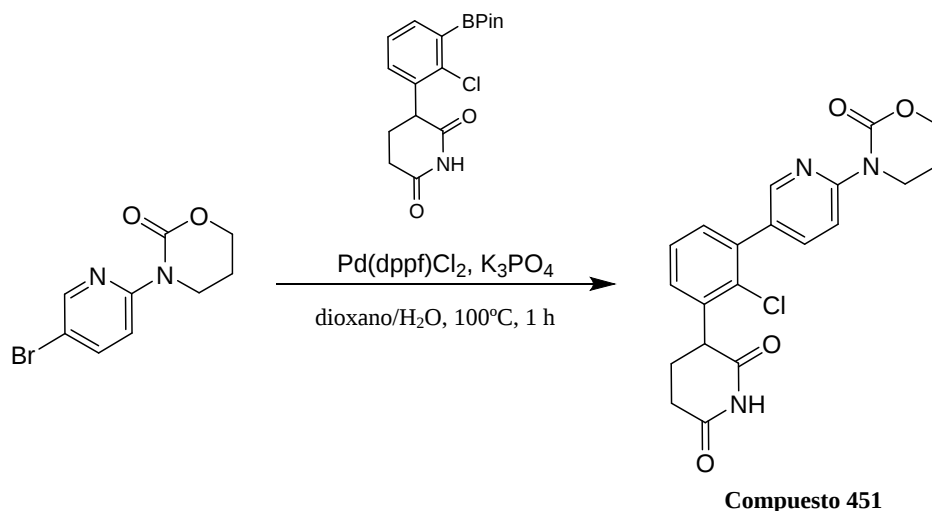
– 2,72 (m, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 3H), 2,42 – 2,26 (m, 1H), 2,12 – 2,00 (m, 1H), 1,96 – 1,77 (m, 4H).

^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 – 7,31 (m, 3H), 4,41 (dd, $J = 12,0, 5,2$ Hz, 1H), 4,00–3,85 (m, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 2,60 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,48–2,37 (m, 1H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 4H); MS (ESI) m/z 398,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 203. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 451)



A una mezcla de 1,3-oxazinan-2-ona (0,200 g, 1,98 mmol, 1,20 eq) y 5-bromo-2-fluoropiridina (0,291 g, 1,65 mmol, 1,00 eq) en dimetil formamida (5 mL) se agregó carbonato de cesio (0,539 g, 1,65 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. Luego la mezcla se enfrió hasta 25°C, se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 20 %–50 % B durante 10 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de obtener 3-(5-bromopiridin-2-il)-1,3-oxazinan-2-ona (0,0600 g, 0,229 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

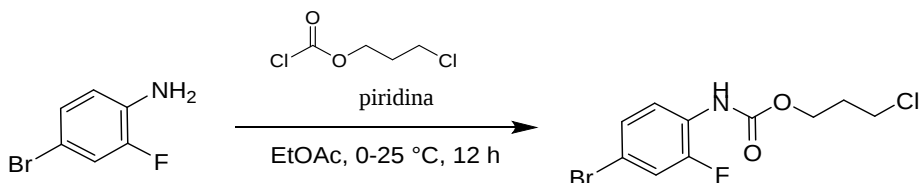


3-(2-cloro-3-(6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piridin-3-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-

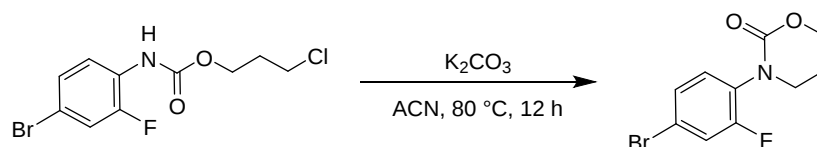
2,6-diona (intermediario A) y 3-(5-bromo-2-piridil)-1,3-oxazinan-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 2H), 7,49 – 7,36 (m, 3H), 4,45–4,30 (m, 3H), 4,10–3,92 (m, 2H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,58 – 2,55 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 2,08 – 2,05 (m, 1H); MS (ESI) m/z 400,2 [M+H] $^+$.

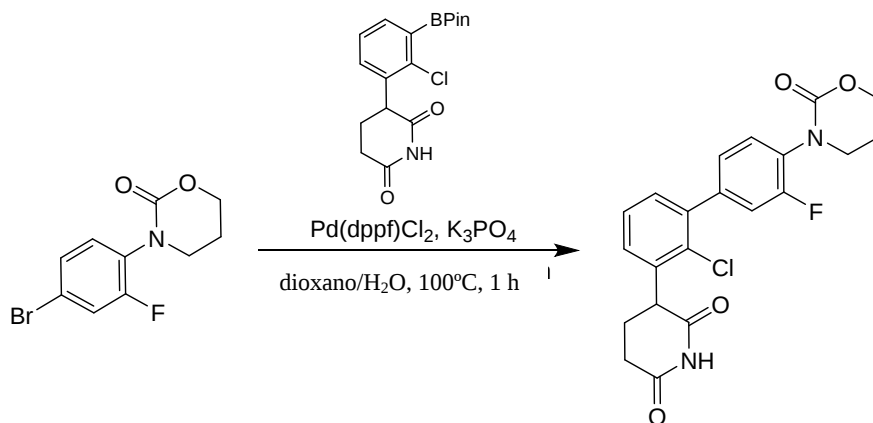
Ejemplo 204. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 452)



A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (100 mg, 526 μmol , 1,00 eq) y piridina (49,0 mg, 619 μmol , 1,18 eq) en acetato de etilo (1 mL) se agregó 3-cloropropilo carbonocloridato (91,0 mg, 579 μmol , 1,10 eq) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. Luego la mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0–15 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 50 mL/min) a fin de obtener 3-cloropropilo (4-bromo-2-fluorofenil)carbamato (150 mg, 435 μmol , 83 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



A una solución de 3-cloropropilo (4-bromo-2-fluorofenil)carbamato (150 mg, 434 μmol , 1,00 eq) en acetonitrilo (4 mL) se agregó carbonato de potasio (102 mg, 738 μmol , 1,70 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 80–90 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 50 mL/min) a fin de lograr 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona (97,0 mg, 343 μmol , 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

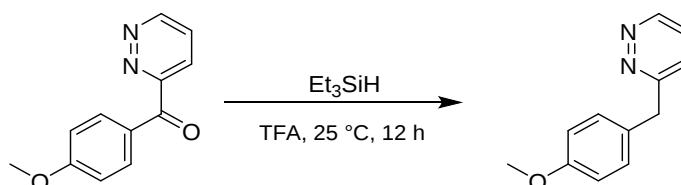


Compuesto 452

3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,3-oxazinan-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,94 (s, 1H), 7,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,34 (m, 4H), 7,29 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 4,53 – 4,26 (m, 3H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,58 – 2,55 (m, 1H), 2,37 – 2,30 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 2H), 2,09 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) m/z 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

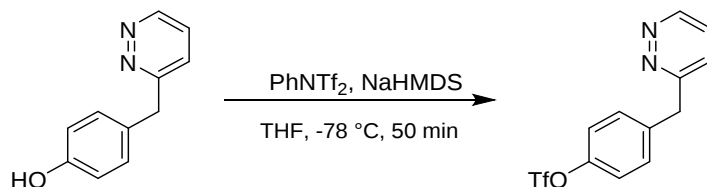
Ejemplo 205. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(piridazin-3-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 453)



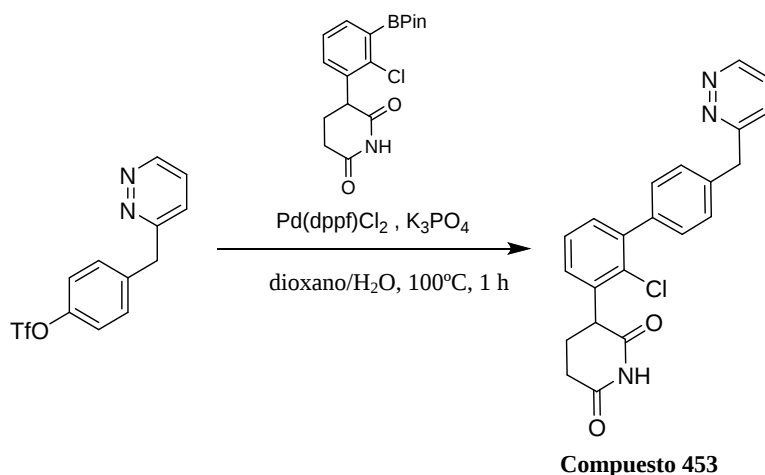
A una solución de (4-metoxifenil)(piridazin-3-il)metanona (3,39 g, 14,3 mmol, 1,00 eq) en ácido trifluoroacético (30 mL) se agregó trietilsilano (4,55 mL, 28,5 mmol, 2,00 eq) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 60–80 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 80 mL/min) a fin de lograr 3-(4-metoxibencil)piridazina (1,70 g, 7,22 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojo.



A una solución de 3-(4-metoxibencil)piridazina (1,00 g, 4,99 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL) se agregó tribromoborano (1,00 mL, 10,4 mmol, 2,10 eq) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. Luego la mezcla se vertió en
 5 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 80–100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 60 mL/min) a fin de lograr 4-(piridazin-3-ilmetil)-
 10 fenol (508 mg, 2,67 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



4-(piridazin-3-ilmetil)fenol (508 mg, 2,67 mmol, 1,00 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y se enfrió hasta -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó bis(trimetilsilil)amida de sodio (4,10 mL, 1,0 M en tetrahidrofurano, 1,53 eq) por goteo a la
 15 mezcla, y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. Luego se agregó 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (1,19 g, 3,34 mmol, 1,25 eq), y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 min adicionales. La mezcla luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se apagó con agua (50 mL). La mezcla luego se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión
 20 reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 90–100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 50 mL/min) a fin de lograr 4-(piridazin-3-ilmetil)fenilo trifluorometanosulfonato (457 mg, 1,28 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-(2-cloro-4'-(piridazin-3-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 4-(piridazin-3-ilmetil)fenilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el

5 Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,91 (s, 1H), 9,12 (dd, J = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,59 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 6H), 7,35 – 7,33 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,58 – 2,54 (m, 1H), 2,36 – 2,30 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H); MS (ESI) m/z 392,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

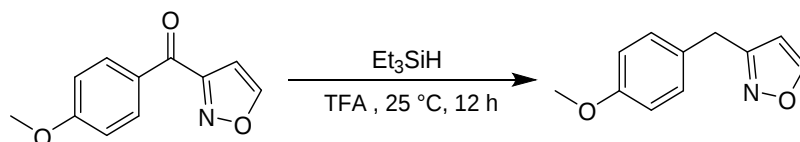
10 **Ejemplo 206. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((3-metil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 454)**

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-((3-metil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 4-((3-metil-2-oxooxazolidin-5-il)metil)fenilo trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general

15 1.

MS (ESI) m/z 413,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

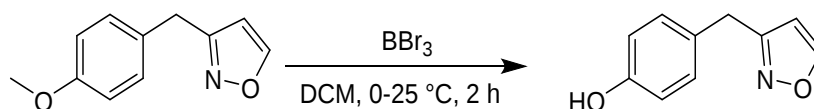
20 **Ejemplo 207. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(isoxazol-3-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 455)**



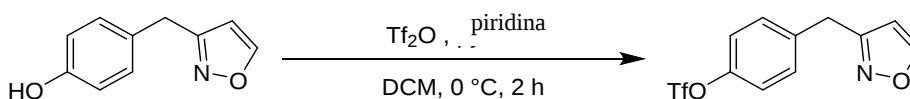
A una solución de isoxazol-3-il(4-metoxifenil)metanona (2,00 g, 9,84 mmol, 1,00 eq) en ácido trifluoroacético (20 mL) se agregó trietilsilano (4,58 g, 39,4 mmol, 4,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La reacción se apagó con agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se

25

filtraron y se concentraron bajo vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 100 mL/min) a fin de obtener 3-[(4-metoxifenil)metil]isoxazol (1,90 g, 9,04 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



A una solución de 3-[(4-metoxifenil)metil]isoxazol (1,90 g, 10,0 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (20 mL) se agregó tribromoborano (5,03 g, 20,1 mmol, 2,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se apagó con agua (50 mL) y luego el pH se ajustó a 7 con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL), se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 100 mL/min) a fin de obtener 4-(isoxazol-3-ilmetil)fenol (0,800 g, 4,11 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



A una solución de 4-(isoxazol-3-ilmetil)fenol (0,800 g, 4,57 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL) se agregaron anhídrido trifluorometilsulfónico (1,29 g, 4,57 mmol, 1,00 eq) y piridina (0,542 g, 6,85 mmol, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Luego la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de lograr [4-(isoxazol-3-ilmetil)fenil] trifluorometanosulfonato (1,40 g, 4,10 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-[2-cloro-3-[4-(isoxazol-3-ilmetil)fenil]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y [4-(isoxazol-3-ilmetil)fenil] trifluorometanosulfonato de acuerdo con el Esquema general 1.

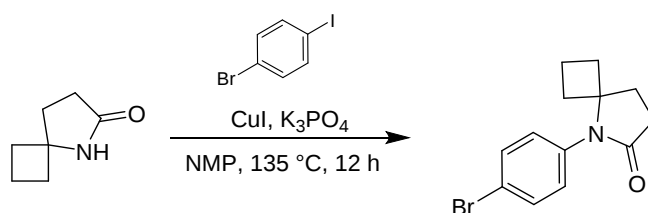
MS (ESI) m/z 381,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 208. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(1-oxoisindolin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 456)

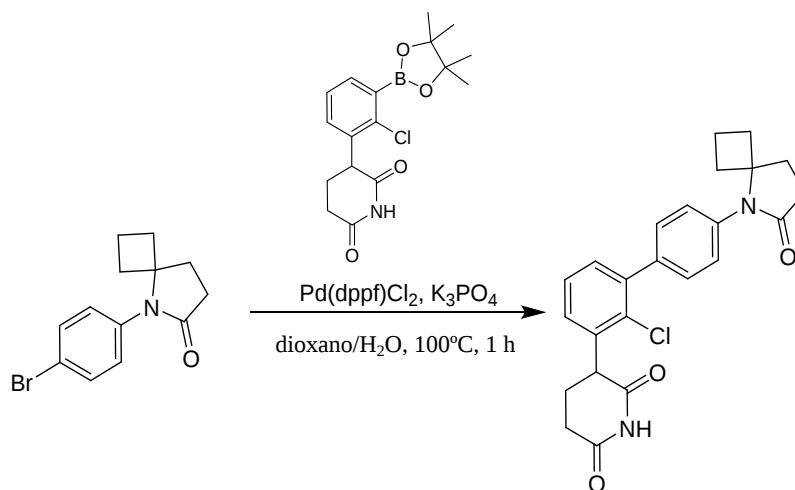
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(1-oxoisindolin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 2-(4-bromofenil)isoindolin-1-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 431,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 209. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(6-oxo-5-azaspiro[3.4]octan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 457)



5-(4-bromofenil)-5-azaspiro [3.4] octan-6-ona se preparó a partir de 5-azaspiro [3.4] octan-6-ona y 1-bromo-4-yodobenceno de acuerdo con el Esquema general 7.

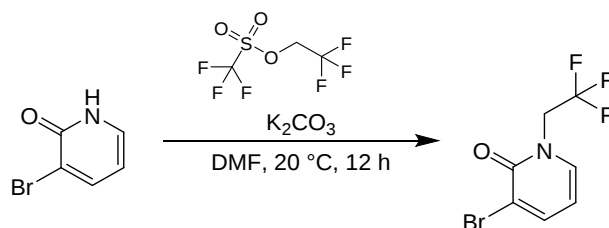


Compuesto 457

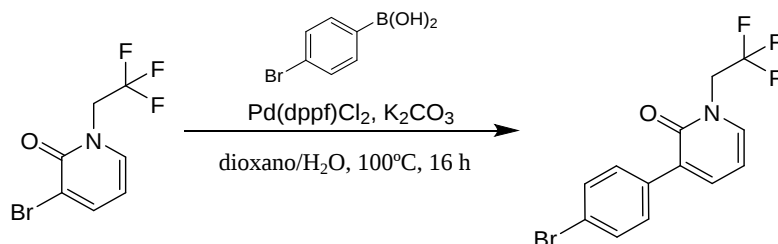
3-(2-cloro-4'-(6-oxo-5-azaspiro [3.4] octan-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5-(4-bromofenil)-5-azaspiro[3.4]octan-6-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,94 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 – 7,34 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,37 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 2,91 – 2,72 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,46 – 2,41 (m, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,55 – 1,35 (m, 1H); MS (ESI) m/z 423,2 $[M+H]^+$.

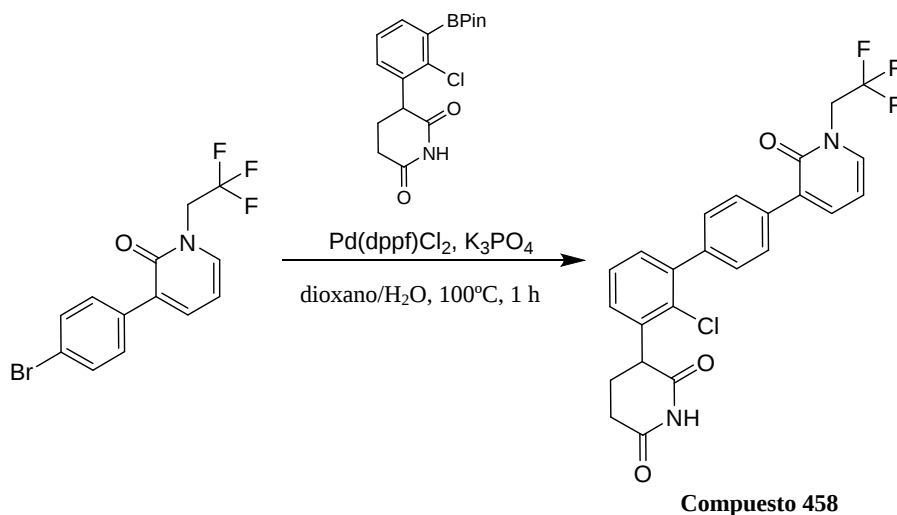
Ejemplo 210. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 458)



A una solución de 3-bromo-1*H*-piridin-2-ona (1,00 g, 5,75 mmol, 1,00 eq) en dimetilo
 5 formamida (10 mL) se agregaron carbonato de potasio (1,59 g, 11,5 mmol, 2,00 eq) y 2,2,2-trifluoroetilo trifluorometanosulfonato (2,67 g, 11,5 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un
 10 residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 20~40 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 80 mL/min) a fin de obtener 3-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1*H*)-ona (0,800 g, 2,81 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,171 g, 0,234 mmol, 0,100 eq) se
 agregó a una solución de 3-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1*H*)-ona (0,600 g, 2,34
 mmol, 1,00 eq), ácido (4-bromofenil) borónico (0,565 g, 2,81 mmol, 1,20 eq) y carbonato de
 potasio (0,972 g, 7,03 mmol, 3,00 eq) en agua (1,5 mL) y dioxano (7,5 mL) bajo nitrógeno. La
 mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se concentró bajo
 20 presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en
 gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g SepaFlash®Silica Flash Column, eluyente de 20~40 %
 acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 80 mL/min), seguido de HPLC preparatoria
 (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) –
 acetonitrilo]; gradiente: 52 %–76 % B sobre 8 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó
 25 a fin de lograr 3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1*H*)-ona (0,100 g, 0,271 mmol,
 13 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



3-(2-cloro-4'-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il) piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 3-(4-bromofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

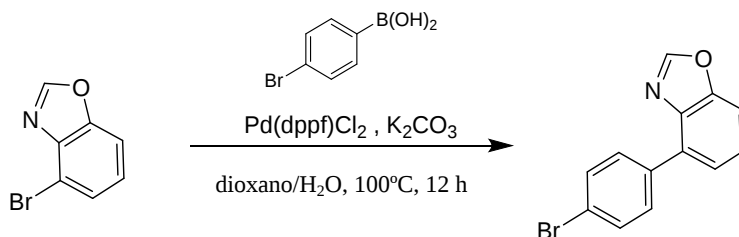
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (s, 1H), 7,82 – 7,71 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 6,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,98 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,36 (dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,58 – 5,55 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 475,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 211. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 459)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 1-(4-bromofenil)piperidina de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 383,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 212. Síntesis de 3-(4'-(benzo[d]oxazol-4-il)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 460)

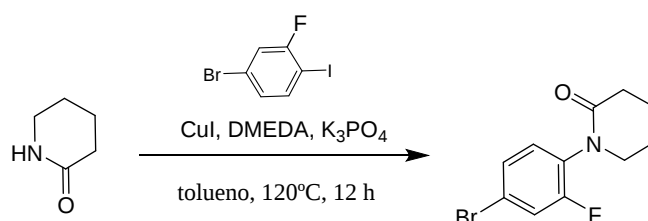


A una solución de 4-bromo-1,3-benzoxazol (1,50 g, 7,58 mmol, 1,00 eq) en dioxano (60 mL) y agua (6 mL) se agregaron ácido (4-bromofenil) borónico (1,83 g, 9,09 mmol, 1,20 eq) y

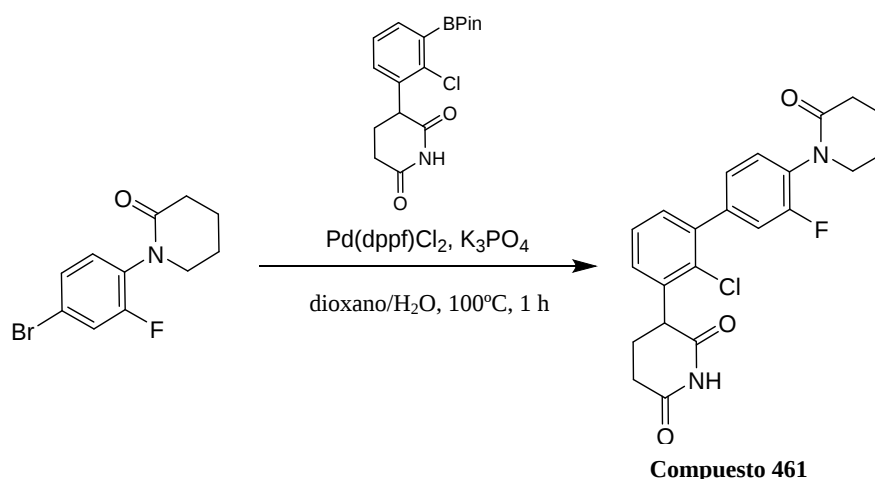
carbonato de potasio (3,14 g, 22,7 mmol, 3,00 eq), seguido de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,560 g, 0,758 mmol, 0,100 eq) a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 100°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna (sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 1:2), seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250 mm × 50 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (ácido trifluoroacético) – acetonitrilo]; gradiente: 50 – 80 % B durante 23 min) y se liofilizó a fin de obtener 4-(4-bromofenil)benzo[d]oxazol (0,500 g, 1,64 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(4'-(benzo[d]oxazol-4-il)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 4-(4-bromofenil)benzo[d]oxazol de acuerdo con el Esquema general 1. MS (ESI) m/z 417,1 [M+H]⁺

Ejemplo 213. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 461)



1-(4-bromo-2-fluorophenyl)piperidin-2-one se preparó a partir de piperidin-2-one y 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno de acuerdo con el Esquema general 7.

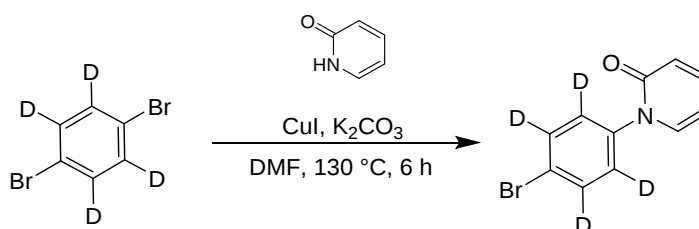


3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromo-2-fluorofenil)piperidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 7,49 – 7,32 (m, 5H), 7,28 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,43 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,40–2,26 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,95 – 1,78 (m, 4H).

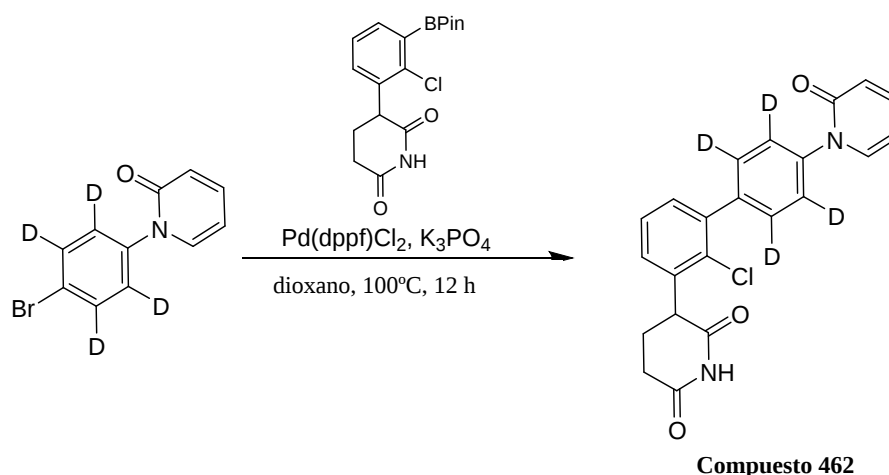
MS (ESI) *m/z* 415,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 214. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(2,3,5,6-tetradeuterio-4-(2-oxo-1-piridil)fenil)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 462)



A una solución de 1,4-dibromo-2,3,5,6-tetradeuterio-benceno (400 mg, 1,67 mmol, 1,00 eq), 1H-piridin-2-ona (158 mg, 1,67 mmol, 1,00 eq) y carbonato de potasio (1,15 g, 8,34 mmol, 5,00 eq) en dimetilformamida (4 mL) se agregó yoduro de cobre (31,7 mg, 166 μ mol, 0,100 eq), la mezcla se agitó a 130°C durante 6 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/1) a fin de lograr 1-(4-bromo-2,3,5,6-tetradeuterio-fenil)piridin-2-ona (300 mg, 1,18 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,65 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,38 – 6,30 (m, 1H).

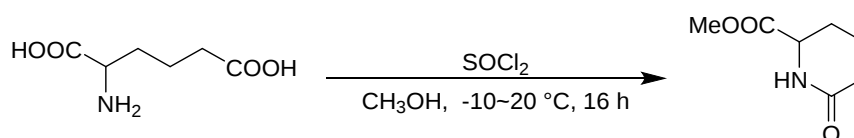


3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. A una solución de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (416 mg, 952 μ mol, 1,10 eq), 1-(4-bromo-2,3,5,6-tetradeuterio-fenil)piridin-2-ona (220 mg, 865 μ mol, 1,00 eq) y fosfato de potasio (551 mg, 2,60 mmol, 3,00 eq) en dioxano (5 mL) se agregó [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (63,0 mg, 86,5 μ mol, 0,100 eq) bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 100°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (Éter de petróleo /Acetato de etilo = 1/0 a 1/1) a fin de lograr a producto bruto, y el producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 30 %–50 % B durante 9 min) dos veces a fin de lograr 3-(2-cloro-3-(2,3,5,6-tetradeuterio-4-(2-oxo-1-piridil)fenil)fenil)piperidina-2,6-diona (190 mg, 478 μ mol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,31 (m, 3H), 6,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 – 6,30 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,60 – 2,56 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,14 – 2,03 (m, 1H).

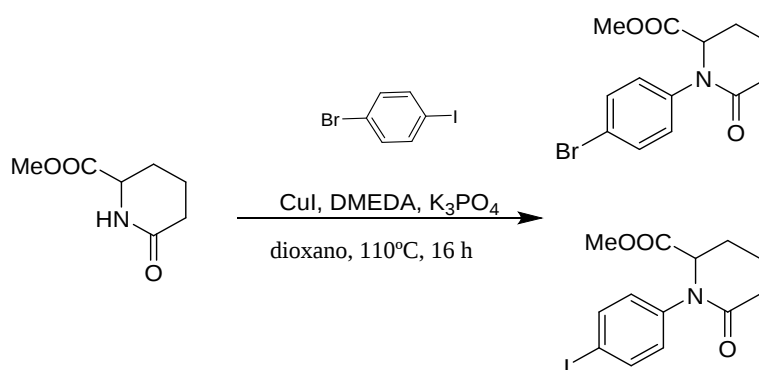
MS (ESI) m/z 397,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 215. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-(difluorometil)-6-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 463)

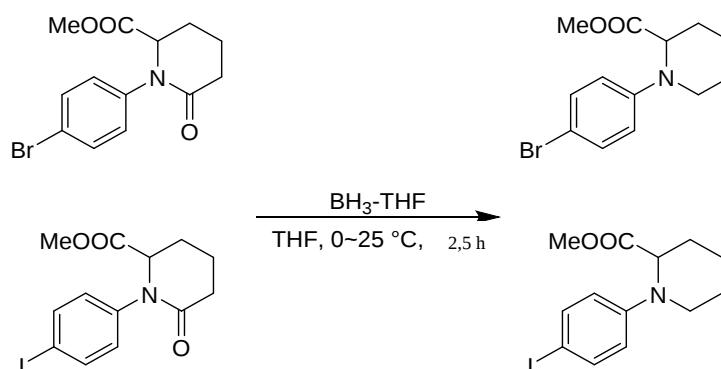


Se enfrió metanol (30 mL) hasta -10°C antes de agregar por goteo cloruro de tionilo (7,38 g, 62,1 mmol, 4,51 mL, 2,50 eq), seguido de la adición de ácido 2-aminohexanodioico (4,00 g, 24,8 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 h. La mezcla de reacción se

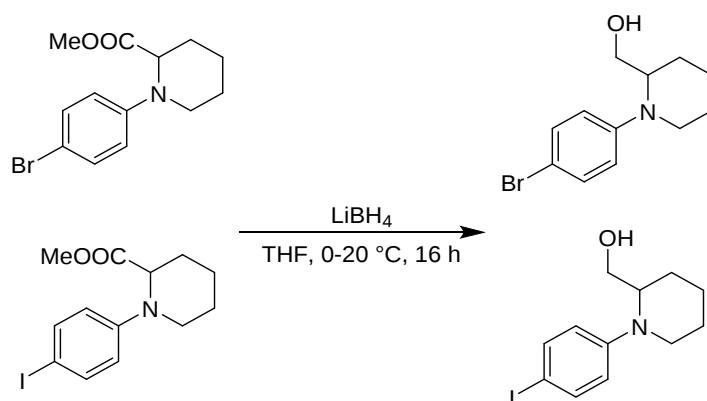
concentró bajo presión reducida a fin de eliminar metanol, y luego se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de lograr metilo 6-oxopiperidina-2-carboxilato (2,70 g, bruto) en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.



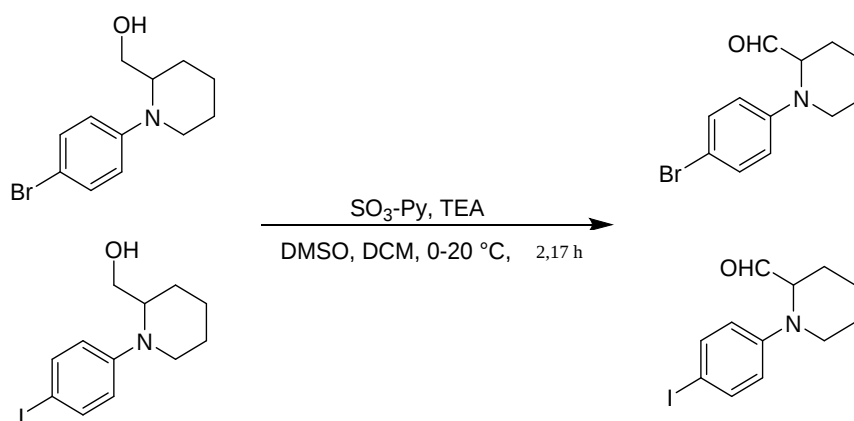
1-(4-bromofenil)-6-oxopiperidina-2-carboxilato y metilo 1-(4-yodofenil)-6-oxopiperidina-2-carboxilato se prepararon a partir de metil 6-oxopiperidina-2-carboxilato y 1-bromo-4-yodobenceno de acuerdo con el Esquema general 7.



Se agregó complejo de borano tetrahidrofurano (1 M, 21,8 mL, 4,00 eq) por goteo en tetrahidrofurano (30 mL) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, y luego la mezcla (2,50 g, bruto) de metil 1-(4-bromofenil)-6-oxopiperidina-2-carboxilato y metilo 1-(4-yodofenil)-6-oxopiperidina-2-carboxilato en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó por goteo a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición agua helada (100 mL) a 0°C, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~7 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 35 mL/min) a fin de lograr la mezcla (2,00 g, bruto) de metilo 1-(4-bromofenil)piperidina-2-carboxilato y metilo 1-(4-yodofenil)piperidina-2-carboxilato en una relación de aproximadamente 1:2.

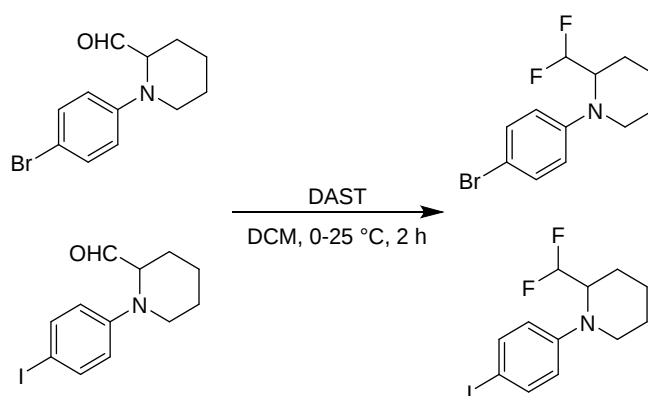


Se agregó tetrahidrobórato de litio (2 M, 10,1 mL, 5,00 eq) por goteo a tetrahidrofurano (35 mL) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, y luego la mezcla (2,00 g, bruto) de metilo 1-(4-bromofenil)piperidina-2-carboxilato y metilo 1-(4-yodofenil)piperidina-2-carboxilato en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó por goteo a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 15,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición agua helada (60 mL) a 0°C bajo nitrógeno, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~15 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 30 mL/min) a fin de lograr la mezcla (1,50 g, bruto) de (1-(4-bromofenil)piperidin-2-il)metanol y (1-(4-yodofenil)piperidin-2-il)metanol en una relación de aproximadamente 3:4.

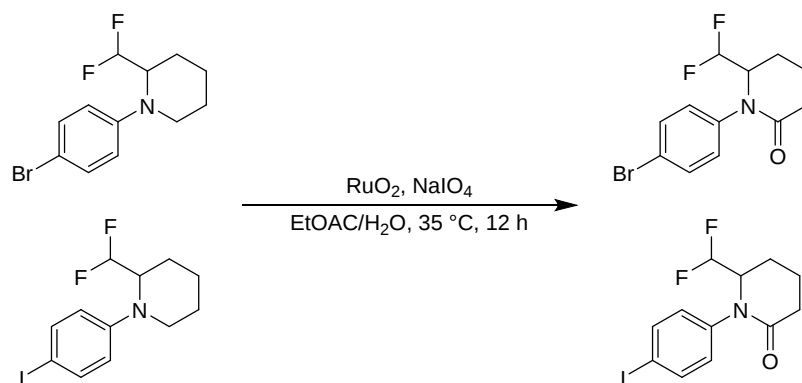


A una solución de la mezcla (500 mg, bruto) de (1-(4-bromofenil)piperidin-2-il)metanol y (1-(4-yodofenil)piperidin-2-il)metanol en diclorometano (8 mL) y dimetilsulfóxido (1 mL) se agregó por goteo trietilamina (390 mg, 3,85 mmol, 536 μL , 4,00 eq) a 0°C, y luego, se agregó complejo de piridina trióxido de azufre (460 mg, 2,89 mmol, 3,00 eq) como una solución en dimetilsulfóxido (1,5 mL) por goteo a la mezcla de reacción a 0°C durante 10 min. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de solución

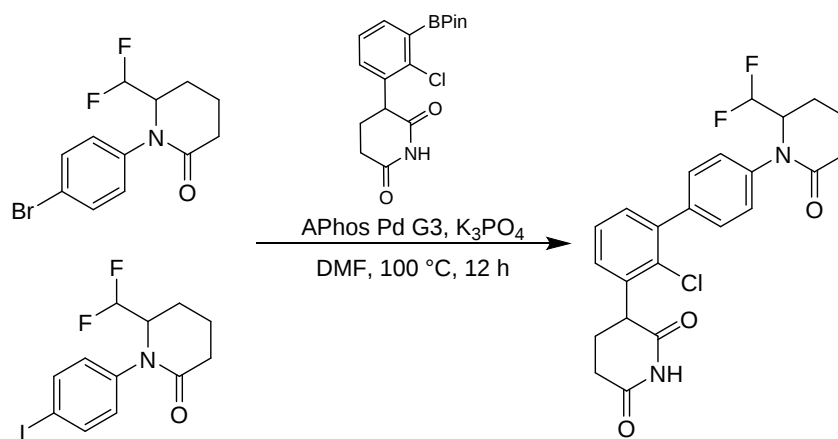
acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~10 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 10 mL/min) a fin de lograr la mezcla (420 mg, bruto) de 1-(4-bromofenil)piperidina-2-carbaldehído y 1-(4-yodofenil)piperidina-2-carbaldehído en una relación de aproximadamente 1:2.



A una solución de la mezcla (420 mg, bruto) de 1-(4-bromofenil)piperidina-2-carbaldehído y 1-(4-yodofenil)piperidina-2-carbaldehído en diclorometano (6 mL) se agregó por goteo una solución de *N,N*-dietil-1,1,1-trifluoro- λ^4 -sulfanamina (439 mg, 2,72 mmol, 360 μ L, 4,00 eq) en diclorometano (4 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la columna de fase inversa (C18, caudal: 35 mL/min; gradiente: de 0–100 % acetonitrilo (0,1 % ácido fórmico) en agua sobre 40 min) a fin de lograr la mezcla (118 mg, bruto) de 1-(4-bromofenil)-2-(difluorometil)piperidina y 2-(difluorometil)-1-(4-yodofenil)piperidina en una relación de aproximadamente 1:2.



A una solución de periodato de sodio (243 mg, 1,13 mmol, 62,8 μ L, 5,00 eq) en agua (2 mL) se agregó óxido de rutenio(IV), hidrato (17,1 mg, 113 μ mol, 0,500 eq). Después de la adición, se agregó acetato de etilo (1 mL), y luego la mezcla (118 mg, bruto) de 1-(4-bromofenil)-2-(difluorometil)piperidina y 2-(difluorometil)-1-(4-yodofenil)piperidina en acetato de etilo (1 mL) se agregó por goteo a 25°C. La mezcla resultante se agitó a 35°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C, luego se filtró y se apagó mediante la adición sulfurotioato de sodio (5 mL) a 0°C, y luego se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 5 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 30 mL/min) a fin de lograr la mezcla (100 mg, bruto) de 1-(4-bromofenil)-6-(difluorometil)piperidin-2-ona y 6-(difluorometil)-1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona en una relación de aproximadamente 1:2.



Compuesto 463

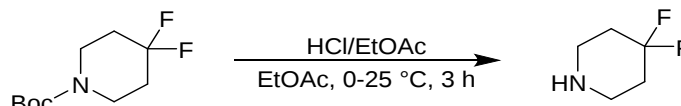
3-(2-cloro-4'-(2-(difluorometil)-6-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)-6-(difluorometil)piperidin-2-ona y 6-(difluorometil)-1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona de acuerdo con el Esquema general

1.

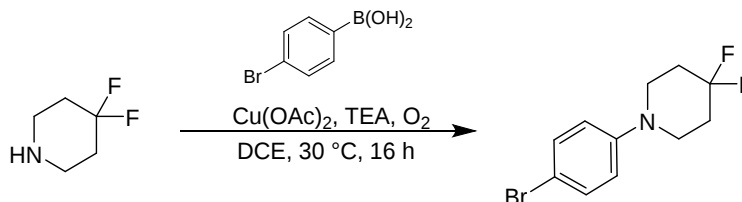
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 7H), 6,25 – 5,93 (m, 1H), 4,37 – 4,33 (m, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,56 – 2,55 (m, 1H), 2,48 – 2,46 (m, 1H), 2,45 – 2,27 (m, 2H), 2,16 – 1,88 (m, 4H), 1,88 – 1,72 (m, 1H).

^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 5H), 5,88 (dt, J = 55,2, 2,8 Hz, 1H), 4,45 – 4,26 (m, 2H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,74 – 2,54 (m, 3H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 2,28 – 2,05 (m, 4H), 2,04 – 1,87 (m, 1H); MS (ESI) m/z 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

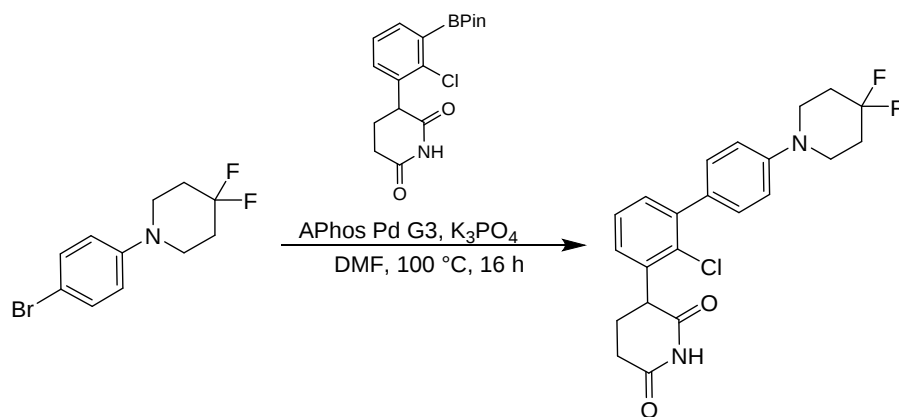
Ejemplo 216. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(4,4-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 464)



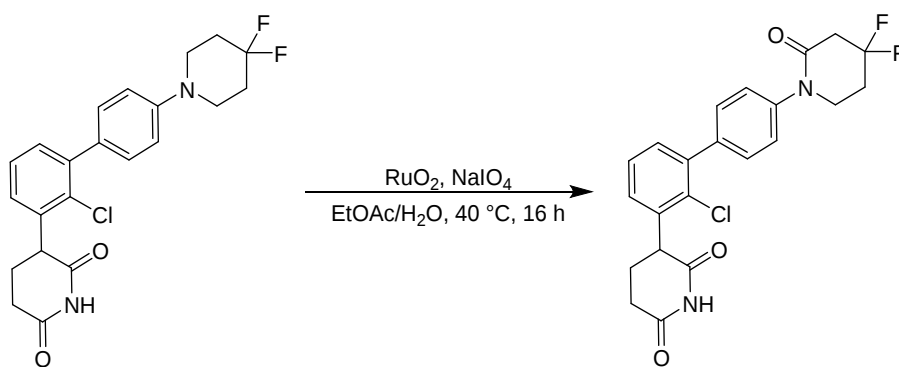
A una solución de *ter*-butilo 4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato (3,60 g, 16,3 mmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (10 mL) se agregó cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (4 M, 36 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener compuesto 4,4-difluoropiperidina clorhidrato (2,51 g, 15,5 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



Una mezcla de 4,4-difluoropiperidina clorhidrato (2,50 g, 15,9 mmol, 1,00 eq), ácido (4-bromofenil) borónico (7,96 g, 39,7 mmol, 2,50 eq), acetato de cobre (2,88 g, 15,9 mmol, 1,00 eq), trietilamina (8,03 g, 79,3 mmol, 11,0 mL, 5,00 eq) y 4Å MS (100 mg) en 1,2-dicloroetano (100 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 30°C durante 16 h bajo atmósfera de oxígeno (103 kPa (15 psi)). La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~10 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 25 mL/min) a fin de lograr compuesto 1-(4-bromofenil)-4,4-difluoropiperidina (950 mg, 3,27 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. Una mezcla de 1-(4-bromofenil)-4,4-difluoropiperidina (300 mg, 1,09 mmol, 1,00 eq), 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (457 mg, 1,10 mmol, 84 % de pureza, 1,01 eq), metanosulfonato[[4-(*N,N*-dimetilamino)fenil]di-*ter*-butilfosfino](2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio(II) (69,0 mg, 109 μ mol, 0,100 eq) y fosfato de potasio (692 mg, 3,26 mmol, 3,00 eq) en dimetilformamida (10 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, y luego la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C, luego se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 25 mL/min) a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (320 mg, 649 μ mol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris.



Compuesto 464

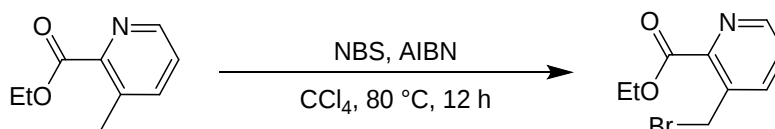
A una solución de dioxorrutenio hidrato (28,9 mg, 191 μ mol, 0,400 eq) en agua (4 mL) se agregó periodato de sodio (511 mg, 2,39 mmol, 5,00 eq), seguido de la adición de una solución de 3-(2-cloro-4'-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 477 μ mol, 1,00 eq) en acetato de etilo (4 mL). La mezcla se agitó a 40°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que

se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~50 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 18 mL/min), seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 30 % – 60 % B durante 10 min) a fin de lograr 3-(2-cloro-4'-(4,4-difluoro-2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (39,2 mg, 89,8 μmol, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

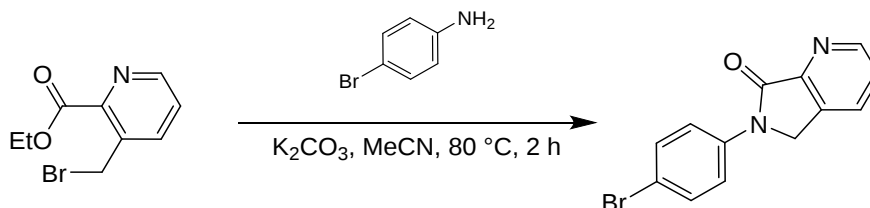
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 7,55 – 7,28 (m, 7H), 4,36 (dd, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 3,81 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 14,8 Hz, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 2,64 – 2,53 (m, 3H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 1H).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,14 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,39 – 7,27 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,13 (t, *J* = 14,4 Hz, 2H), 2,87 – 2,63 (m, 2H), 2,59 – 2,17 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 433,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 217. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(7-oxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 465)

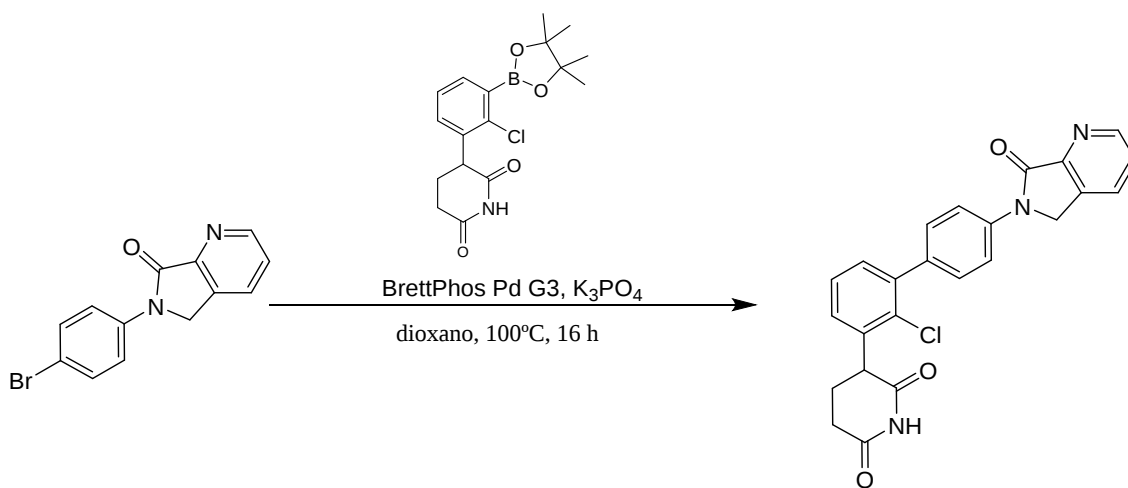


A una solución de etilo 3-metilpicolinato (2,00 g, 12,1 mmol, 1,00 eq) en tetracloruro de carbono (40 mL) se agregó *N*-bromosuccinimida (5,39 g, 30,3 mmol, 2,50 eq) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (4,97 g, 30,3 mmol, 2,50 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=100/1 a 15/1) a fin de lograr etilo 3-(bromometil)picolinato (1,00 g, 3,07 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.



A una solución de etilo 3-(bromometil)picolinato (1,00 g, 3,07 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (10 mL) se agregaron carbonato de potasio (1,27 g, 9,22 mmol, 3,00 eq) y 4-bromoanilina (529 mg, 3,07 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la HPLC de fase inversa (C18, 120 g; condición: agua/acetonitrilo = 1/0 a 0/1, 0,1 % ácido fórmico) y se liofilizó a fin de lograr 6-(4-bromofenil)-5,6-dihidro-7H-

pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-ona (180 mg, 567 μ mol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color marrón.



Compuesto 465

3-(2-cloro-4'-(7-oxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il) piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 6-(4-bromofenil)-5,6-dihidro-7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-7-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 8,81 – 8,77 (m, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 1H), 8,07 – 8,01 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 2,10 – 2,02 (m, 1H); MS (ESI) m/z 432,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

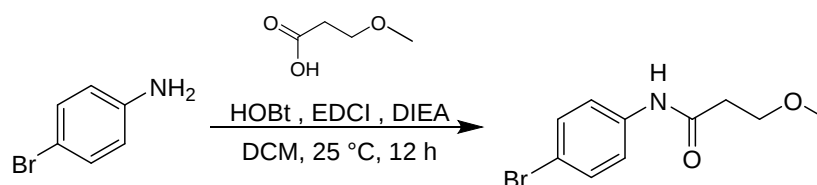
Ejemplo 218. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(5-oxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 466)

6-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona se preparó a partir de 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona y 1,4-dibromobenceno de acuerdo con el Esquema general 7.

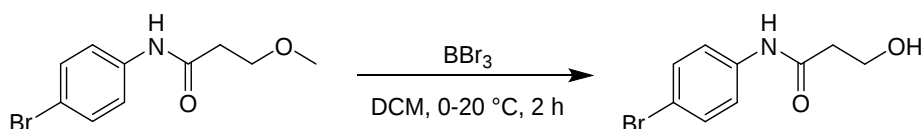
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(5-oxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 6-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

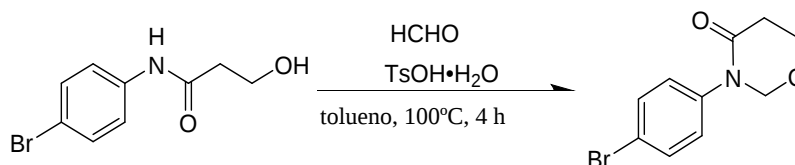
Ejemplo 219. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(4-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 467)



A una solución de 4-bromoanilina (500 mg, 2,91 mmol, 1,00 eq) y ácido 3-metoxipropanoico (333 mg, 3,20 mmol, 1,10 eq) en diclorometano (10 mL) se agregaron 1-hidroxibenzotriazol (471 mg, 3,49 mmol, 1,20 eq), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato (669 mg, 3,49 mmol, 1,20 eq), y *N,N*-diisopropiletilamina (1,13 g, 8,72 mmol, 1,52 mL, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. Se agregaron acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 18 mL/min) a fin de obtener *N*-(4-bromofenil)-3-metoxipropanamida (500 mg, 1,74 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

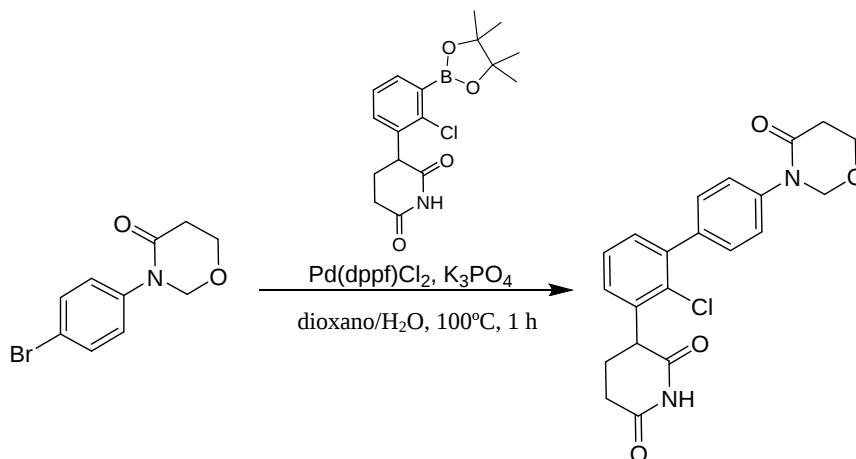


A una solución de *N*-(4-bromofenil)-3-metoxipropanamida (400 mg, 1,55 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (4 mL) se agregó tribromuro de boro (776 mg, 3,10 mmol, 299 μL , 2,00 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. La reacción se apagó con agua (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) a fin de obtener *N*-(4-bromofenil)-3-hidroxiopropanamida (220 mg, 0,901 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de *N*-(4-bromofenil)-3-hidroxiopropanamida (250 mg, 1,02 mmol, 1,00 eq) y poliformaldehído (250 mg, 8,33 mmol, 8,13 eq) en tolueno (5 mL) se agregó ácido 4-metilbencenosulfónico (195 mg, 1,02 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 h.

Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) a fin de obtener 3-(4-bromofenil)-1,3-oxazinan-4-ona (130 mg, 0,508 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



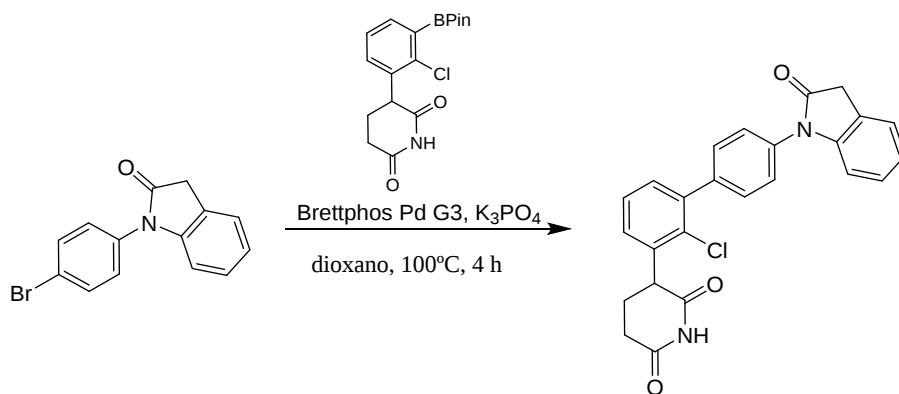
Compuesto 467

3-(2-cloro-4'-(4-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 3-(4-bromofenil)-1,3-oxazinan-4-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,91 (s, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 7H), 5,11 (s, 2H), 4,33 (dd, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 3H), 2,34 – 2,33 (m, 1H), 2,05 – 2,02 (m, 1H).

¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 7,49 – 7,47 (m, 2H), 7,39 – 7,36 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,79 (dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,72 – 2,68 (m, 3H), 2,42 (dd, *J* = 12,8, 4,4 Hz, 1H), 2,22 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 399,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 220. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxoindolin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 468)

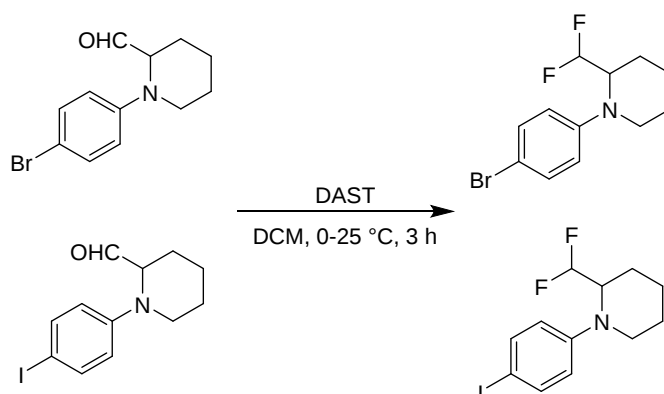


Compuesto 468

3-(2-cloro-4'-(2-oxoindolin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)indolin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

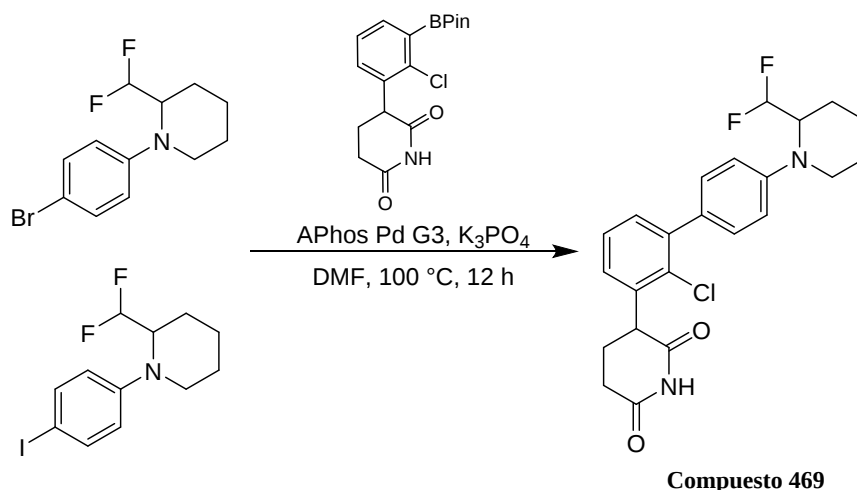
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,95 (s, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 4H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,44 – 2,30 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 431,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 221. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-(difluorometil)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 469)



A una solución de la mezcla (400 mg, bruto) de 1-(4-bromofenil)piperidina-2-carbaldehído y 1-(4-yodofenil)piperidina-2-carbaldehído en diclorometano (3 mL) se agregó por goteo *N,N*-dietil-1,1,1-trifluoro- λ^4 -sulfanamina (260 mg, 1,61 mmol, 213 μ L, 2,00 eq) como una solución en diclorometano (2 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), y luego se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la columna de fase inversa (ácido fórmico condición; C18, caudal: 35 mL/min; gradiente: de 0–80 % acetonitrilo (0,1 % ácido fórmico) en agua sobre 40

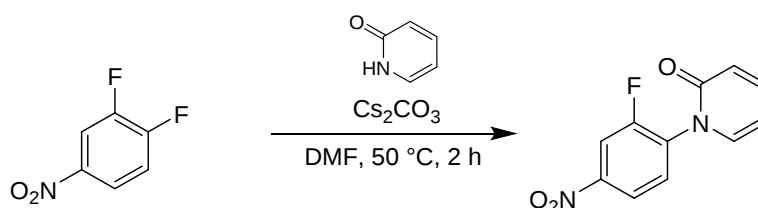
min) a fin de lograr la mezcla (100 mg, bruto) de 1-(4-bromofenil)-2-(difluorometil)piperidina y 2-(difluorometil)-1-(4-yodofenil)piperidina en una relación de aproximadamente 1:2.



3-(2-cloro-4'-(2-(difluorometil)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)-2-(difluorometil)piperidina y 2-(difluorometil)-1-(4-yodofenil)piperidina de acuerdo con el Esquema general 1.

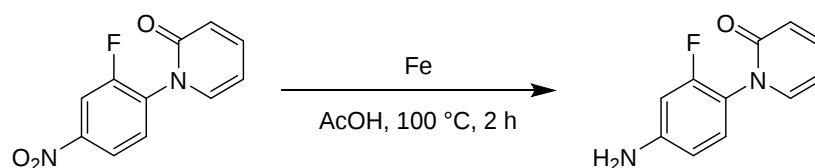
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,89 (s, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,34 (dt, J = 55,6, 5,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,60 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,77 – 1,52 (m, 5H); MS (ESI) m/z 433,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 222. Síntesis de 3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 470)

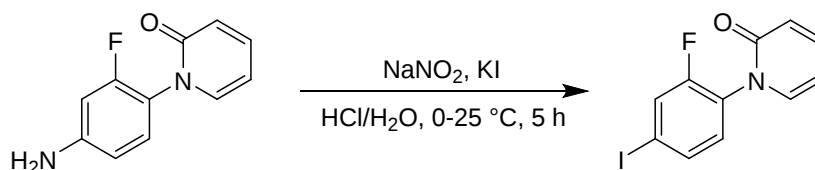


A una solución de 1,2-difluoro-4-nitrobenzene (3,35 g, 21,0 mmol, 1,00 eq) en dimetilformamida (20 mL) se agregaron piridin-2(1H)-ona (2,00 g, 21,0 mmol, 1,00 eq) y carbonato de cesio (13,7 g, 42,1 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) a fin de obtener 1-(2-fluoro-4-

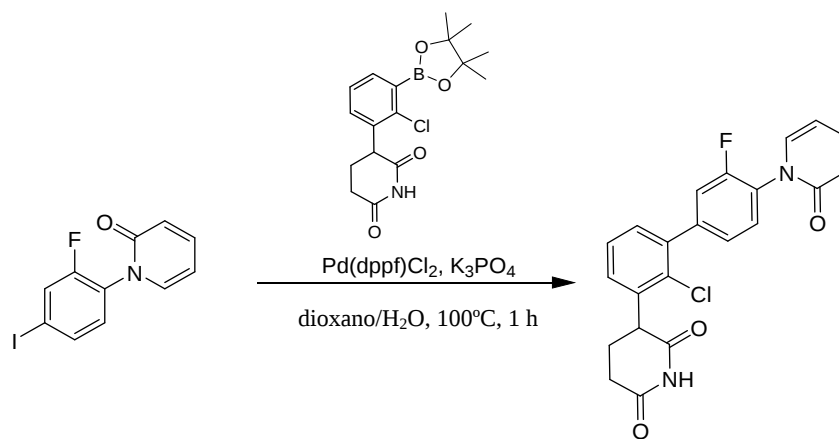
nitrofenil)piridin-2(1*H*)-ona (1,60 g, 5,88 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



A una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piridin-2(1*H*)-ona (1,00 g, 4,27 mmol, 1,00 eq) en ácido acético (20 mL) se agregó polvo de hierro (0,715 g, 12,8 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el pH se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 150 mm × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 13 %–43 % B sobre 9 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de obtener 1-(4-amino-2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona (0,400 g, 1,76 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



A una solución de 1-(4-amino-2-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona (0,100 g, 0,489 mmol, 1,00 eq) en ácido clorhídrico (5 M, 2 mL, 20,4 eq) se agregó nitrito de sodio (0,0510 g, 0,734 mmol, 1,50 eq) en agua (0,4 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se agregó una solución de yoduro de potasio (0,163 g, 0,979 mmol, 2,00 eq) en agua (0,4 mL) lentamente a la mezcla de reacción anterior, durante un período de 30 min a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó entibiar hasta 25°C y se agitó durante 4 h. Se agregaron acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) a fin de obtener 1-(2-fluoro-4-yodofenil)piridin-2(1*H*)-ona (0,0900 g, 0,285 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



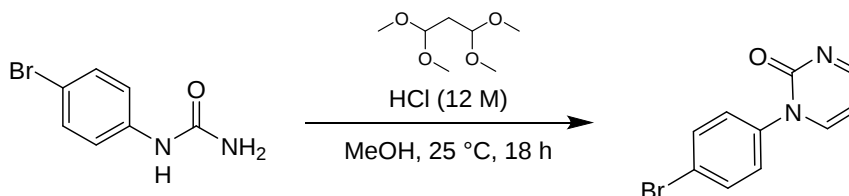
Compuesto 470

3-(2-cloro-3'-fluoro-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(2-fluoro-4-yodofenil)piridin-2(1H)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,94 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 3H), 7,48 – 7,38 (m, 4H), 6,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,41 – 6,32 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,55 – 2,52 (m, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H)

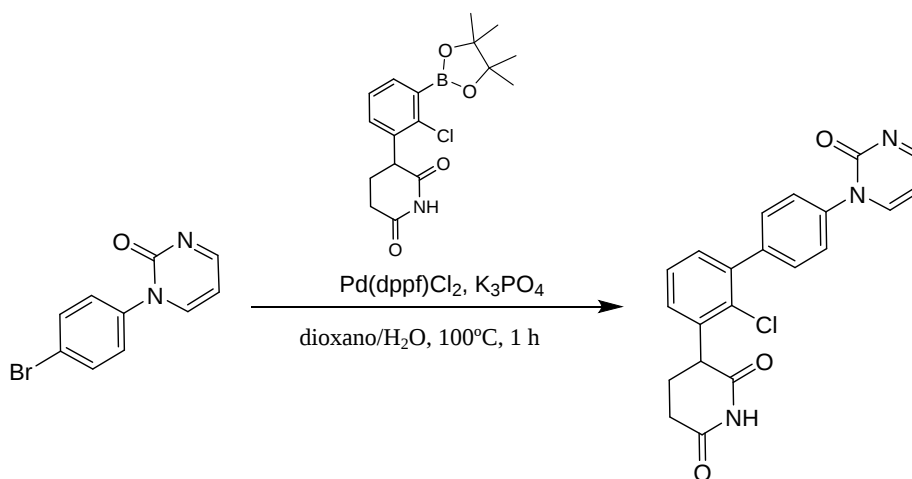
MS (ESI) m/z 411,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 223. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-oxopirimidin-1(2H)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 471)



A una solución de 1-(4-bromofenil)urea (5,00 g, 23,3 mmol, 1,00 eq) en alcohol metílico (20 mL) se agregaron 1,1,3,3-tetrametoxipropano (7,64 g, 46,5 mmol, 7,70 mL, 2,00 eq) y ácido clorhídrico (12 M, 9 mL, 4,65 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h. El pH se basificó a 8 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3×20 mL). Se agregó ácido clorhídrico (2M, 20 mL) a la fase orgánica combinada y luego se extrajo con diclorometano (3×20 mL). La capa acuosa se ajustó a pH = 7 con solución acuosa saturada de carbonato de potasio y se extrajo con una porción adicional de diclorometano (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (100 % acetato de etilo) a fin de obtener 1-(4-

bromofenil)pirimidin-2(1*H*)-ona (0,500 g, 1,59 mmol, 7 % de rendimiento, 80 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo.



Compuesto 471

3-(2-cloro-4'-(2-oxopirimidin-1(2*H*)-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(4-bromofenil)pirimidin-2(1*H*)-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s, 1H), 8,69 (dd, *J* = 4,0, 2,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 4H), 7,43 – 7,36 (m, 3H), 6,56 (dd, *J* = 6,4, 4,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,59 – 2,57 (m, 1H), 2,37 – 2,33 (m, 1H), 2,10 – 2,03 (m, 1H).

MS (ESI) *m/z* 394,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 224. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(oxazol-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 472)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(oxazol-2-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 2-(4-bromobencil)oxazol de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) *m/z* 381,0 [M+H]⁺.

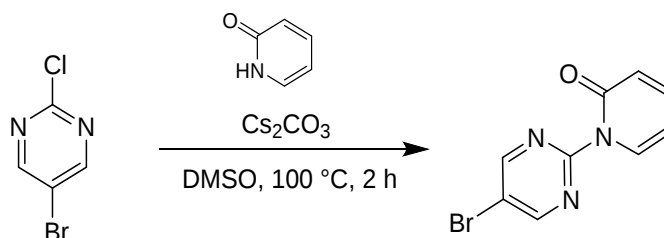
Ejemplo 225. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 473)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-

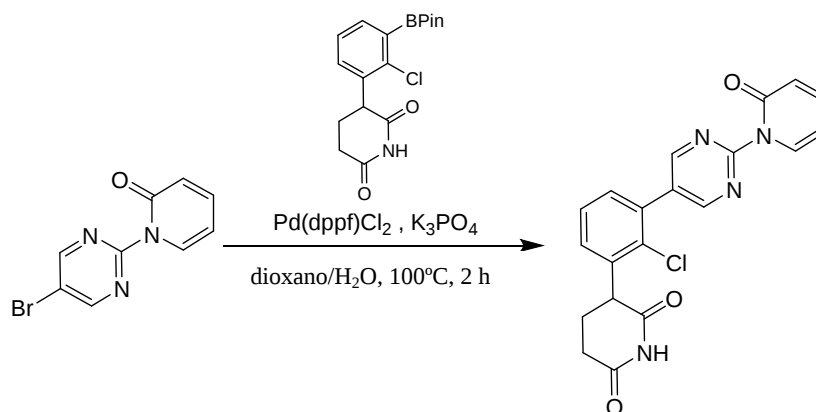
cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 3-[(4-bromofenil)-metil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 396,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 226. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirimidin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 474)



A una solución de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (1,00 g, 5,17 mmol, 1,00 eq) en dimetil sulfóxido (20 mL) se agregó 1H-piridin-2-ona (0,541 g, 5,69 mmol, 1,10 eq), seguido de la adición de carbonato de cesio (3,37 g, 10,3 mmol, 2,00 eq) a 25°C. La reacción se agitó a 100°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna (sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 1:2) a fin de obtener 1-(5-bromopirimidin-2-il)piridin-2(1H)-ona (0,450 g, 1,70 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



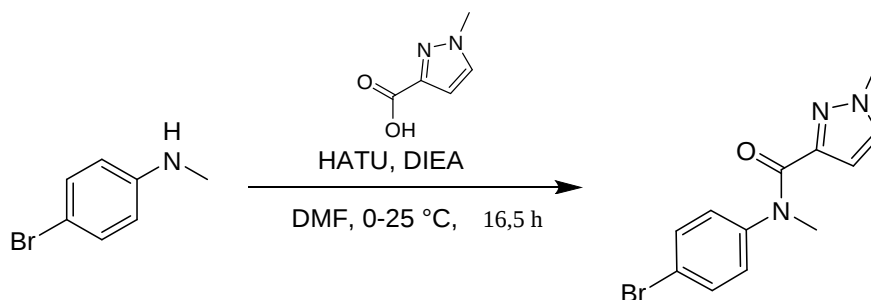
Compuesto 474

3-(2-cloro-3-(2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirimidin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 1-(5-bromopirimidin-2-il)piridin-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,96 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 7,86 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 4H), 6,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,37 (dt, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J =

12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,60 – 2,57 (m, 1H), 2,43 – 2,37 (m, 1H), 2,12 – 2,07 (m, 1H); MS (ESI) m/z 395,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 227. Síntesis de *N*-(2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*,1-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 475)



5 A una solución de ácido 1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (746 mg, 5,92 mmol, 1,10 eq) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agregaron 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato(V) (2,35 g, 6,18 mmol, 1,15 eq) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (799 mg, 6,18 mmol, 1,15 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 0,5 h. Luego se agregó 4-bromo-*N*-metilanilina (1,00 g, 5,37 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidrógeno carbonato de sodio saturado (3 × 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 50–60 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 60 mL/min) seguido de columna de fase inversa (C18: 80 g, caudal: 80 mL/min; gradiente: de 60–70 % agua (0,1 % ácido fórmico) en acetonitrilo durante 65 min) y se concentró bajo presión reducida a fin de lograr *N*-(4-bromofenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (650 mg, 2,17 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. *N*-(2'-cloro-3'-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-*N*,1-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y *N*-(4-bromofenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida de acuerdo con el Esquema general 1.

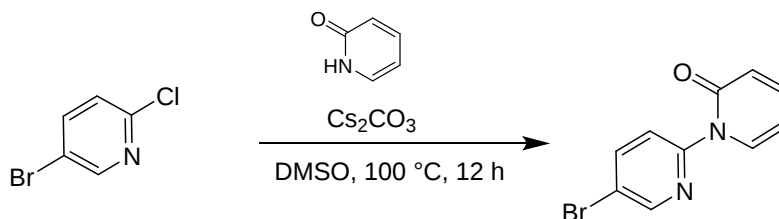
MS (ESI) m/z . 437,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 228. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidin-2-ona (Compuesto 476)

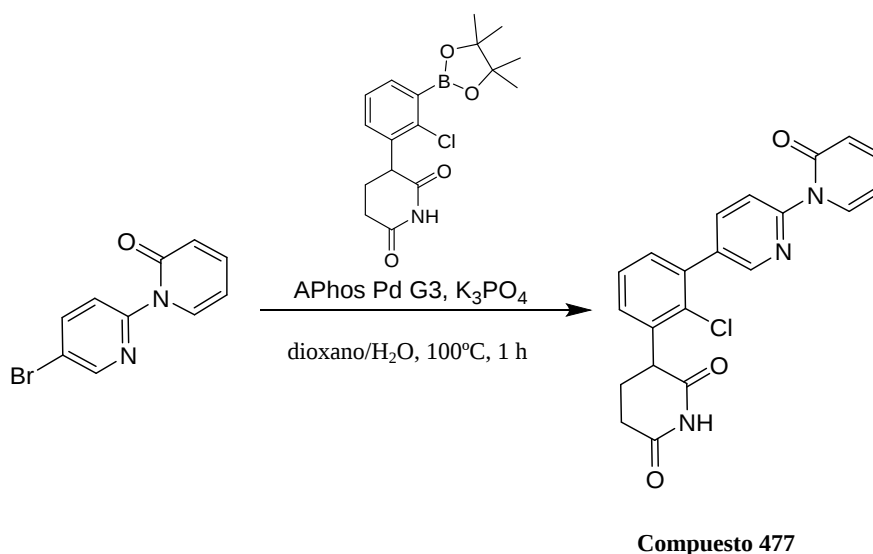
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-4'-(2-(trifluorometil)piperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidin-2-ona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 1-(4-bromofenil)-2-(trifluorometil)piperidina de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 451,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 229. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 477)



A una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (500 mg, 2,60 mmol, 1,00 eq) y piridin-2(1H)-ona (272 mg, 2,86 mmol, 1,10 eq) en dimetilsulfóxido (10 mL) se agregó carbonato de cesio (1,69 g, 5,20 mmol, 2,00 eq), luego la mezcla se agitó a 100°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0-100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 40 mL/min) a fin de obtener 5'-bromo-2H-[1,2'-bipiridin]-2-ona (340 mg, 1,34 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

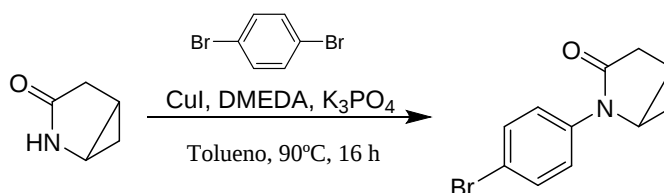


3-(2-cloro-3-(2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5'-bromo-2H-[1,2'-bipiridin]-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

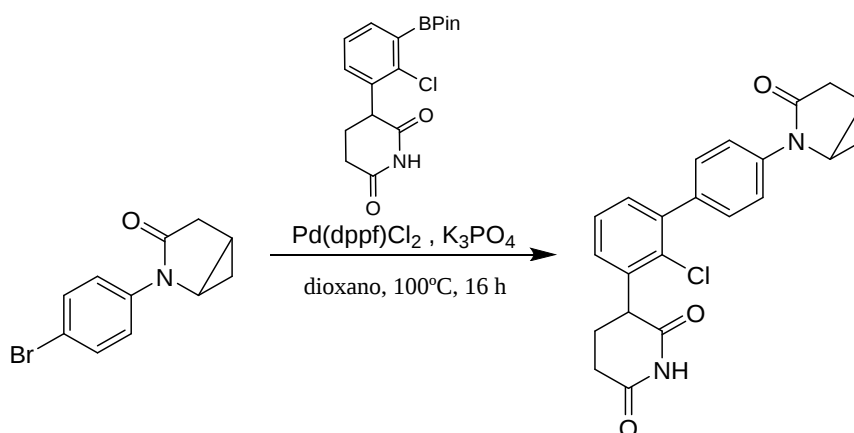
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,95 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J = 9,2, 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 6,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,39 – 2,35 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 394,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 230. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-(3-oxo-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 478)



2-(4-bromofenil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ona se preparó a partir de 2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ona y 1,4-dibromobenceno de acuerdo con el Esquema general 7.

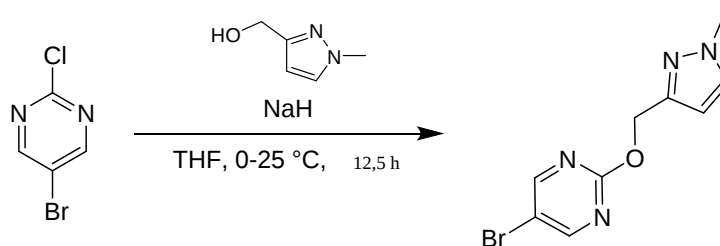


Compuesto 478

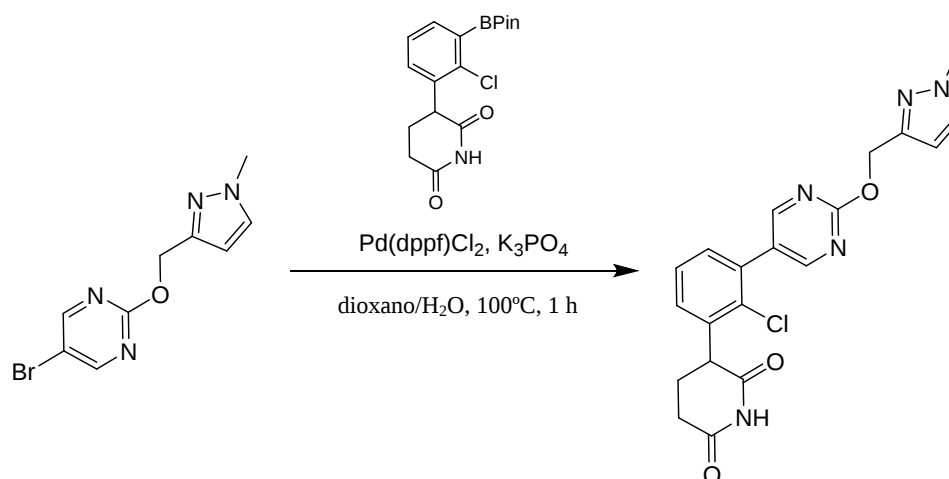
3-(2-cloro-4'-(3-oxo-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 2-(4-bromofenil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,28 (m, 3H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 18,0, 7,2, Hz, 1H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,69 – 1,54 (m, 1H), 1,11 (td, J = 8,4, 5,6, Hz, 1H), 0,52 (dt, J = 5,6, 2,4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 231. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 479)



Bajo atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (500 mg, 4,46 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (12,5 mL) se agregó hidruro de sodio (268 mg, 6,70 mmol, 60 % de pureza, 1,50 eq) a 0°C, y luego la mezcla se agitó a 25°C durante 0,5 h. Se agregó 5-bromo-2-cloropirimidina (1,04 g, 5,35 mmol, 1,20 eq) a la mezcla de reacción a 0°C, luego la mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 50-80 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 70 mL/min) a fin de obtener 5-bromo-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)pirimidina (968 mg, 3,56 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 479

3-(2-cloro-3-(2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)pirimidin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) y 5-bromo-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)pirimidina de acuerdo con el Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,94 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 – 7,37 (m, 3H), 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,36 (dd, *J* = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 3,84

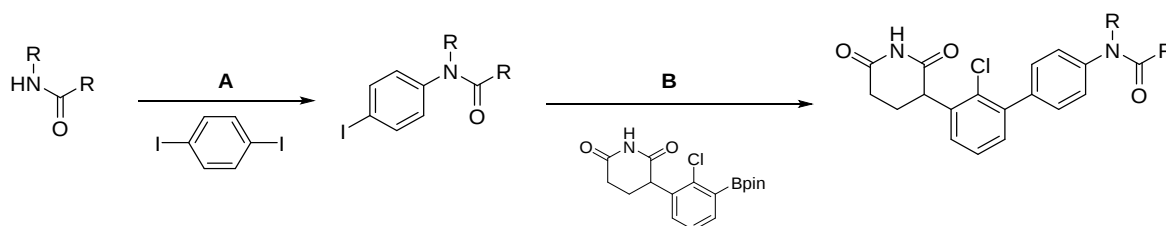
(s, 3H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,68 – 2,65 (m, 1H), 2,58 – 2,55 (m, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 412,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 232. Síntesis de 3-(2-cloro-4'-{3-oxo-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-il}-

5 [1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto 481)

Compuestos similares al Compuesto 481 pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema.



Paso A (escale en 1 g de intermediario 3):

10 Una lactama apropiada (1 eq.) se disolvió en dioxano (15 mL). Se agregaron 1,4-diyodobenceno 2 (1 eq.), fosfato de potasio (K₃PO₄) (1,2 eq.), rac-(1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,2 eq.), y yoduro de cobre (CuI) (0,1 eq.) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se selló y se calentó con agitación a 90°C durante 15 horas (durante la noche). La mezcla resultante se enfrió hasta a temperatura ambiente y se filtró. La
15 solución se concentró bajo presión reducida. Luego se agregaron agua (40 mL) y diclorometano (CH₂Cl₂) (40 mL) al residuo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El producto bruto 3 se purificó por medio de la cromatografía instantánea (fase móvil: A – CHCl₃, B – CH₃CN).

Paso B (escale de 120 mg de producto final):

20 3-[2-Cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona (1 eq.) se disolvió en dioxano/agua 10:1 (1,5 mL). Yoduro apropiado del Paso A (1,2 eq.), fluoruro de potasio (KF) (3 eq.) y Pd(dppf)Cl₂ (0,1 eq.) se agregaron en una porción bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se selló y se calentó con agitación a 85°C durante 3–48 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La solución se
25 concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 mL) y diclorometano (CH₂Cl₂) (5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en el DMSO (0,7 mL). La solución de DMSO se trató con depurador SiliaMetS DMT, se filtró, se analizó por LCMS, y se transfirió para la purificación de HPLC.

30 3-(2-cloro-4'-{3-oxo-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-il}-[1,1'-bifenil]-3-il)piperidina-2,6-diona se obtuvo por el procedimiento sintético que se describe anteriormente. Rendimiento

de intermediario: 300,0 mg (30,0 %). El compuesto final se purificó por medio de la HPLC (gradiente: de A-75 %: B-25 % a A-45 %: B-55 %). Rendimiento: 45,8 mg (38,2 %). Polvo de color beige. Pureza de LCMS: 100 % (LCMS procedimiento detallado a continuación, Rf = 0,62, tiempo de ejecución = 2 min). EI MS m/z: pos. 395,0 (MH⁺).

5 **Ejemplo 233. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1H-indol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 482)**

3-(2-cloro-3-(1H-indol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de ácido (1H-indol-5-il)borónico y 3-(3-bromo-2-cloro-fenil)-piperidina-2,6-diona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 339,0, 341,0 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 234. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1H-indol-6-il)fenil) piperidina-2,6-diona (Compuesto 483)**

3-(2-cloro-3-(1H-indol-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de ácido (1H-indol-6-il)borónico y 3-(3-bromo-2-clorofenil) piperidina-2,6-diona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 339,2 [M+H]⁺

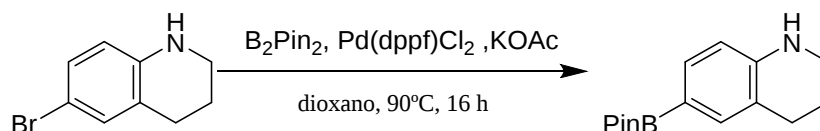
15 **Ejemplo 235. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1H-indazol-6-il)fenil) piperidina-2,6-diona (Compuesto 484)**

3-(2-cloro-3-(1H-indazol-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de ácido (1H-indazol-6-il) borónico y 3-(3-bromo-2-clorofenil) piperidina-2,6-diona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 340,1 [M+H]⁺

20 **Ejemplo 236. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1H-indazol-5-il)fenil) piperidina-2,6-diona (Compuesto 485)**

3-[2-cloro-3-(1H-indazol-5-il)fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de ácido (1H-indazol-5-il) borónico y 3-(3-bromo-2-clorofenil) piperidina-2,6-diona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 340,0 [M+H]⁺

25 **Ejemplo 237. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 486)**



A una solución de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (200 mg, 943 μmol, 1,00 eq) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (290 mg, 1,14 mmol, 1,21 eq) en dioxano (4 mL) se agregaron acetato de potasio (280 mg, 2,85 mmol, 3,03 eq) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (138 mg, 189 μmol, 0,20 eq) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla se filtró, y la filtración se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de

sílíce instantánea (eluyente de 0~16 % acetato de etilo/éter de petróleo) a fin de lograr 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (90,0 mg, 323 µmol, 34 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

3-(2-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 355,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 238. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 487)

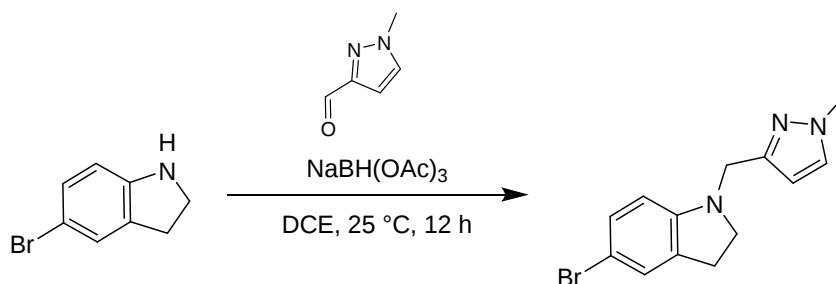
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 7-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 357,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 239. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-metilindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 488)

3-(2-cloro-3-(1-metilindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-metilindolina en forma análoga al Esquema general 1.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-metilindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-metilindolina en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 355,0 [M+H]⁺

Ejemplo 240. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 489)



A una solución de 5-bromoindolina (100 mg, 505 µmol, 1,00 eq) en diclorometano (2 mL) se agregaron triacetoxihidrobórato de sodio (270 mg, 1,27 mmol, 2,52 eq) y 1-metil-1H-

pirazol-3-carbaldehído (70,0 mg, 636 μ mol, 1,26 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 38~40 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de lograr
5 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)indolina (120 mg, 370 μ mol, 73 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)indolina en forma análoga al Esquema general 1.
10

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,90 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,84 – 2,71 (m, 1H), 2,55 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 435,2/437,2 [M+H]⁺.
15

Ejemplo 241. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 490)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromoindolina en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) *m/z* 341,0 [M+H]⁺.
20

Ejemplo 242. Síntesis de 3-(2-fluoro-3-(indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 491)

3-(3-bromo-2-cloro-6-fluorofenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 2-(3-bromo-2-fluoro-fenil) acetonitrilo de acuerdo con el Esquema general 2.

3-(2-fluoro-3-(indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(3-bromo-2-cloro-6-fluorofenil)piperidina-2,6-diona y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) *m/z* 325,0 [M+H]⁺.
30

Ejemplo 243. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 492)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(2-oxo-1,2,3,4-
35

tetrahydroquinolin-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 369,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 244. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)bencilo

5 ciclohexil(metil)carbamato (Compuesto 493)

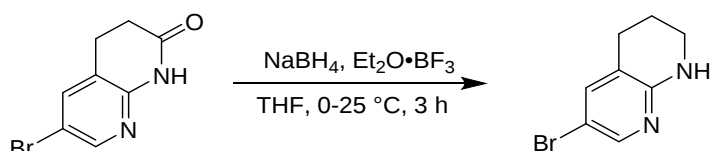
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromoindolin-2-ona en forma análoga al
10 Esquema general 1. MS (ESI) m/z 355,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 245. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 494)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 7-bromo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z
15 358,1 [M+H]⁺

Ejemplo 246. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 495)

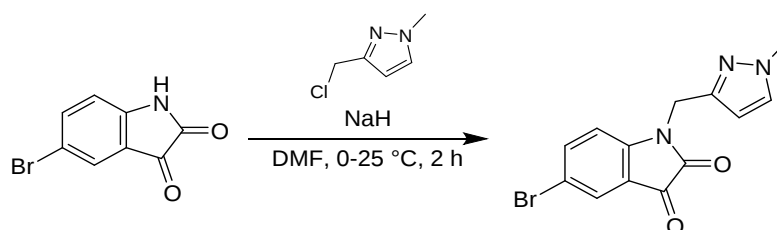
20 A un matraz seco de fondo redondo de tres bocas se agregó borohidruro de sodio (1,00 g, 26,4 mmol, 6,00 eq), seguido de una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,00 g, 4,40 mmol, 1,00 eq) en tetrahydrofurano anhidro (40 mL). Luego se agregó una
25 solución de trifluoruro dietil eterato de boro (9,31 g, 30,8 mmol, 8,10 mL, 47 % de pureza, 7,00 eq) por goteo bajo nitrógeno a 0°C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición cloruro de amonio saturado (50 mL) a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). El pH de los extractos orgánicos combinados se ajustó a 5 con 12 N ácido clorhídrico, seguido del ajuste del pH de la mezcla a 8~9 con bicarbonato de
30 sodio saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 30 mL/min) a fin de



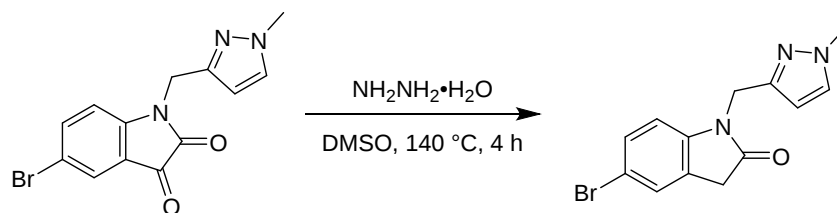
lograr 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (380 mg, 1,64 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 356,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 247. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 496)



5-bromo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)indolina-2,3-diona se preparó a partir de 5-bromoindolina-2,3-diona y 3-(clorometil)-1-metil-1*H*-pirazol en forma análoga al Esquema general 11.



Una mezcla de 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)indolina-2,3-diona (300 mg, 937 μ mol, 1,00 eq) e hidrazina hidrato (1,08 g, 18,3 mmol, 1,05 mL, 85 % de pureza, 19,5 eq) en dimetil sulfóxido (5,00 mL) se agitó a 140°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (50,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 30,0 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a fin de obtener producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 2/1) a fin de obtener 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)indolin-2-ona (240 mg, 784 μ mol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)indolin-2-ona en forma análoga al Esquema general 1.

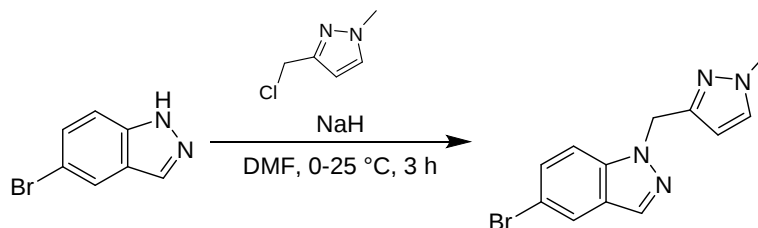
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)indolin-2-ona en forma análoga al Esquema general 1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,91 (br s, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,33 (br dd, J = 5,2, 12,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 449,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 248. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(2,2-dimetilindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 497)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(2,2-dimetilindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-2,2-dimetilindolina en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

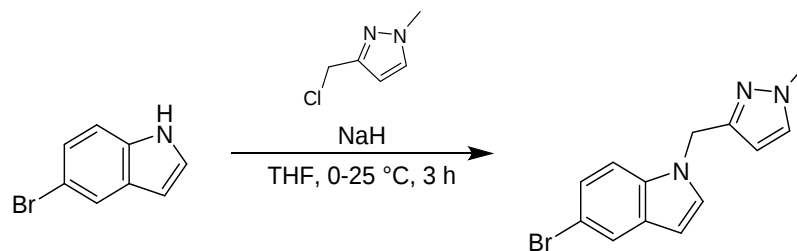
Ejemplo 249. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 498)



20 5-bromo-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol se preparó a partir de 5-bromo-1H-indazol y 3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol de acuerdo con el Esquema general 11.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 250. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 499)



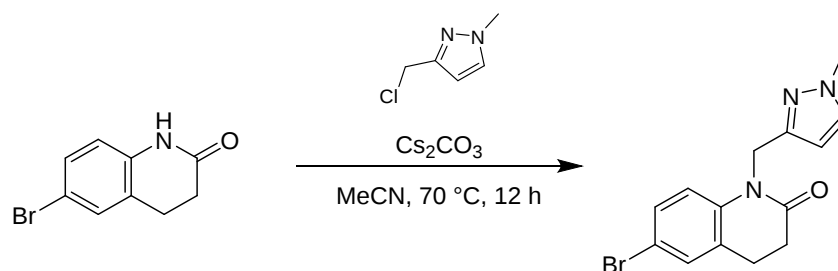
5-bromo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol se preparó a partir de 5-bromo-1*H*-indol y 3-cloro metil)-1-metil-1*H*-pirazol de acuerdo con el Esquema general 11.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 433,1 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 251. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(2-metilindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 500)

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(2-metilindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-2-metilindolina en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 355,0 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 252. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 501)



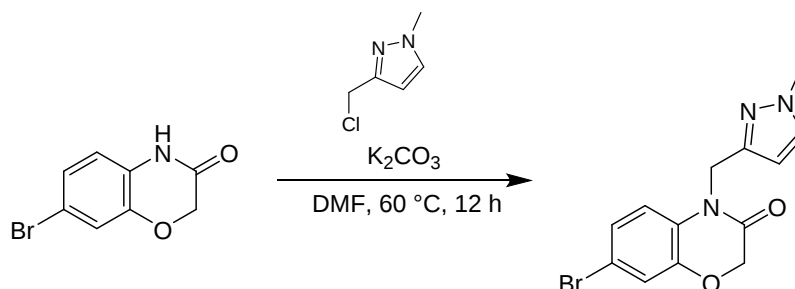
6-bromo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona se preparó a partir de 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona y 3-(clorometil)-1-metil-1*H*-pirazol de acuerdo con el Esquema general 11.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-

2,6-diona y 6-bromo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona en forma análoga al Esquema general 1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,90 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 6,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,32 (dd, *J* = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,65 (dd, *J* = 6,4, 8,4 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,32 (dd, *J* = 4,0, 12,8 Hz, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 463,0 [M+H]⁺.

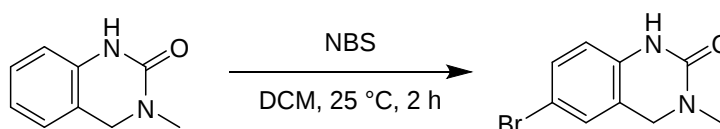
Ejemplo 253. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(4-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 502)



7-bromo-4-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona se preparó a partir de 7-bromo-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona y 3-(clorometil)-1-metil-1*H*-pirazol de acuerdo con el Esquema general 11.

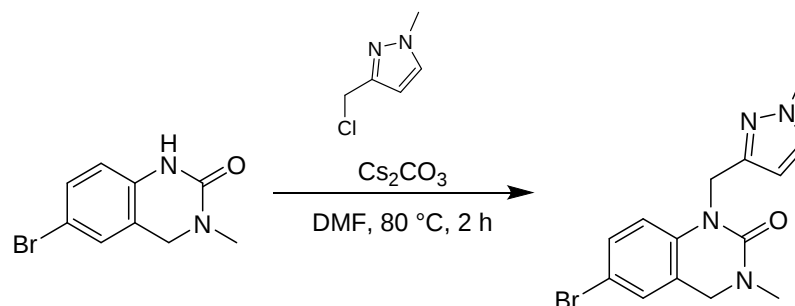
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(4-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 7-bromo-4-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) *m/z* 465,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 254. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(3-metil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 503)



A una solución de 3-metil-3,4-dihidroquinazolin-2(1*H*)-ona (5,00 g, 30,8 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (50 mL) se agregó *N*-bromosuccinimida (6,58 g, 37,0 mmol, 1,20 eq) a 25°C. Luego la mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL). La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 10 % (2 × 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El

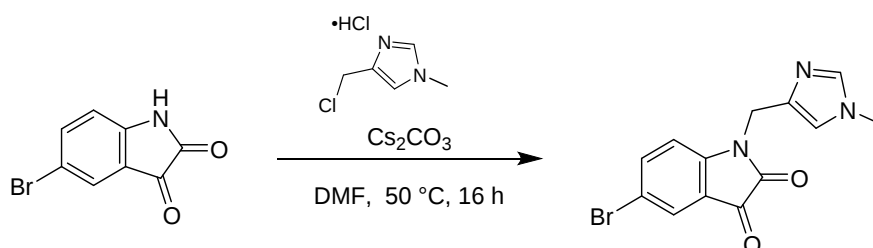
residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 80 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0–90 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 100 mL/min) a fin de obtener 6-bromo-3-metil-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (2,00 g, 7,88 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



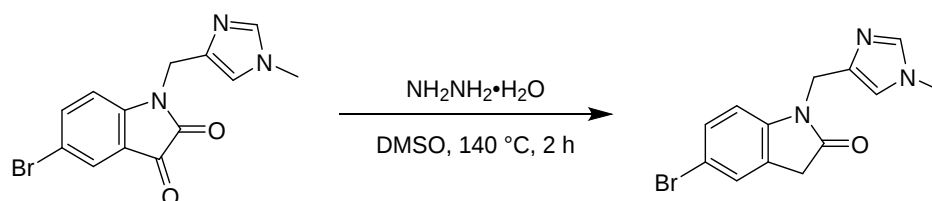
6-bromo-3-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona se preparó a partir de 6-bromo-3-metil-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona y 3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol de acuerdo con el Esquema general 11.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(3-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 6-bromo-3-metil-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 478,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 255. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 504)



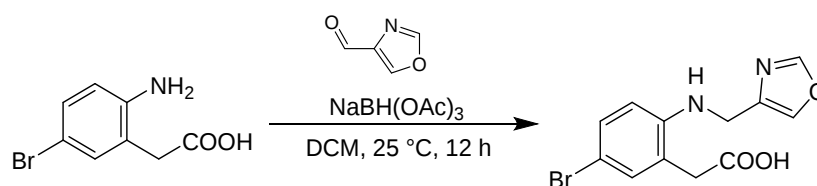
5-bromo-1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona se preparó a partir de 5-bromoindolina-2,3-diona y 4-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol clorhidrato de acuerdo con el Esquema general 11.



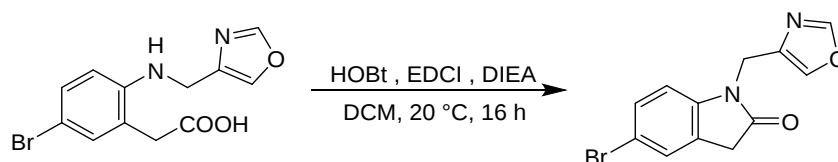
A una solución de 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)indolina-2,3-diona (0,130 g, 0,406 mmol, 1,00 eq) en dimetilsulfóxido (8 mL) se agregó hidrazina hidrato (0,0410 g, 0,812 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 140°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (100 % acetato de etilo) a fin de obtener 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)indolin-2-ona (0,120 g, 0,368 mmol, 91 % de rendimiento, 94 % de pureza) en forma de un aceite de color amarillo.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)indolin-2-ona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 449,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 256. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-(oxazol-4-ilmetil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 505)



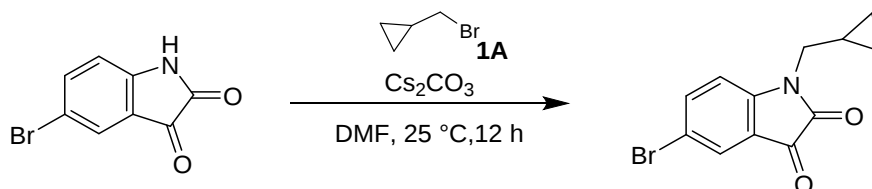
A una solución de ácido 2-(2-amino-5-bromofenil)acético (700 mg, 3,04 mmol, 1,00 eq) y oxazol-4-carbaldeído (325 mg, 3,35 mmol, 1,10 eq) en diclorometano (10 mL) se agregó triacetoxi borohidruro de sodio (903 mg, 4,26 mmol, 1,40 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. Se agregaron acetato de etilo (40 mL) y agua (40 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 10 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 18 mL/min) a fin de obtener ácido 2-(5-bromo-2-((oxazol-4-ilmetil)amino)fenil) acético (650 mg, 1,88 mmol, 62 % de rendimiento, 90 % de pureza) en forma de un sólido de color blanco.



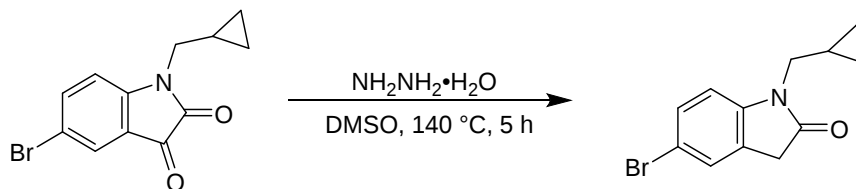
A una solución de ácido 2-(5-bromo-2-((oxazol-4-ilmetil)amino)fenil)acético (590 mg, 1,90 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (15 mL) se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (735 mg, 5,69 mmol, 991 μ L, 3,00 eq), 1-hidroxibenzotriazol (282 mg, 2,09 mmol, 1,10 eq) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (400 mg, 2,09 mmol, 1,10 eq). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 h. Se agregaron acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) a fin de obtener 5-bromo-1-(oxazol-4-ilmetil)indolin-2-ona (300 mg, 1,02 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-(oxazol-4-ilmetil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-(oxazol-4-ilmetil)indolin-2-ona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 436,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 257. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-(ciclopropilmetil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 506)



5-bromo-1-(ciclopropilmetil)indolina-2,3-diona se preparó a partir de 5-bromoindolina-2,3-diona y (bromometil)ciclopropano de acuerdo con el Esquema general 11.

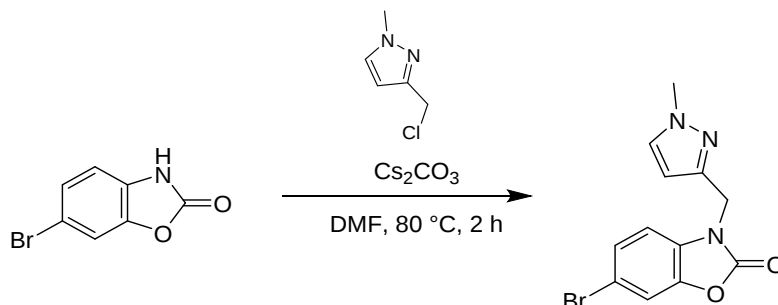


A una solución de 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)indolina-2,3-diona (1,10 g, bruto) en dimetilsulfóxido (10 mL) se agregó hidrazina hidrato (4,63 g, 78,5 mmol, 4,48 mL, 85 % de pureza, 20,0 eq). La mezcla se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo

presión reducida a fin de obtener 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)indolin-2-ona (1,00 g, bruto) en forma de un sólido de color blanco.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-(ciclopropilmetil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)indolin-2-ona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 409,1 $[M+H]^+$.

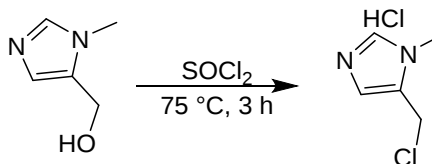
Ejemplo 258. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 507)



6-bromo-3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona se preparó a partir de 6-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona y 3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol de acuerdo con el Esquema general 11.

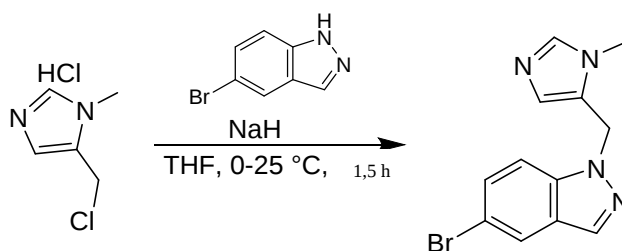
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 6-bromo-3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 451,1, 453,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 259. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1H-indazol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 508)



La solución de (1-metil-1H-imidazol-5-il) metanol (1,00 g, 8,92 mmol, 1,00 eq) en dicloruro sulfuroso (10 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 75°C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. Éter de petróleo se agregó al residuo y se sonicó durante 5 min, se filtró y se secó a fin de obtener a producto bruto

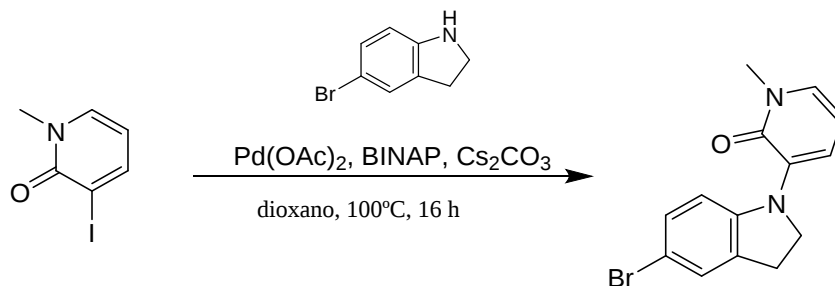
5-(clorometil)-1-metil-1*H*-imidazol clorhidrato en forma de un sólido de color amarillo (1,13 g, 6,43 mmol, 72 % de rendimiento).



5-bromo-1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)-1*H*-indazol se preparó a partir de 5-bromo-1*H*-indazol y 5-(clorometil)-1-metil-1*H*-imidazol clorhidrato en forma análoga al Esquema general 11.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)-1*H*-indazol en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 434,2 $[M+H]^+$.

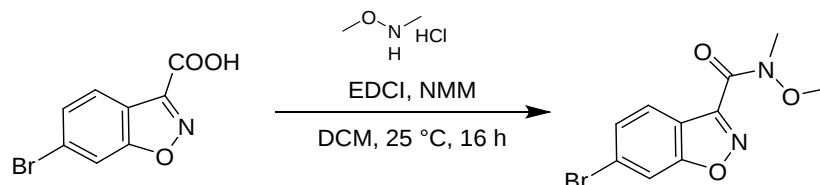
Ejemplo 260. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 509)



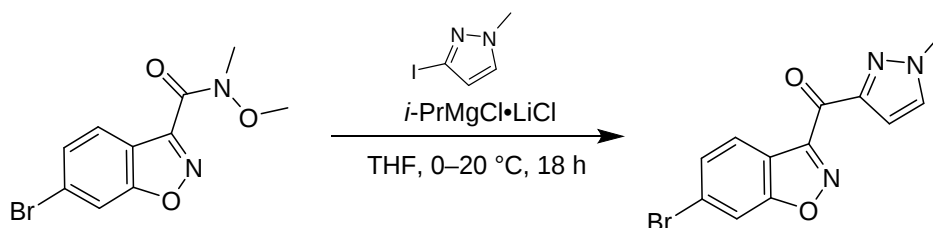
Una mezcla de 3-yodo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (653 mg, 2,78 mmol, 1,10 eq), 5-bromoindolina (500 mg, 2,52 mmol, 1,00 eq), diacetato de paladio (56,7 mg, 252 μ mol, 0,100 eq), ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (314 mg, 505 μ mol, 0,200 eq), carbonato de cesio (2,47 g, 7,57 mmol, 3,00 eq) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 4 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0~100 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 18 mL/min) a fin de obtener 3-(5-bromoindolin-1-il)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (334 mg, 1,03 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 3-(5-bromoindolin-1-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 448,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 261. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)benzo[d]isoxazol-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 510)

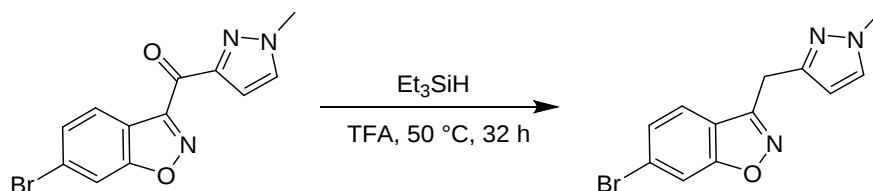


A una solución de ácido 6-bromo-1,2-benzoxazol-3-carboxílico (1,00 g, 4,13 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL) se agregaron 3-(etiliminometilenoamino)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina, clorhidrato (0,792 g, 4,13 mmol, 1,00 eq), *N*-metilo morfolina (0,418 g, 4,13 mmol, 1,00 eq), y *N*-metoximetanamina, clorhidrato (0,403 g, 4,13 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 mL) y agua (20 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0–30 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 60 mL/min). La fracción deseada se recogió y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener 6-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (0,900 g, 3,16 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 3-yodo-1-metilpirazol (3,65 g, 17,5 mmol, 5,00 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,30 M, 13,5 mL, 5,00 eq) por goteo a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. Luego se agregó 6-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida (1,00 g, 3,51 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 17 h. La reacción se apagó con solución de cloruro de amonio acuosa saturada (30 mL). Luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL), se lavó con

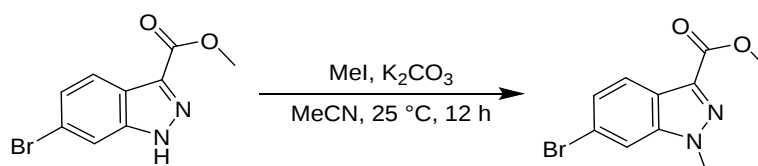
salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 0–30 % acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 60 mL/min). La fracción deseada se recogió y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanona (0,800 g, 2,61 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de (6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanona (0,400 g, 1,31 mmol, 1,00 eq) en ácido trifluoroacético (5 mL) se agregó trietilsilano (5,00 mL, 31,30 mmol, 24,0 eq). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. Luego se agregaron trietilsilano (5,00 mL, 31,3 mmol, 24,0 eq) y ácido trifluoroacético (5 mL) a la mezcla, que se agitó a 50°C durante otras 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la HPLC preparatoria (columna: Phenomenex luna C18 150 mm × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 40 %–60 % B durante 10 min). La fracción deseada se recogió y se liofilizó a fin de lograr 6-bromo-3-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)benzo[d]isoxazol (0,206 g, 0,705 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

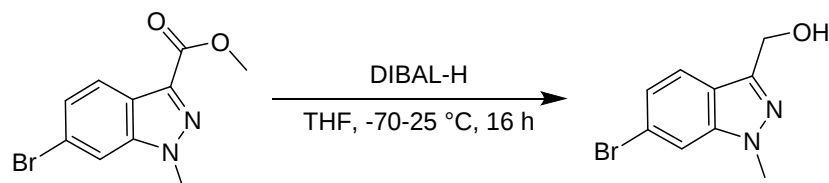
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(3-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)benzo[d]isoxazol-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 6-bromo-3-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)benzo[d]isoxazol en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 435,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 262. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-metil-3-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 480)

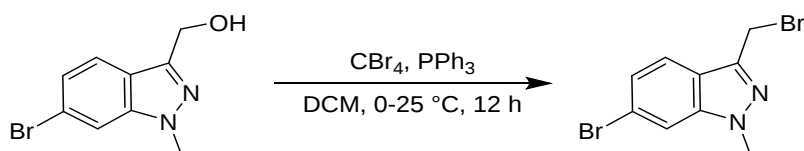


A una suspensión de metilo 6-bromo-1*H*-indazol-3-carboxilato (2,00 g, 7,84 mmol, 1,00 eq) y carbonato de potasio (5,12 g, 37,1 mmol, 4,72 eq) en acetonitrilo (80 mL) se agregó yodometano (2,30 mL, 36,9 mmol, 4,71 eq) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La

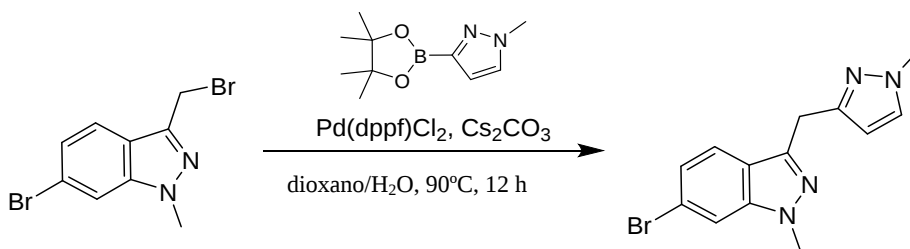
mezcla de reacción se filtró, y luego el filtrado se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 40 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 10~29 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 60 mL/min) a fin de lograr metilo 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxilato (1,35 g, 4,97 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de metilo 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxilato (1,25 g, 4,65 mmol, 1,00 eq) en tetrahydrofurano (15 mL) se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tetrahydrofurano, 18,6 mL, 4,00 eq) a -70°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se apagó con cloruro de amonio sat. (40 mL) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se ajustó a pH = 3 con 1 M ácido clorhídrico a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 120 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 20~75 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 60 mL/min) a fin de lograr (6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-il)metanol (860 mg, 3,35 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



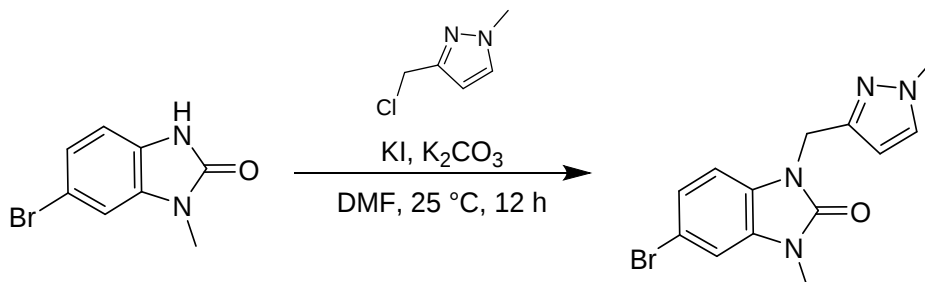
A una solución de (6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-il)metanol (860 mg, 3,57 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (20 mL) se agregaron perbromometano (1,70 g, 5,13 mmol, 1,44 eq) y trifenilfosfano (1,35 g, 5,14 mmol, 1,44 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 20 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 100~100 % Diclorometano/Éter de petróleo gradiente @ 30 mL/min) a fin de lograr 6-bromo-3-(bromometil)-1-metil-1*H*-indazol (1,12 g, 3,32 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.



A una solución de 6-bromo-3-(bromometil)-1-metil-1*H*-indazol (900 mg, 2,96 mmol, 1,00 eq) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (720 mg, 3,46 mmol, 1,17 eq) en agua (4 mL) y dioxano (20 mL) se agregaron carbonato de cesio (2,97 g, 9,12 mmol, 3,08 eq) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (450 mg, 615 μ mol, 0,200 eq). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$ 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice instantánea (ISCO®; 12 g columna SepaFlash® Silica Flash, eluyente de 100~100 % Acetato de etilo/Éter de petróleo gradiente @ 40 mL/min) seguido de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: [agua (ácido fórmico) – acetonitrilo]; gradiente: 32 %–62 % B durante 10 min) y se concentró bajo presión reducida a fin de lograr 6-bromo-1-metil-3-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol (80,0 mg, 260 μ mol, 9 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-metil-3-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 6-bromo-1-metil-3-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 448,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 263. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(3-metil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 363)



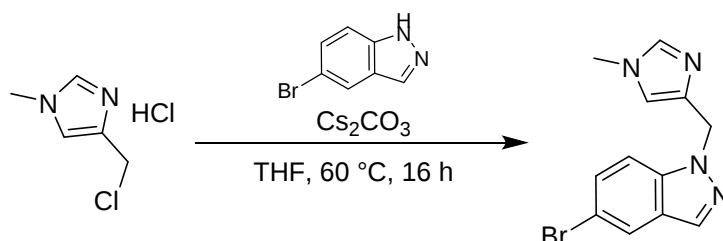
5-bromo-3-metil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2*H*-benzo[d]imidazol-2-ona se preparó a partir de 6-bromo-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-

benzo[d]imidazol-2-ona y 3-(clorometil)-1-metil-1*H*-pirazol de acuerdo con el Esquema general 11.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(3-metil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-3-metil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2*H*-benzo[d]imidazol-2-ona de acuerdo con el Esquema general 1.

MS (ESI) m/z 464,4 $[M+H]^+$.

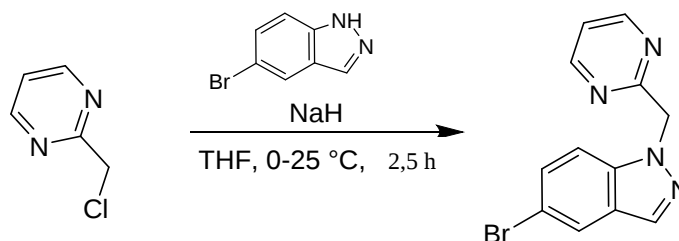
Ejemplo 264. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 397)



5-bromo-1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-indazol se preparó a partir de 4-(clorometil)-1-metil-1*H*-imidazol cloruro de hidrógeno y 5-bromo-1*H*-indazol en forma análoga al Esquema general 11.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-1*H*-indazol en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 434,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 265. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-(pirimidin-2-ilmetil)-1*H*-indazol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 396)

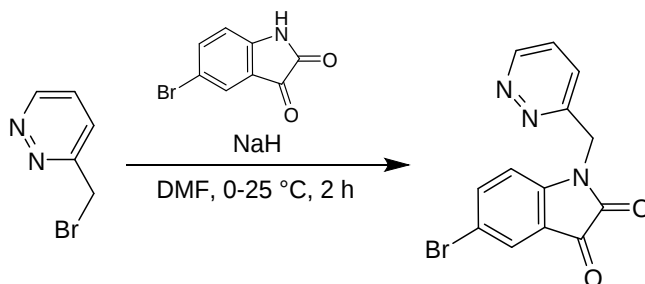


5-bromo-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1*H*-indazol se preparó a partir de 5-bromo-1*H*-indazol y 2-(clorometil)pirimidina en forma análoga al Esquema general 11.

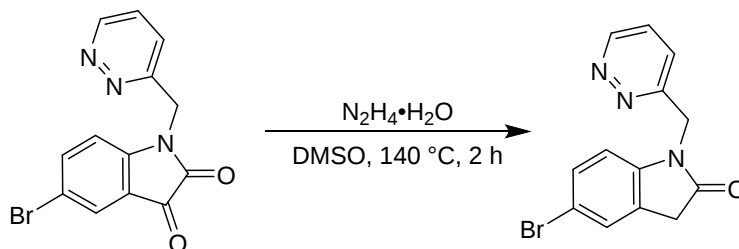
3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-(pirimidin-2-

ilmetil)-1*H*-indazol-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1*H*-indazol en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) *m/z* 432,0 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 266. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(2-oxo-1-(piridazin-3-ilmetil)indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 395)**



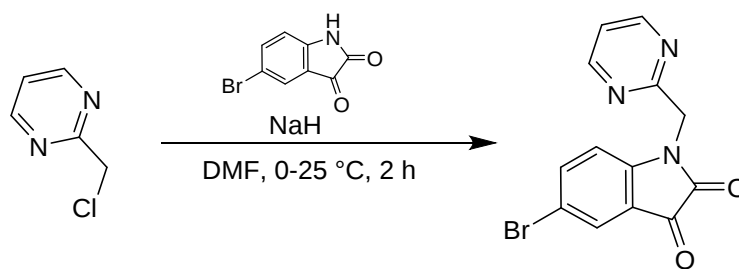
5-bromo-1-(piridazin-3-ilmetil)indolina-2,3-diona se preparó a partir de 5-bromoindolina-2,3-diona y 3-(bromometil)piridazina de acuerdo con el Esquema general 11.



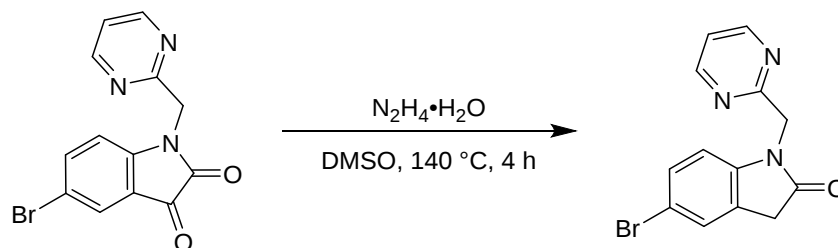
10 A una solución de 5-bromo-1-(piridazin-3-ilmetil)indolina-2,3-diona (236 mg, 742 μ mol, 1,00 eq) en dimetilsulfóxido (6 mL) se agregó hidrazina hidrato (874 mg, 14,8 mmol, 846 μ L, 85 % de pureza, 20,0 eq). La mezcla se agitó a 140°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 1/10) a fin de lograr 5-bromo-1-(piridazin-3-ilmetil)indolin-2-ona (134 mg, 441 μ mol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

20 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(2-oxo-1-(piridazin-3-ilmetil)indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 5-bromo-1-(piridazin-3-ilmetil)indolin-2-ona y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) *m/z* 447,2 [M+H]⁺

25 **Ejemplo 267. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(2-oxo-1-(pirimidin-2-ilmetil)indolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 393)**



5-bromo-1-(pirimidin-2-ilmetil)indolina-2,3-diona se preparó a partir de 5-bromoindolina-2,3-diona y 2-(clorometil)pirimidina de acuerdo con el Esquema general 11.

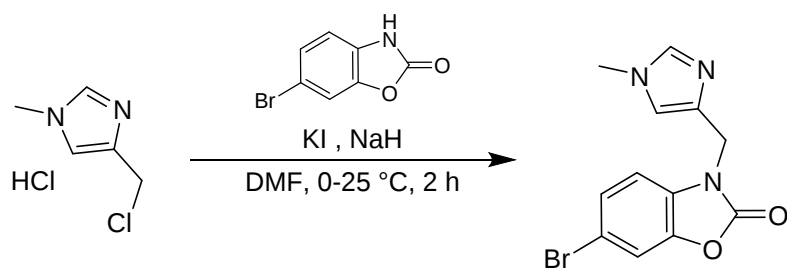


5 Una mezcla de 5-bromo-1-(pirimidin-2-ilmetil)indolina-2,3-diona (704 mg, 1,55 mmol, 1,00 eq) y hidrazina hidrato (1,94 g, 32,9 mmol, 1,88 mL, 85 % de pureza, 21,3 eq) en dimetilsulfóxido (15 mL) se agitó a 140°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO_2 , Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/0 a 3/7) a fin de lograr 5-bromo-1-(pirimidin-2-ilmetil)indolin-2-ona (337 mg, 1,11 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-[2-cloro-3-[2-oxo-1-(pirimidin-2-ilmetil)indolin-5-il]fenil]piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 5-bromo-1-(pirimidin-2-ilmetil)indolin-2-ona y 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona en forma análoga al Esquema general 1.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,08 – 2,01 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z 447,1 $[M+H]^+$.

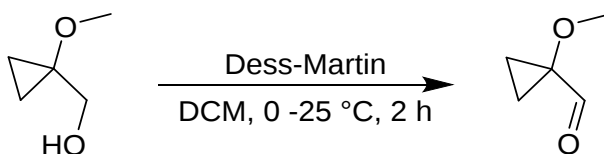
Ejemplo 268. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(3-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 392)



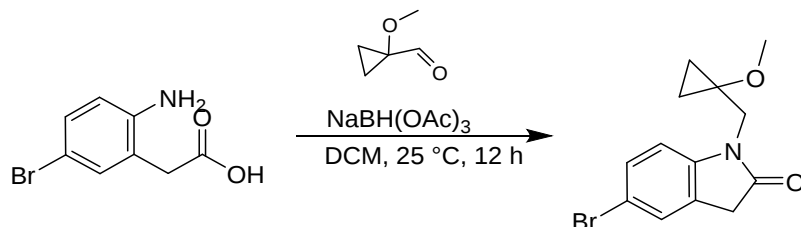
6-bromo-3-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3*H*)-ona se preparó a partir de 6-bromobenzo[d]oxazol-2(3*H*)-ona y 4-(clorometil)-1-metil-1*H*-imidazol de acuerdo con el Esquema general 11.

5 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(3-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 6-bromo-3-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3*H*)-ona en
10 forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 451,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 269. Síntesis de 3-(2-cloro-3-(1-((1-metoxiciclopropil)metil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 391)



A una solución de (1-metoxiciclopropil)metanol (1,00 g, 9,79 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL) se agregó Dess-Martin (4,15 g, 9,79 mmol, 3,03 mL, 1,00 eq) a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 2 h. Luego la reacción se filtró a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 5/1) a fin de lograr 1-metoxiciclopropano-1-carbaldehído (500 mg, 1,50 mmol, 15 % de rendimiento, 30 % de pureza) en forma de un aceite incoloro.

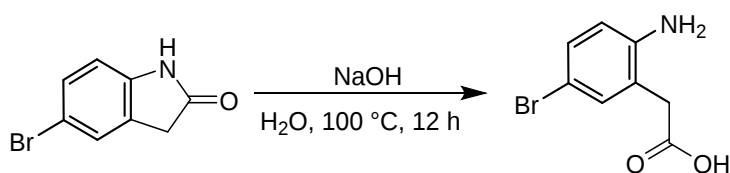


A una solución de 1-metoxiciclopropano-1-carbaldehído (500 mg, 4,99 mmol, 3,00 eq) y ácido 2-(2-amino-5-bromofenil)acético (383 mg, 1,66 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (5 mL) se agregó triacetoxihidrobórato de sodio (635 mg, 3,00 mmol, 1,80 eq). La reacción se agitó a 25°C durante 12 h. Luego la reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener
25 un residuo. El residuo se purificó por medio de la columna de fase inversa (condición de 0,1 %

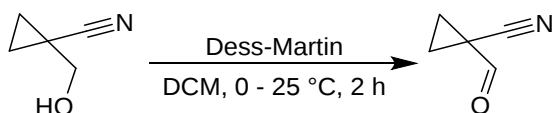
ácido fórmico) a fin de lograr 5-bromo-1-((1-metoxiciclopropil)metil)indolin-2-ona (250 mg, 844 μ mol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 3-(2-cloro-3-(1-((1-metoxiciclopropil)metil)-2-oxoindolin-5-il)fenil)piperidina-2,6-diona se preparó a partir de 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-2,6-diona y 5-bromo-1-((1-metoxiciclopropil)metil)indolin-2-ona en forma análoga al Esquema general 1.

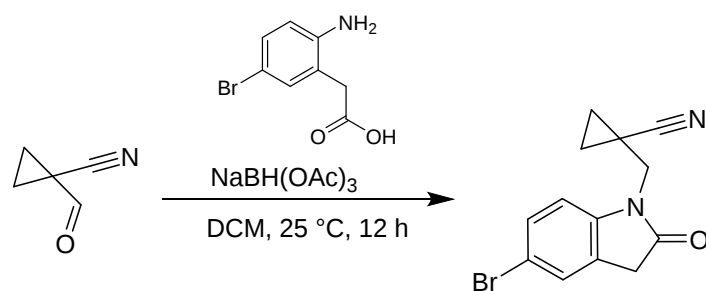
Ejemplo 270. Síntesis de 1-((5-(2-cloro-3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)-2-oxoindolin-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo (Compuesto 390)



A una solución de 5-bromoindolin-2-ona (1,00 g, 4,72 mmol, 1,00 eq) en agua (10 mL) se agregó hidróxido de sodio (2 M, 11,7 mL, 5,00 eq). La reacción se agitó a 100°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se ajustó a pH<7, luego se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 50 mL), luego las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de lograr ácido 2-(2-amino-5-bromofenil)acético (350 mg, 1,52 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.



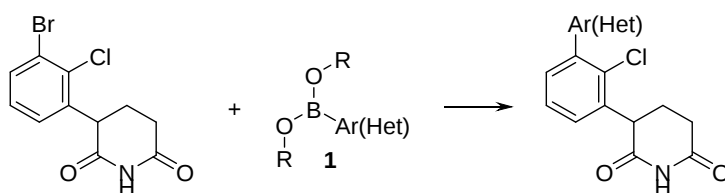
A una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carbonitrilo (1,00 g, 10,3 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10,0 mL) se agregó Dess-Martin (4,37 g, 10,3 mmol, 3,19 mL, 1,00 eq) a 0°C. La reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La reacción se apagó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 50 mL), luego las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 3/1) a fin de lograr 1-formilciclopropano-1-carbonitrilo (500 mg, 5,26 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



A una solución de 1-formilciclopropano-1-carbonitrilo (50,0 mg, 525 μmol , 1,00 eq) y ácido 2-(2-amino-5-bromofenil)acético (181 mg, 788 μmol , 1,50 eq) en diclorometano (2,00 mL) se agregó triacetoxihidrobórato de sodio (200 mg, 946 μmol , 1,80 eq). La reacción se agitó a 25°C durante 12 h. Luego la reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con diclorometano (3×50 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo, que se purificó por medio de la columna de fase inversa (condición de 0,1 % ácido fórmico) a fin de lograr 1-((5-bromo-2-oxoindolin-1-yl)methyl)ciclopropano-1-carbonitrilo (100 mg, 343 μmol , 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)piperidina-2,6-diona (intermediario A) se sintetizó como se describe anteriormente. 1-((5-(2-cloro-3-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)fenil)-2-oxoindolin-1-yl)methyl)ciclopropano-1-carbonitrilo se preparó a partir de 1-((5-bromo-2-oxoindolin-1-yl)methyl)ciclopropano-1-carbonitrilo y 3-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)piperidina-2,6-diona en forma análoga al Esquema general 1. MS (ESI) m/z 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

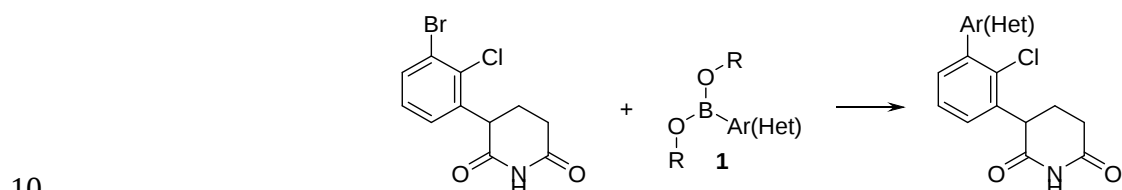
Ejemplo 271. Síntesis de 3-[2-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-yl)fenil]piperidina-2,6-diona (Compuesto 381)



3-(3-Bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona (1 eq.), ácido borónico apropiado o pinacolato **1** (ap. 1,5– 2 eq.), se mezclaron en DMF-agua 20:1 (ap. 0,7 mL), y luego se agregaron cataCXium A Pd G3 (0,05 eq.), RuPhos Pd G4 (0,05 eq.), y bicarbonato de sodio (NaHCO_3) en una porción en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se selló y se calentó durante 15 horas a 90°C. Luego la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó ácido trifluoroacético (TFA) por goteo hasta pH neutro. La mezcla se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en el DMSO (ap. 0,7 mL). La solución de DMSO se trató con depurador SiliaMetS DMT, se filtró, se analizó por LCMS, y se purificó por medio de la purificación de HPLC.

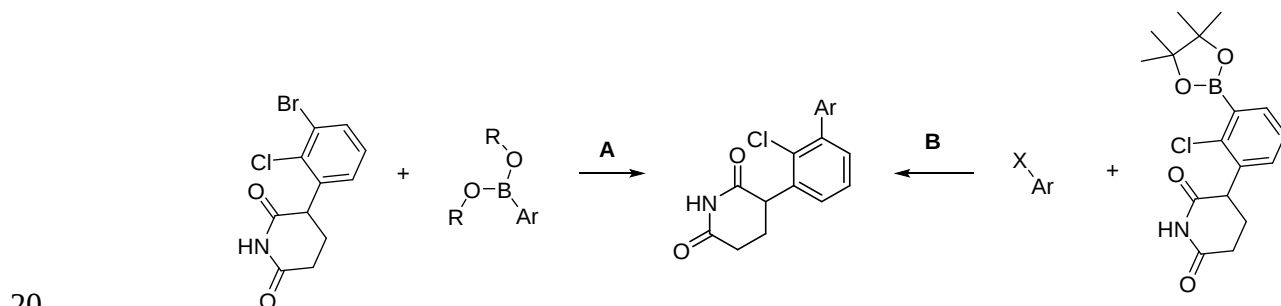
3-[2-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)fenil]piperidina-2,6-diona se obtuvo por el procedimiento sintético anterior usando 65 mg (0,215 mmol) de 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona, 58 mg (0,326 mmol) de ácido (3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)borónico, 46 mg (0,548 mmol) de NaHCO_3 , 7,8 mg (0,011 mmol) de cataCXium A Pd G3, y 9,1 mg (0,011 mmol) de RuPhos Pd G4. Se purificó por medio del procedimiento de HPLC que se describe a continuación (gradiente: de A-55 %: B-45 % a A-45 %: B-55 %). Rendimiento: 10,1 mg (13,2 %). EI MS m/z: pos. 356,0 (MH^+).

Ejemplo 272. Síntesis de 3-{2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il}piperidina-2,6-diona (Compuesto 380)



3-{2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il}piperidina-2,6-diona se obtuvo por el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 271 usando 72 mg (0,239 mmol) de 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona, 58 mg (0,475 mmol) de ácido fenilborónico, 68 mg (0,81 mmol) de NaHCO_3 , 8,7 mg (0,012 mmol) de cataCXium A Pd G3, y 10,1 mg (0,012 mmol) de RuPhos Pd G4. Se purificó por medio de la HPLC (gradiente: de A-65 %: B-35 % a A-45 %: B-55 %). Rendimiento: 7 mg (9,8 %). Polvo blanco. Pureza de LCMS: 100 % (Procedimiento de LCMS descrito a continuación, $R_f = 0,66$, tiempo de ejecución = 2 min). EI MS m/z: pos. 300,0 (MH^+).

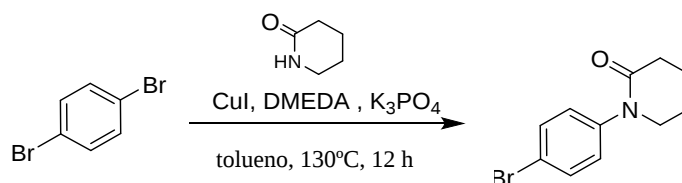
Ejemplo 273. Síntesis de 3-(2-cloro-3-{1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il}fenil)piperidina-2,6-diona (Compuesto 379)



Halogenuro apropiado (1 eq.) y ácido borónico apropiado o pinacolato (ap. 1 – 2 eq.) se mezclaron en DMF-agua 20:1 (ap. 0,7 mL), y luego se agregaron cataCXium A Pd G3 (0,05 eq.), RuPhos Pd G4 (0,05 eq.), y bicarbonato de sodio (NaHCO_3) (ap. 3 – 3,5 eq.) en una porción en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se selló y se calentó durante 15 horas a 90°C . Luego la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó ácido trifluoroacético (TFA) por goteo hasta pH neutro. La mezcla se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en DMSO (ap. 0,7 mL). La solución de DMSO se trató con depurador SiliaMetS DMT, se filtró, se analizó por LCMS, y se purificó por medio de la HPLC.

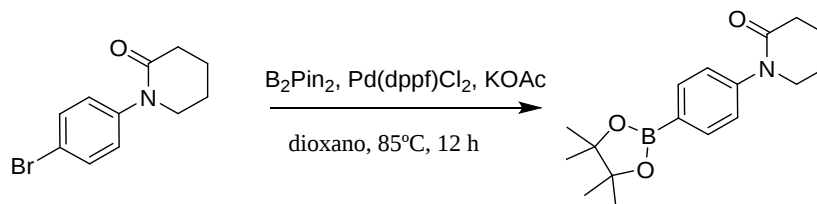
3-(2-cloro-3-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}fenil)piperidina-2,6-diona; ácido trifluoroacético se obtuvo por el procedimiento sintético anterior usando 51 mg (0,26 mmol) de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 74 mg (0,212 mmol) de 3-[2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina-2,6-diona, 76 mg (0,905 mmol) de NaHCO₃, 7,9 mg (0,011 mmol) de cataCXium A Pd G3, y 9,2 mg (0,011 mmol) de RuPhos Pd G4. Se purificó por medio de la HPLC (gradiente: de A-75 %: B-25 % a A-50 %: B-50 %). Rendimiento: 10,4 mg (14,2 %) Aceite pegajoso de color marrón claro. Pureza de LCMS: 97,2 % EI MS m/z: pos. 340,0 (MH⁺).

Ejemplo 274. Síntesis de (S)-3-(2-cloro-4'-(2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona y (R)-3-(2-cloro-4'-(2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona (Compuestos 367 y 368)



A una solución de piperidin-2-ona (1,00 g, 10,1 mmol, 1,00 eq) y 1,4-dibromobenceno (2,38 g, 10,1 mmol, 1,29 mL, 1,00 eq) en tolueno (20 mL) se agregaron fosfato de potasio (4,28 g, 20,2 mmol, 2,00 eq) y yoduro cuproso (0,0960 g, 0,504 mmol, 0,0500 eq) seguido de N¹,N²-dimetiletano-1,2-diamina (0,0440 g, 0,499 mmol, 0,0500 eq) a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 130°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (sílice, éter de petróleo: acetato de etilo=5:1 a 1:2) a fin de obtener 1-(4-bromofenil)piperidin-2-ona (0,900 g, 3,54 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

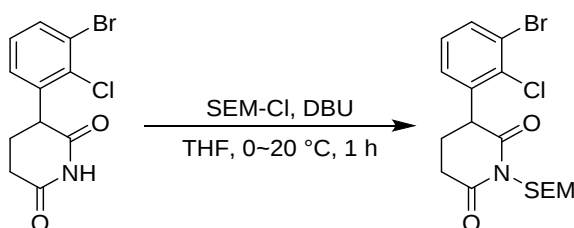
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 3,59 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,92 – 1,77 (m, 4H).



A una solución de 1-(4-bromofenil)piperidin-2-ona (0,700 g, 2,75 mmol, 1,00 eq) en dioxano (10 mL) se agregaron acetato de potasio (0,812 g, 8,27 mmol, 3,00 eq) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,840 g, 3,31 mmol, 1,20 eq) seguido

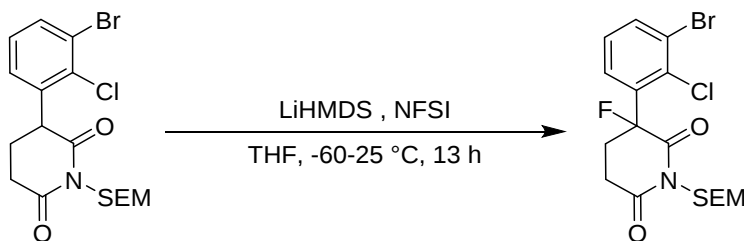
de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio(II) (0,202 g, 0,275 mmol, 0,100 eq) a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 85°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 30 mL), se
 5 secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (sílice, éter de petróleo: acetato de etilo=5:1 a 1:2) a fin de obtener 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-2-ona (650 mg, 1,62 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H),
 10 3,66 – 3,55 (m, 2H), 2,45 – 2,32 (m, 2H), 1,91 – 1,77 (m, 4H), 1,29 (s, 12H)



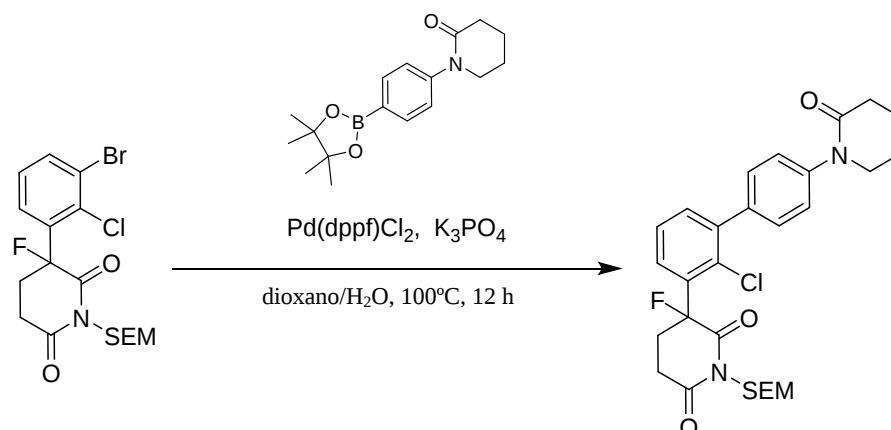
A una solución de 3-(3-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,65 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (5,00 mL) se agregaron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (503 mg, 3,31 mmol, 498 μ L, 2,00 eq) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (495 mg, 2,97 mmol, 526 μ L, 1,80 eq) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La mezcla se apagó con solución de bicarbonato de sodio saturado (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL), se lavó con salmuera (3 × 20 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener un residuo. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) a fin de lograr 3-(3-bromo-2-clorofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (600 mg, 1,39 mmol, 83 % de
 20 rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,74 (dd, *J* = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,47 (dd, *J* = 5,0, 12,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 2H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,74 (td, *J* = 3,5, 17,1 Hz, 1H), 2,35 (dd, *J* = 4,2, 13,1 Hz, 1H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 0,87
 25 – 0,81 (m, 2H), –0,02 (s, 9H).



A una solución de 3-(3-bromo-2-clorofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (0,600 g, 1,39 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (18 mL) se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tetrahidrofurano, 2,08 mL, 1,50 eq) a -60°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -60°C durante 1 h. Se agregó *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida (0,656 g, 2,08 mmol, 1,50 eq) en tetrahidrofurano (2 mL) a -60°C. La reacción se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (sílice, éter de petróleo: acetato de etilo=5:1 a 1:2) a fin de obtener 3-(3-bromo-2-clorofenil)-3-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (0,190 g, 0,421 mmol) en forma de un sólido de color amarillo.

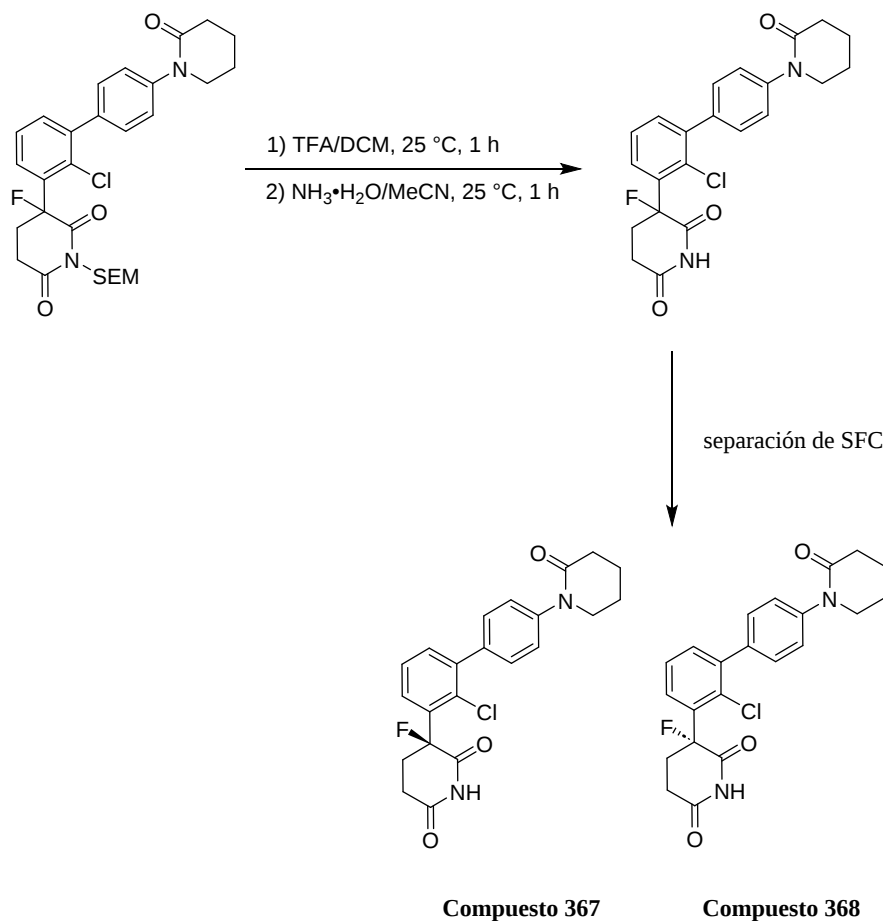
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 5,28 – 5,04 (m, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 3,10 – 2,74 (m, 3H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 0,88 – 0,81 (m, 2H), 0,01 – -0,03 (m, 9H).



A una solución de 3-(3-bromo-2-cloro-fenil)-3-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidina-2,6-diona (0,100 g, 0,222 mmol, 1,00 eq) en dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se agregaron 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-2-ona (0,130 g, 0,432 mmol, 1,95 eq) y fosfato de potasio (0,141 g, 0,665 mmol, 3,00 eq) seguido de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,0162 g, 0,022 mmol, 0,100 eq) a 25°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 100°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (sílice, éter de petróleo: acetato de etilo=5:1 a 1:2) a fin de obtener 3-(2-cloro-4'-(2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-fluoro-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (0,0850 g, 0,156 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 4H), 5,20 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,60 – 3,53 (m, 2H), 3,10 – 2,75 (m, 3H), 2,52 – 2,51 (m, 1H), 2,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,93 – 1,81 (m, 4H), 0,88 – 0,77 (m, 2H), 0,044 (s, 9H).



A una solución de 3-(2-cloro-4'-(2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (0,160 g, 0,294 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,750 mL) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetonitrilo (4 mL) e hidróxido de amonio (0,2 mL, 26 % de pureza) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se ajustó pH a 4 con ácido clorhídrico (2 M) y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna (sílice, éter de petróleo: acetato de etilo=5:1 a 1:2) a fin de obtener 3-(2-cloro-4'-(2-oxopiperidin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona (0,0900 g, 0,216 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,52 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 3,66 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,03 –

2,82 (m, 2H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,52 – 2,52 (m, 1H), 2,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 4H).

El producto se separó por SFC quiral (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm, 10 μ m); fase móvil: [dióxido de carbono–isopropanol/acetonitrilo]; B%: 60 %, modo de elución isocrática). La fracción deseada se recogió y se evaporó bajo presión reducida, luego se liofilizó. Se separaron dos picos.

Pico 1 (Tiempo de retención = 0,903 min): la fracción deseada se evaporó bajo presión reducida y se liofilizó a fin de lograr (R)–3–(2–cloro–4'–(2–oxopiperidin–1–il)–[1,1'–bifenil]–3–il)–3–fluoropiperidina–2,6–diona (30,84 mg, 0,0736 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, DMSO– d_6) $\delta = 11,52$ (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 3,66 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 2H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,52 – 2,52 (m, 1H), 2,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 4H).

MS (ESI) m/z 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Pico 2 (Tiempo de retención = 1,846 min): la fracción deseada se evaporó bajo presión reducida y se liofilizó a fin de lograr (S)–3–(2–cloro–4'–(2–oxopiperidin–1–il)–[1,1'–bifenil]–3–il)–3–fluoropiperidina–2,6–diona (35,09 mg, 0,0837 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO– d_6) $\delta = 11,52$ (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 4H), 3,66 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 2H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,52 – 2,52 (m, 1H), 2,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 4H); MS (ESI) m/z 415,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ensayo biológico.

Ejemplo A: Actividad de degradación de VAV1.

En Monte Rosa Therapeutics se generó una agrupación de genes de bloqueo por introducción (*knock-in*) HiBiT C-terminal VAV1 heterocigótica a partir de una célula Jurkat clonal que expresaba de forma estable LgBiT y poseía una mutación homocigótica GSPT1–G575N. Las células se sembraron a 10.000 células por pocillo utilizando Multiflo (BioTek) o Multi Drop Combi (Thermo Fisher) en placas blancas de fondo sólido de 384 pocillos (Corning, 3570BC) en un volumen de 25 μ l en medio RPMI 1640 (Thermo Fischer, 22400105) que contenía 10 % de FBS (Corning, 35–075–CV), 1 % de penicilina/estreptomicina (ThermoFisher Scientific, 15140–122) y 1 % de endurazina (sustrato de células vivas de endurazina Nano–Glo (Promega, N2571)). Las células se incubaron durante ~16 horas a 37 °C, 5 % de CO_2 . Se dosificaron 25 nL de un compuesto a 10 μ M en la placa utilizando un manipulador de líquidos Echo® 650 (Labcyte). Las

células se incubaron a 37°C y 5 % de CO₂, y la señal se leyó a las 6 y 24 horas luego de la adición del compuesto en un instrumento Pherastar FSX con el módulo óptico “LUM plus”.

El análisis se realizó en Scinamic (Scinamic, Cambridge, MA). La respuesta de luminiscencia (R) se calculó mediante la fórmula: $\text{respuesta} = 100 * (S - N) / (P - N)$, donde S es la señal del pocillo, N y P son las medias de valores de los controles negativo y positivo, respectivamente, de la misma placa. La respuesta de luminiscencia se ajustó en Scinamic mediante un ajuste logístico de 3 parámetros para agonistas (pendiente Hill = 1, EC₅₀ > 0, superior/inferior sin restricciones).

Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Actividad de degradación VAV1.

Para DC₅₀, A representa un valor DC₅₀ de ≤100 nM; B representa un valor DC₅₀ valor > 100 nM y ≤1000 nM; C representa un valor DC₅₀ de >1000 nM.

Para Dmax%, A representa un Dmax % >90 %; B representa Dmax % >60 % y ≤ 90 %; C representa un valor Dmax % valor de <60 %.

Compuesto Nro.	VAV1 DC ₅₀ (nM)	VAV1 DC ₅₀ (nM)	VAV1 Dmax %	VAV1 Dmax %
101	12,33	A	95,98	A
102	239,72	B	84,09	B
103	45,42	A	93,6	A
104	59,69	A	81,73	B
105	18,07	A	97,68	A
106	10000	C	13,98	C
107	10000	C	27,04	C
108	10000	C	47,81	C
109	677,53	B	66,39	B
110	22,28	A	89,2	B
111	49,24	A	87,83	B
112	119,41	B	78,18	B
113	481,73	B	64,6	B
115	125,39	B	80,9	B
116	22,28	A	96,05	A
117	353,44	B	72,04	B
118	39,71	A	89,66	B
119	69,31	A	87,09	B
120	15,11	A	93,95	A
121	11	A	94,03	A
122	48,81	A	81,31	B
123	11,56	A	96,3	A
124	4,04	A	98,83	A
125	1531,83	C	75,87	B
126	127,27	B	91,38	A

Compuesto Nro.	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 Dmax %	VAV1 Dmax %
127	39,02	A	92,38	A
128	67,37	A	81,08	B
129	240,06	B	68,15	B
130	37,15	A	84,61	B
131	7,27	A	94,93	A
132	474,95	B	84,48	B
133	427,07	B	79,01	B
134	127,78, 90,85	C	85,69, 76,45	A
135	10000	C	34,86	C
136	10000	C	40,91	C
137	7437,48	C	63,84	B
138	604,04	B	84,62	B
139	10000	C	25,23	C
140	52,23	A	83,77	B
141	99,19	A	87,56	B
142	705,15	B	69,91	B
143	6160,87	C	54,96	C
144	247,98	B	65,29	B
145	13797,78	C	55,51	C
146	8404,11	C	81,5	B
147	10000,0, 10000,0	C	33,26, 33,28	C
148	10000	C	21,41	C
149	91,46	A	89,62	B
150	47,99	A	84,15	B
151	10000	C	39,78	C
152	10000	C	8,11	C
153	10000	C	1,26	C
154	18,75	A	97	A
155	14,95	A	92,66	A
156	26	A	92	A
157	10000	C	20,02	C
158	74,33	A	81,72	B
159	14,76	A	96,03	A
160	18,46	A	94,53	A
161	10,12	A	95,38	A
162	283,15	B	73,12	B
163	10000	C	44,67	C
164	542,43	B	71,9	B
165	47,72	A	90,21	A
166	516,62	B	61,54	B
167	38,46	A	87,35	B
168	18,83	A	91,49	A
169	5,59	A	98,05	A
170	69,74	A	94,19	A

Compuesto Nro.	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 Dmax %	VAV1 Dmax %
171	93,82	A	94,93	A
172	10000	C	24,73	C
173	40,15	A	88,07	B
174	27,39	A	92,22	A
175	31,63	A	87,11	B
176	4,41	A	98,01	A
177	10000	C	29,18	C
178	238,94	B	81,12	B
179	10000	C	32,79	C
180	11,5	A	88,81	B
181	33,95	A	85,88	B
182	11,75	A	89,35	B
183	5,55	A	95,71	A
184	11,62	A	92,07	A
185	7	A	97	A
186	13,64	A	95,3	A
187	9,75	A	94,24	A
188	7,16	A	95,01	A
189	33,65	A	91,36	A
190	3333,33	C	21,47	C
193	13,3	A	91,72	A
194	18,45	A	94,13	A
195	551,63	B	79,43	B
196	9,34	A	95,61	A
197	33,05	A	88,77	B
198	4843,6	C	54,64	C
199	1280,27	C	66,75	B
200	5,14	A	97,02	A
201	203,43	B	88,74	B
202	14,57	A	94,61	A
203	29,29	A	94,62	A
204	12,19	A	95,84	A
205	16,36	A	90,42	A
206	42,71	A	87,47	B
207	34,71	A	88,7	B
208	4,54	A	97,2	A
209	7,35	A	93,34	A
210	40,93	A	96,86	A
211	3,07	A	97,94	A
212	7987,28	C	47,29	C
213	101,4	B	91,99	A
214	3,61	A	97,49	A
215	14,15	A	96,82	A
216	48,99	A	86,59	B

Compuesto Nro.	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 Dmax %	VAV1 Dmax %
217	43,03	A	84,59	B
218	9,71	A	96,05	A
219	105,1	B	81,17	B
220	103,86	B	77,17	B
221	210,91	B	77,36	B
222	127,13	B	90,95	A
223	10,7	A	96,62	A
224	7798,33	C	51,51	C
225	14,44	A	93,69	A
226	9,8	A	96,77	A
227	81,85	A	77,37	B
228	190,42	B	73,55	B
229	79,32	A	82,74	B
230	2088,95	C	58,53	C
231	18,37	A	90,07	A
232	2,8	A	98,47	A
233	16,13	A	91,99	A
234	127,17	B	75,8	B
235	3,87	A	97,12	A
236	31,26	A	93,47	A
237	35,76	A	92,72	A
238	2,24	A	98,74	A
239	341,08	B	63,35	B
240	77,09	A	94,36	A
241	919,91	B	77,02	B
242	68,42	A	91,48	A
243	4221,27	C	56,79	C
244	8,36	A	96,53	A
245	17,54	A	95,21	A
246	17,54	A	94,34	A
247	5,38	A	95,43	A
248	26,31	A	84,43	B
249	7396,75	C	48,85	C
251	354,32	B	73,78	B
252	54,82	A	82,84	B
253	29,6	A	87,68	B
254	11,25	A	96,16	A
255	10,96	A	89,47	B
256	212,98	B	75,83	B
257	9,66	A	94,22	A
258	12,6	A	94,52	A
259	28,07	A	90,01	A
260	193,4	B	83,94	B
261	100,95	B	84,85	B

Compuesto Nro.	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 Dmax %	VAV1 Dmax %
262	32,61	A	90,22	A
263	29,28	A	87,47	B
264	39,46	A	84,62	B
265	32,5	A	88,02	B
266	14,05	A	93,22	A
267	11,51	A	96,4	A
268	12,8	A	94,46	A
269	6,83	A	96,87	A
270	31,32	A	89,63	B
271	50,94	A	83,75	B
272	13,61	A	96,8	A
273	118,33	B	78,05	B
274	269,24	B	69,46	B
275	37,22	A	87,61	B
276	47,6	A	88,6	B
277	646,83	B	76,77	B
278	5,33	A	95,86	A
279	4,83	A	98,52	A
280	44,89	A	83,31	B
281	33,25	A	92,45	A
282	3,88	A	97,99	A
283	11,09	A	93,26	A
284	3,48	A	97,97	A
285	10,17	A	95,25	A
286	15,86	A	94	A
287	12,53	A	95,55	A
288	6,09	A	96,65	A
289	43,28	A	86,65	B
290	16,9	A	92,9	A
291	21,29	A	93,09	A
292	12,68	A	93,74	A
293	6,99	A	95,76	A
294	8,3	A	95,69	A
295	9,84	A	94,77	A
296	10,1	A	93,79	A
297	13,43	A	93,48	A
298	11,75	A	95,44	A
299	91,52	A	91,56	A
300	17,06	A	94,29	A
301	71,2	A	86,23	B
302	92,11	A	77,95	B
303	13,91	A	93,45	A
304	274,03	B	71,96	B
305	19,55	A	92,99	A

Compuesto Nro.	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 Dmax %	VAV1 Dmax %
306	49,23	A	89,09	B
307	9,64	A	95,99	A
308	22,53	A	93,8	A
309	39,38	A	89,59	B
310	22,97	A	90,53	A
311	21,9	A	92,7	A
312	7,99	A	96,1	A
313	7,02	A	95,31	A
314	9,68	A	96,08	A
315	21,99	A	89,85	B
316	11,78	A	93,3	A
317	13,6	A	93,22	A
318	5,24	A	97,21	A
319	103,83	B	80,84	B
320	101,9	B	84,9	B
321	22,46	A	88,08	B
322	17,69	A	93,91	A
323	10,55	A	95,04	A
324	3,46	A	97,85	A
325	6,66	A	96,2	A
326	16,2	A	90,92	A
327	30,07	A	89,29	B
328	15	A	90,8	A
329	6,62	A	95,85	A
330	130,41	B	72,12	B
331	17,22	A	91,64	A
332	10,62	A	95,53	A
333	3,17	A	98,24	A
334	11,14	A	93,54	A
335	5,87	A	97,35	A
336	17,39	A	93,55	A
337	5771	C	40	C
338	2170,07	C	57,75	C
339	1,96	A	98,2	A
340	5,86	A	96,6	A
341	2,46	A	98,25	A
342	4,56	A	97,65	A
343	161,46	B	86,3	B
344	6,97	A	97,95	A
345	3,53	A	97,9	A
346	10000	C	29,45	C
347	17,07	A	96,4	A
348	11,67	A	95,2	A
349	2,21	A	98,3	A

Compuesto Nro.	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 Dmax %	VAV1 Dmax %
350	7,18	A	97,3	A
351	82,45	A	86,95	B
352	65,34	A	82,3	B
353	62,14	A	90,7	A
354	13,26	A	97,4	A
355	15,90	A	91,8	A
356	71,40	A	86,05	B
357	35,85	A	90,8	A
358	10000	C	44,3	C
359	13,30	A	94,95	A
360	6,85	A	96,55	A
361	76,36	A	84,4	B
362	69,56	A	87,55	B
363	4,86	A	97,13	A
364	234,05	B	71,7	B
365	55,03	A	88,05	B
366	1,87	A	97,75	A
367	705,76	B	90,63	A
368	1,845	A	98,52	A
369	331,25	B	69,45	B
370	1571,62	C	58,1	C
371	10000	C	37,8	C
372	10,03	A	94,4	A
373	25,60	A	97,2	A
374	10,20	A	97,4	A
375	14,20	A	98	A
376	15,20	A	95,8	A
377	17,20	A	98,8	A
378	1,56	A	98,3	A
379	40,1	A	88,2	B
380	1068,83	C	91,1	A
381	35,88	A	96,45	A
382	167,37	B	76	B
383	112,64	B	80,25	B
384	121,64	B	75,45	B
385	7,00	A	97,85	A
386	10000	C	29,2	C
387	864,58	B	58,35	C
388	16,24	A	91	A
389	41,37	A	88,55	B
390	615,45	B	71,15	B
391	5105,88	C	53,95	C
392	12,84	A	94,8	A
393	29,26	A	86,7	B

Compuesto Nro.	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 Dmax %	VAV1 Dmax %
394	36,19	A	88,7	B
395	55,67	A	83,90	B
396	4,98	A	96,87	A
397	3,01	A	99,1	A
400	77,03	A	81,45	B
401	15,04	A	94,425	A
402	5,30	A	97,4	A
403	3,26	A	98,2	A
404	261,64	B	65,5	B
405	382,98	B	76,3	B
406	25,93	A	82,4	B
407	6,17	A	95,55	A
408	30,80	A	96,05	A
409	7,82	A	95,25	A
410	17,00	A	92,1	A
411	1,99	A	98,2	A
412	418,00	B	67,35	B
413	4,87	A	97,5	A
414	5,85	A	97,7	A
415	4,87	A	97,15	A
416	3,54	A	98	A
417	6,68	A	98,55	A
418	10000	C	45,25	C
419	43,09	A	90,7	A
420	2,43	A	98,8	A
421	6,96	A	97,85	A
422	4,35	A	98,4	A
423	144,11	B	74,6	B
424	9,94	A	95,3	A
425	10,65	A	96,5	A
426	8,90	A	96,55	A
427	245,91	B	79,6	B
428	2,25	A	98,75	A
429	5,19	A	96,9	A
430	261,26	B	72,6	B
431	10000	C	23,5	C
432	181,72	B	71,9	B
433	10000	C	33,65	C
434	10000	C	46,25	C
435	330,04	B	70,75	B
436	8,75	A	95,95	A
437	5,92	A	96,45	A
438	91,69	A	90,45	A
439	4,48	A	89,35	B

Compuesto Nro.	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 Dmax %	VAV1 Dmax %
440	21,71	A	94,35	A
441	14,20	A	90,5	A
442	34,52	A	95,8	A
443	2,27	A	99,35	A
444	7,10	A	97,65	A
445	11,46	A	96,05	A
446	9,83	A	95,25	A
447	741,44	B	61,9	B
448	1,63	A	98,7	A
449	6,45	A	97	A
450	172,90	B	75,9	B
451	542,25	B	63,95	B
452	21,52	A	94,05	A
453	13,38	A	97,85	A
454	139,68	B	68,35	B
455	15,23	A	95,5	A
456	1562,40	C	61,05	B
457	2,78	A	98,2	A
458	4,79	A	98,6	A
459	122,33	B	84,4	B
460	277,09	B	89,9	B
461	10,14	A	96,15	A
462	14,79	A	95,47	A
463	7,16	A	95,65	A
464	9,46	A	94,75	A
465	10000	C	39,85	C
466	10000	C	35,25	C
467	11,53	A	94,95	A
468	24,79	A	96,175	A
469	266,17	B	79,42	B
470	9,19	A	97,1	A
471	24,12	A	92,78	A
472	8,25	A	96,74	A
473	9,34	A	96,17	A
474	10000	C	35,3	C
475	98,91	A	73,25	B
476	397,12	B	83,97	B
477	65,59	A	88,68	B
478	291,39	B	70,55	B
479	10000	C	31	C
480	8,08	A	96,65	A
481	10000	C	46	C
482	18,74	A	91,74	A
483	59,95	A	88,07	B

Compuesto Nro.	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 DC50 (nM)	VAV1 Dmax %	VAV1 Dmax %
484	220,22	B	78,42	B
485	40,97	A	89,74	B
486	6,51	A	96,15	A
487	23,72	A	82,84	B
488	17,25	A	90,96	A
489	2,84	A	97,78	A
490	130,75	B	74,55	B
491	15,74	A	88,53	B
492	10,70	A	94,33	A
493	502,35	B	75,7	B
494	929,16	B	61,23	B
495	61,78	A	89,3	B
496	12,65	A	95,6	A
497	18,01	A	95,83	A
498	11,83	A	98,05	A
499	5,45	A	97,9	A
500	7,51	A	98,55	A
501	8,19	A	97,7	A
502	3,95	A	97,77	A
503	4,73	A	89,95	B
504	5,50	A	96,68	A
505	86,93	A	80,7	B
506	1765,43	C	63,7	B
507	28,62	A	91,85	A
508	63,25	A	91,95	A
509	3,85	A	97,8	A
510	78,61	A	89,2	B

Ejemplos B – J

Los Ejemplos B a J presentan datos de actividad biológica generados con el compuesto 185 de la Tabla 1. Se usó el mismo compuesto ("el MGD de VAV1 seleccionado") en los Ejemplos B a J.

5 Ejemplo B: Degradación de VAV1 en células T.

Se descongelaron células T Pan humanas congeladas, adquiridas de STEMCELL Technologies, se lavaron con PBS 1X y se resuspendieron en medio de cultivo celular completo (RPMI + 10 % FBS). Las células se sembraron a densidad celular optimizada en una placa de 96 pocillos con fondo en U (Costar, número de catálogo Z707899) y se trataron con el MGD de VAV1
10 seleccionado mediante una dilución seriada de 0,1 nM a 1000 nM, lo que incluyó un control de DMSO. Las placas se incubaron durante 24 horas a 5 % de CO₂ a 37°C. Las células se fijaron y permeabilizaron, y posteriormente se lavaron dos veces con tampón de tinción BD y se tiñeron con anticuerpo anti-VAV1 (CST # 2502) durante 30 minutos a 4°C. Luego de la tinción con el

anticuerpo VAV1, las células se lavaron con PBS y se incubaron con el anticuerpo secundario anti-IgG de conejo (H+L) conjugado con PE, fragmento F(ab')₂ (CST # 79408) durante 20 minutos a 4°C. Después de dos lavados con PBS, se evaluó la intensidad de la señal del fluoróforo PE (VAV1) mediante citometría de flujo. Los datos se informaron como media geométrica y se normalizaron con los niveles de control de DMSO. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 2A.

Ejemplo C: Selectividad de la degradación de VAV1 en una línea celular de linfocitos T humanos.

Las células Jurkat (ATCC # TIB-152) se trataron o bien con DMSO o con el MGD de VAV1 seleccionado, a 10 µM durante 24 h (2 réplicas por condición). Las proteínas se extrajeron con el tampón de lisis iST-NHS PreOmics (PreOmics # P.O.00030). Las muestras se procesaron posteriormente utilizando el equipo de PreOmics, siguiendo su protocolo recomendado con modificaciones menores. En resumen, las proteínas se redujeron, se alquilaron y se digirieron durante 2 h a 37°C. Los péptidos se marcaron con el reactivo TMT (1:4; péptido:marcador TMT) (Thermo Fisher Scientific). Luego del apagado, los péptidos se purificaron, y las 16 muestras se combinaron en una relación de 1:1. Los péptidos mezclados y marcados se sometieron a fraccionamiento por HPLC de fase reversa a pH alto, en una columna Agilent X-bridge C18 (2,1 mm de diámetro interno, partículas de 3,5 µm y 15 cm de longitud). Utilizando un sistema LC Agilent 1260 Infinity II, un gradiente lineal de 60 min del 0 % al 45 % de formiato de amonio 10 mM en acetonitrilo al 90 %, se separó la mezcla de péptidos en un total de 60 fracciones, que posteriormente se consolidaron en 24 fracciones. Las 24 fracciones secas se reconstituyeron en ácido fórmico al 0,1 % para el análisis por LC-MS3.

Los péptidos marcados se cargaron en una columna Aurora de Ionopticks (75 µm de diámetro interno, partículas de 1,6 µm y 25 cm de longitud) en un sistema EASY-nLC 1200. Los péptidos se separaron mediante un gradiente de 168 min de tampón B del 4 % al 30 % (acetonitrilo al 80 % en ácido fórmico al 0,1 %) equilibrado con tampón A (ácido fórmico al 0,1 %) con un caudal de 400 nL/min. Los péptidos TMT eluidos se analizaron en un espectrómetro de masas Orbitrap Eclipse (Thermo Fisher Scientific). Los barridos MS1 se adquirieron con una resolución de 120.000 y un rango de barrido de 400–1400 m/z, un objetivo de AGC de 4×10^5 y un tiempo máximo de inyección de 50 ms. Posteriormente, se aislaron los precursores MS2 mediante el cuadrípolo (ventana de 0,7 m/z) con un AGC de 1×10^4 y un tiempo máximo de inyección de 50 ms. Los precursores se fragmentaron mediante CID a una energía de colisión normalizada (NCE) del 35 % y se analizaron en la trampa de iones.

Luego de MS2, se recopilaron barridos MS3 de selección síncrona de precursores (SPS) mediante disociación inducida por colisión de alta energía (HCD, por sus siglas en inglés), y los

fragmentos se analizaron con Orbitrap (NCE 55 %, objetivo AGC 1×10^5 , tiempo máximo de inyección 120 ms, resolución 60.000). Se empleó el algoritmo de búsqueda en tiempo real para activar los barridos de cuantificación MS3. La identificación y cuantificación de proteínas se realizó con Proteome Discoverer 2.4.0.305 con el algoritmo SEQUEST y la base de datos humana Uniprot (29/01/2021, 20.614 secuencias de proteínas). La tolerancia de masa se estableció en 10 ppm para precursores, y en 0,6 Da, para fragmentos. Se permitió un máximo de 3 escisiones fallidas. La oxidación de metionina se estableció como modificación dinámica, mientras que las etiquetas TMT en los extremos N-terminales del péptido/residuos lisina y la alquilación de cisteína (+113.084) se establecieron como modificaciones estáticas. La lista de coincidencias de espectro peptídico (PSM, por sus siglas en inglés) identificadas se filtró para respetar una tasa de falsos descubrimientos (FDR, por sus siglas en inglés) del 1 % luego de excluir los PSM con una relación de señal a ruido del ion reportero TMT inferior a 5 y un nivel de interferencia del precursor superior al 100 %.

Posteriormente, se infirieron las identificaciones de proteínas a partir de péptidos específicos de proteína; es decir, se excluyeron los péptidos que coincidían con múltiples entradas de proteína. La cuantificación relativa de proteína se realizó mediante un guion Java desarrollado internamente. Este análisis incluyó varios pasos: ajuste de las intensidades del ion reportero para impurezas isotópicas según las instrucciones del fabricante, normalización global de datos mediante la igualación de la intensidad total del ion reportero en todos los canales, suma de las intensidades del ion reportero por proteína y canal, cálculo de los cambios log2 en la abundancia de proteína (L2FC) y prueba de abundancia diferencial mediante estadística t moderada, donde los valores p resultantes reflejan la probabilidad de detectar un determinado L2FC en diferentes condiciones de muestra solo por casualidad. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 2B.

Ejemplo D: La degradación de VAV1 inhibe la activación de CD69 mediada por TCR, la secreción de IL-2 y la proliferación de linfocitos T primarios.

Las células T Pan humanas congeladas, adquiridas en STEMCELL Technologies, se descongelaron, se lavaron con PBS 1X y se resuspendieron en medio de cultivo celular completo (RPMI + 10 % FBS). Las células se sembraron a densidad celular optimizada en una placa de 96 pocillos con fondo en U (Costar, Z707899) y se trataron con el MGD VAV1 seleccionado mediante una dilución seriada de 0,1 nM a 1000 nM, que incluyó un control de DMSO; se incubaron durante 24 horas al 5 % de CO₂ a 37°C. Las células se transfirieron de la placa de tratamiento a una placa recubierta con anti-CD3 (5 µg/mL de anticuerpo anti-CD3, clon OKT3) y se coestimularon con anti-CD28 (1 µg/mL, clon CD28.2). Las células se incubaron a 5 % de CO₂, 37°C, y las células y/o los sobrenadantes se recolectaron en diversos puntos de tiempo

después de la coestimulación de anti-CD3/anti-CD28 para diversas lecturas (24 h, CD69; 48 h, IL-2; 96 h, proliferación). Para la evaluación de superficie de CD69, las células se lavaron con PBS y se tiñeron durante 20 minutos a 4°C con el anticuerpo anti-CD69 alofocianina (APC). Las células se lavaron con PBS y se evaluaron por citometría de flujo. La intensidad de la señal del fluoróforo APC (CD69) se informó como media geométrica. La IL-2 se evaluó dentro de los sobrenadantes celulares utilizando un equipo de ELISA de IL-2 (Abcam, ab270883) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los valores de densidad óptica (D. O.) (IL-2) se obtuvieron a 450 nM. Para los ensayos de proliferación, las células se marcaron con violeta de trazas celulares (concentración final del tinte 12,5 µM). Las células se analizaron como porcentaje de la dilución del tinte violeta de trazas celulares (en relación con las células no estimuladas) mediante citometría de flujo. En todos los ensayos, los datos se normalizaron a los niveles de control de DMSO coestimulado con anti-CD3/anti-CD28. Los resultados de este estudio se muestran en las Figuras 3A-3C.

Ejemplo E: Degradación de VAV1 por una MGD en PBMC tras una dosis oral única en ratones.

Se trató a los ratones por vía oral con una dosis única del MGD de VAV1 seleccionado a 10 mg/kg, y se recogieron muestras de sangre antes de la dosis y a las 2, 6 y 24 horas después de la dosis. La formulación del compuesto se preparó fresca el día de la administración en 50 % de PEG400 + 50 % (20 % de Captisol en agua). Primero se disolvió el MGD de VAV1 seleccionado en PEG400, seguido de agitación en torbellino y sonificación. Posteriormente, se añadió 50 % de Captisol al 20 % en agua mediante agitación en torbellino hasta obtener una solución transparente o una suspensión uniforme. Las muestras de plasma recolectadas antes y después de la dosificación se analizaron mediante espectrometría de masas para evaluar la concentración del compuesto en ng/mL, y se utilizaron muestras de sangre para evaluar los niveles de proteína VAV1 y β-actina como control de carga mediante transferencia Western (WB).

Brevemente, las células se enjuagaron con PBS y se lisaron utilizando 30 µL de tampón de lisis RIPA (Pierce 89901), suplementado con EDTA y PhosStop (Roche 04906845001). Las muestras se ejecutaron en geles prefabricados al 4-15 % (Bio-Rad 161-0732) en una concentración de 10-15 µg/carril y se transfirieron a membranas de PVDF preactivadas (Millipore IPVH00010). Los anticuerpos primarios (VAV1 de ratón, CST 2502S y β-actina, CST 3700S) se diluyeron en tampón de bloqueo (dilución 1/1000) y se incubaron con las membranas durante la noche a 4°C. Después de tres lavados con 1x TBST (5 minutos cada uno), se diluyeron los anticuerpos secundarios (IgG anti-conejo, CST 7074, diluido 1/1000 e IgG antirratón de cabra IRDye® 680RD (H+L), Licor 926-68070, diluido 1/5000) en tampón de bloqueo, se añadieron a

las membranas y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las señales se detectaron mediante un sistema de imágenes WB.

Primero, se normalizaron los niveles de proteína VAV1 a los niveles de β -actina en las mismas muestras. Posteriormente, se calculó la relación entre los niveles normalizados de proteína VAV1 y los niveles previos a la dosis, que se utilizó para la representación. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 4.

Ejemplo F: Inhibición de la progresión de la enfermedad en un modelo de ratón de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) con esclerosis múltiple inducida por MOG₃₅₋₅₅.

Para inducir la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), se inyectó a ratones C57BL/6J por vía subcutánea una mezcla emulsionada que consistía en 100 μ g del péptido sintético derivado de la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG₃₅₋₅₅) y 200 μ g de *M. tuberculosis* mezclada con coadyuvante incompleto de Freund. Además, se inyectó a los ratones por vía intraperitoneal 200 ng de toxina *Pertussis* a las 0 y 48 horas luego de la inmunización. Esta inmunización induce la activación y expansión de células T encefalitogénicas periféricas específicas de la mielina y su migración al SNC. Una vez en el SNC, las células T activadas inician una cascada inflamatoria que, en última instancia, provoca la destrucción de la mielina y síntomas de parálisis. Desde el día anterior a la inducción de la enfermedad (día -1), se monitoreó a los ratones diariamente, y se puntuaron los signos clínicos de la enfermedad de EAE de la siguiente manera: 0 = sin signos de enfermedad; 1 = cola flácida o debilidad en las extremidades traseras; 2 = cola flácida y debilidad en las extremidades traseras; 3 = parálisis parcial de las extremidades traseras; 4 = parálisis completa de las extremidades traseras; 5 = moribundo. Los ratones fueron tratados con vehículo (50/50 (v/v) PEG400 y captisol al 20 % en agua) o una vez al día (QD) por vía oral (PO) a 10 mg/kg con MGD de VAV1 (resuspendido en 50/50 (v/v) PEG400 y captisol al 20 % en agua), o QD PO a 1 mg/kg con dexametasona desde el día 12 hasta el día 18. Se preparó una formulación de MGD de VAV1 fresca el día de la administración disolviendo primero el MGD de VAV1 seleccionado en PEG400, seguido de torbellino y sonificación, y luego agregando 50 % de captisol al 20 % en agua con torbellino hasta obtener una solución transparente o una suspensión uniforme. Los resultados de este estudio se muestran en la FIG. 5.

Ejemplo G: La dosificación oral de un MGD de VAV1 inhibe la progresión de la enfermedad de EAE de forma dependiente de la dosis.

Para inducir encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), doce ratones C57BL/6 (Beijing Vital River Laboratory Animal Co; #213) fueron inyectados subcutáneamente con una mezcla emulsionada que consistía en 100 μ g del péptido sintético derivado de la glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG₃₅₋₅₅; GL Biochem Ltd; #51716)) y 200 μ g de *M. tuberculosis*

(Fifco; #231141) mezclado con coadyuvante incompleto de Freund (Sigma–Alrich; #F5506). Los ratones fueron inyectados adicionalmente por vía intraperitoneal con 200 ng de toxina *Pertussis* (List Biological Laboratories; #180235AIA) a las 0 y 48 horas después de la inmunización. Esta inmunización induce la activación y expansión de células T encefalitogénicas periféricas específicas de la mielina y su migración al SNC. Una vez en el SNC, las células T activadas inician una cascada inflamatoria que finalmente provoca la destrucción de la mielina y síntomas de parálisis. Desde el día de la inducción de la enfermedad (día –12), se monitorizó a los ratones cada 3 días para detectar signos clínicos de la enfermedad de EAE, como se indica a continuación: 0 = sin signos de enfermedad; 1 = cola flácida o debilidad en las extremidades posteriores; 2 = cola flácida y debilidad en las extremidades posteriores; 3 = parálisis parcial de las extremidades posteriores; 4 = parálisis completa de las extremidades posteriores; 5 = moribundo. El día 0, al inicio de la enfermedad, los ratones fueron tratados con vehículo (captisol al 10 % en agua), MGD de VAV1 a 1, 0,1 o 0,01 mg/kg con MGD de VAV1 (resuspendido en captisol al 10 % en agua), o QD PO a 1 mg/kg con dexametasona (disuelta en solución salina; Shanghai SPH Sine Pharmaceutical Co; #H31020793) desde el día 12 hasta el día 24 y monitoreados cada 3 días para detectar signos clínicos de enfermedad de EAE, como se describió anteriormente. Se preparó una formulación de MGD de VAV1 fresca el día de la administración, disolviendo del MGD de VAV1 en captisol al 10 % en agua y luego agitando en torbellino hasta obtener una solución transparente o una suspensión uniforme. En el pico de la enfermedad (día 6 luego del inicio del tratamiento), se extirparon las médulas espinales de cuatro ratones por grupo, y se midieron los niveles de VAV1 (normalizados a β -actina y en relación con los ratones tratados con vehículo) mediante la transferencia Western.

Para determinar los niveles de Vav1 en la médula espinal, se extirparon tejidos luego de la eutanasia y se congelaron rápidamente. Para la preparación de las muestras, se descongelaron las muestras congeladas, se colocaron de 30 a 100 mg de tejido en un tubo de microcentrífuga de 2 mL, y se añadieron a cada tubo 400 μ L de tampón RIPA (Sigma; #R0278) que contenía 1 % de cóctel de inhibidores de proteasa (Roche; #04693124001) y 1 % de cóctel de inhibidores de fosfatasa 2 (Sigma; #P5726). Los tejidos se trituraron con un instrumento Tissuelyser (Shanghai Jingzin; #JXSTPRP–CL) a 50 Hz durante 5 minutos. Las muestras se incubaron en hielo durante 30 minutos. Después de la incubación, las muestras se centrifugaron a 13, 523 x g durante 10 minutos a 4°C, y luego se transfirieron a tubos de microcentrífuga nuevos, preenfriados. Las concentraciones de proteína se determinaron utilizando un equipo de ensayo BCA (Thermo Fisher; #23225)), y las muestras se diluyeron a una concentración final de 2 μ g/ μ L en tampón RIPA que contenía tampón de muestra LDS 4X (Invitrogen; #NP0007) y agente reductor de muestra 10X (Invitrogen; #NP0009). Una vez diluidas, las muestras se hirvieron a 100°C durante 10 minutos.

Las muestras desnaturalizadas se almacenaron a -80°C . Para la transferencia Western, las muestras de proteína se descongelaron, y 15 μL de cada muestra se cargaron en geles Bis-Tris 4–12 % (Invitrogen; #WG1402BOX). A continuación, se realizó la electroforesis en tampón de ejecución MES (Invitrogen; # NP0002) a 80 V durante 30 minutos y, posteriormente, a 120 V durante 90 minutos. Las proteínas se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa con un dispositivo de transferencia de gel iBlot 2 (Invitrogen) utilizando P3 durante 7 minutos. Luego de la transferencia, las membranas se lavaron (10 mL de TBST 1X, 5 minutos, 3 veces), se bloquearon (tampón de bloqueo TBS (LI-COR; # 927–60001), 1 hora con agitación a temperatura ambiente) y se volvieron a lavar (TBST 1X (Bio-Serve; # BS-P–15), 10 minutos, 3 veces). Vav1 y β -actina se detectaron mediante incubación con anticuerpos anti-Vav1 (CST; 2502) y β -actina (CST; #4967) (1:1000 o 1:2000 respectivamente, en tampón de bloqueo TBS que contenía 0,1 % de Tween–20 (Sigma; #P2287) a 4°C durante la noche con agitación suave). Las membranas luego se lavaron (10 mL 1X TBST, 10 min, 3 veces) y se incubaron con anticuerpos de detección secundarios de cabra antirrón IgG–IRDye 860RD (LI-COR; #926–68070) y de cabra anticonejo IgG–IRDye 800CW (LI-COR; #926–32211) (ambos 1:10000 en tampón de bloqueo TBD que contenía 0,1 % de Tween–20 durante 1 h a temperatura ambiente con agitación suave, protegidos de la luz). Las membranas luego se lavaron (10 mL 1X TBST, 5 min, 5 veces), y los niveles de proteína se detectaron por señal de fluorescencia utilizando un sistema de imágenes Odessey CLx (LI-COR). Los niveles de proteína Vav1 se cuantificaron por intensidad de fluorescencia relativa a β -actina y se normalizaron con respecto al grupo de tratamiento con vehículo. Los resultados de este estudio se muestran en las FIGS. 6A y 6B.

Ejemplo H: La dosificación oral de MGD de VAV1 inhibe la progresión de la enfermedad en un modelo de colitis inducida por transferencia de células T y reduce la expresión de las subunidades de calprotectina (S100a8/S100a9) en el tejido colónico en un modelo de colitis inducida por transferencia de células T.

Para inducir la colitis, se inyectó intraperitonealmente a ocho ratones CD17–SCID 0,5 x 10^6 células T CD4⁺ CD45RB^{bajo} activados no patógenos (grupo de control sin enfermedad) o CD45RB^{alto} patógenos vírgenes (grupos de tratamiento) aisladas de ratones Balb/c. Para aislar las células T, se recogieron los bazos, se homogeneizaron, y se enriquecieron las células T CD4⁺ mediante selección magnética negativa (Stemcell; # 19852), según las instrucciones del fabricante. Luego del enriquecimiento, las células se tiñeron con el tinte de viabilidad 780 (BD; #BD–565388), se bloquearon con anti-CD16/32 de rata (BD; #BD–553141), se tiñeron con CD4–APC antirrón de rata (BD; #BD–553051) y CD45RB–PE antirrón de rata (BD; #BD–553101), y se clasificaron luego según la expresión de CD45RB mediante la técnica de clasificación celular activada por fluorescencia (FACS). La transferencia de células T CD4⁺ vírgenes indujo respuestas

inmunitarias específicas de péptidos microbianos en el colon, lo que provocó una inflamación similar a la colitis. Desde el día de la transferencia celular (día 0), se monitorizó diariamente el índice de actividad de la enfermedad (DAI, por sus siglas en inglés) de los ratones, que comprendía la pérdida de peso y la evaluación de la consistencia de las heces. El día 0, dos horas después de la transferencia celular, los ratones fueron tratados por vía oral (PO) diariamente con vehículo (captisol al 10 % en agua) o MGD de VAV1 a 10 o 1 mg/kg con MGD de VAV1 (resuspendido en captisol al 10 % en agua) durante 42 días. Se preparó una formulación de MGD de VAV1 fresca el día de la administración, disolviendo el MGD de VAV1 en captisol al 10 % en agua y luego agitando en torbellino hasta obtener una solución transparente o una suspensión uniforme. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 7.

Para determinar los cambios en la expresión génica, al final del estudio, se extirparon los colones de cada grupo y se almacenaron en RNAlater (Sigma; #R0901) a -80°C . Posteriormente, las muestras se descongelaron, y se extrajo el ARN utilizando un equipo Rneasy Mini (Qiagen; 74104) según las instrucciones del fabricante. Las muestras de ARN se evaluaron con NanoDrop (Thermo; #AZY1705823) y Qubit (Invitrogen; #2322618036279). Luego de la evaluación de la calidad del ARN, se evaluaron las muestras utilizando el panel autoinmunitario Nanostring según las instrucciones del fabricante. En resumen, se procesaron ~ 100 ng de ARN en una reacción de hibridación (65°C durante 20 horas) y se cargaron en una estación de preparación nCounter Prep Station (NanoString Technologies; #1609D0496) para la purificación automatizada y la inmovilización de ARN en un cartucho del equipo nCounter Master kit (NanoString; #NAA-AKIT-012). Los cartuchos se transfirieron a un analizador digital nCounter Digital Analyzer (NanoString; #1804C0565) y se evaluaron utilizando el panel de perfilaje autoinmunitario de ratón nCounter (NanoString; #XT-CSO-MAIP11-12). El control de calidad (QC) incluyó QC de imagen, densidad de unión, linealidad del control positivo y límite de detección del control positivo. La señal de fondo se calculó como el doble de la desviación típica por encima de la media del control negativo. El límite de detección se determinó mediante la detección de una sonda de control positivo de 0,5 fM. Para la normalización de los recuentos génicos, se evaluaron 8 de los 20 genes constitutivos estándares utilizando métodos de normalización comunes, que incluyeron la media, la media geométrica y la mediana de la relación. Los recuentos en cada muestra se normalizaron entonces utilizando estos parámetros. La expresión diferencial de genes (DEG) se determinó luego a partir de los recuentos génicos normalizados para obtener una variancia significativa entre los grupos de MGD de VAV1 seleccionado y los tratados con vehículo. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 3.

Gen	Cambio en veces Log^2	valor p ajustado
-----	-----------------------------------	------------------

<i>S100a9</i>	-3,40	$3,67 \times 10^{-9}$
<i>S100a8</i>	-3,24	$8,56 \times 10^{-7}$

Tabla 3

La Tabla 3 muestra que la expresión de los genes de la subunidad de calprotectina (*S100a9/S100a8*) disminuyó significativamente en los ratones tratados con MGD de VAV1 en comparación con los tratados con vehículo. Al final del estudio, se extirparon los colones, se homogeneizaron, y se evaluó la expresión génica mediante el Panel Autoinmunitario Nanostring. La expresión génica se normalizó a los genes constitutivos, y se comparó la expresión diferencial de genes entre los ratones tratados con MGD de VAV1 y los tratados con vehículo (la tabla muestra el cambio en veces $\log^2$ y el valor p ajustado de la expresión génica en los ratones tratados con MGD de VAV1 en comparación con los tratados con vehículo).

Ejemplo I: La dosificación oral de MGD de VAV1 atenúa la progresión de la enfermedad en un modelo de ratón de CIA.

Para inducir la artritis inducida por colágeno (CIA), se inyectó por vía intravenosa a quince ratones DBA/1 (Shanghai Vital River Laboratory Animal Technology Co; # 218) los días 0 y 21 una mezcla que consistía en 100 μg de colágeno II bovino (Universidad de Sichuan) disuelto en ácido acético 100 mM (Sigma; # A8976) emulsionado en coadyuvante completo de Freund (CFA; Sigma; # F5881) a 2–3 cm de la base de la cola. Esta inmunización induce la activación y expansión de células T y B específicas del colágeno que migran hacia las articulaciones de las patas. Una vez en las articulaciones de las patas, las células T activadas inducen la destrucción del tejido articular y óseo, lo que provoca enrojecimiento e inflamación de las falanges, y las células B producen anticuerpos contra el colágeno II. Después de la segunda inmunización, los ratones fueron monitoreados diariamente para detectar signos clínicos de la enfermedad de la siguiente manera: 0 = eritema y enrojecimiento; 1 = eritema o enrojecimiento leve cerca de la oreja, el tarso, el tobillo o el metatarsiano o un dedo del pie con eritema y enrojecimiento; 2 = los tobillos y los metatarsianos están ligeramente eritematosos e hinchados, con dos o más dedos con eritema y enrojecimiento; 3 = eritema moderado e hinchazón del tobillo, las muñecas y los metatarsianos; 4 = los tobillos, las muñecas, los metatarsianos y los dedos de los pies están severamente enrojecidos e hinchados. Al inicio de la enfermedad, los ratones se inscribieron aleatoriamente en grupos de tratamiento: vehículo (10 % captisol en agua; PO, QD) o MGD de VAV1 (1 mg/kg, PO, QD) y se trataron durante 21 días. La formulación de MGD de VAV1 se preparó fresca el día de la administración mediante la disolución de MGD de VAV1 en captisol al 10 % en agua, y luego agitando en torbellino hasta obtener una solución transparente o una suspensión uniforme. Al final del estudio, se recolectó suero de cada ratón y se evaluó mediante ELISA para determinar los niveles de anticuerpos IgG1 anticógeno II. Placas de ELISA que contenía 100 μL /pocillo de 40

µg/mL de colágeno II bovino en ácido acético se incubaron durante la noche a 4°C. La solución se aspiró y se lavó tres veces con 400 µL de tampón de lavado (Tween-20 al 0,001 % en PBS), dejando 1 min de remojo entre cada paso de lavado. Los pocillos se bloquearon con BSA al 1 % en PBS 1X durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se lavaron los pocillos como se indicó anteriormente. Se añadió una dilución seriada doble del estándar de IgG1 (a partir de 2000 unidades/mL) o suero prediluido (1:5000) a cada pocillo, y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron cuatro veces como se describió anteriormente. Para detectar la unión de anticuerpo, se añadieron 100 µL de anticuerpo secundario (IgG1-HRP de cabra antirratón; Invitrogen; # PA1-74424) a cada pocillo, y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la incubación, se añadieron 100 µL de sustrato TMB (Abcam; # ab171523) a cada pocillo, se incubaron durante 5-30 minutos, y se apagaron mediante la adición de 100 µL de solución de detención (Abcam; # ab171529). Las placas se leyeron a 450 nm, restando los valores de 570 nm de aquellos de 450 nm, y se analizaron. Utilizando estándares, se calcularon las concentraciones de cada grupo en unidades/mL. Los resultados de este estudio se muestran en las Figuras 8A-8B.

Ejemplo J: MGD de VAV1 atenúa la actividad mediada por BCR en células B humanas primarias.

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) se aislaron primero a partir de Leucopaks de sangre humana. Cada Leucopak se diluyó añadiendo 40 mL del contenido de Leucopak a 60 mL de PBS 1x en un frasco desechable Nalgene de 150 mL. La mezcla de sangre diluida se transfirió uniformemente a tres tubos Accupsin (~30 mL/tubo). La mezcla en los tubos Accupsin se centrifugó a 720 x g durante 20 minutos sin interrupción a temperatura ambiente. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se recogieron de la interfase con una pipeta de transferencia estéril y se transfirieron a nuevos tubos de 50 mL. Las PBMC se lavaron con PBS 1X y se contaron con el contador de células Nexcelom. A partir de las PBMC aisladas, se aislaron células B utilizando el equipo de aislamiento de células B EasySep (Stemcell; # 17954) siguiendo la técnica de aislamiento magnético manual del fabricante. Las células se trataron con MGD de VAV1 en las concentraciones finales indicadas o control DMSO y se incubaron a 37°C en una incubadora humedecida con CO₂ al 5 %. Después del tratamiento, las células B se cultivaron en RPMI 1640 (Gibco; #22400089) suplementado con 10 % de suero bovino fetal (Gibco; #A31605-01; Lote#2408990P), 2 mM de L-glutamina (Gibco; #35050061), 100 IU/mL de penicilina/estreptomicina (Gibco; #15140122), 1 mM de piruvato de sodio (Gibco, #11360070), 0,01 M HEPES (Gibco, #15630080), 1 % de aminoácidos no esenciales (Gibco; #11140050) y 55 µM de β-mercaptoetanol (Gibco; #21985023), y se estimularon con estímulos dependientes del ensayo. Para la expresión de CD69 y la secreción de IL-6, se estimularon las

células B con anti-IgM (1 µg/mL; Southern Biotech; # 2022-14) e IL-4 humana recombinante (10 ng/mL; R&D Systems; # 305-IL-010) durante 24 horas. Para la secreción de IgG, se estimularon las células B con anti-IgM (1 µg/mL), BAFF (30 ng/mL; R&D Systems; # 7537-BF-025), IL-21 (100 ng/mL; PeproTech; # 200-2) y CD40L soluble (50 ng/mL; R&D Systems; # 6245-C) durante 5 días. Para la expresión de CD69, las células se bloquearon con TruStain FcX (BioLegend; #422302), se tiñeron con CD19-BV421 antihumano de ratón (BD; #562440; Clon HIB19) y CD69-APC antihumano (BioLegend; 310910; Clon FN50) y luego se evaluaron por citometría de flujo. Para IL-6 e IgG, los sobrenadantes se evaluaron con Alphasia según las instrucciones del fabricante. La media de intensidad de fluorescencia (MFI) de CD69-APC se calculó en la población CD19⁺ utilizando FlowJo (BD). La MFI de CD69 para muestras tratadas con MGD de VAV1 se normalizó con respecto al control no estimulado y estimulado con DMSO. Los datos normalizados se transfirieron a Prism 9.3.1 (GraphPad) y se ajustaron con un modelo de cuatro parámetros ([Inhibidor] vs. respuesta – Pendiente variable). Los resultados de este estudio se muestran en las FIGS. 10A–10C.

Ejemplos K–L.

Los Ejemplos K–L presentan datos de actividad biológica generados con el compuesto 161 de la Tabla 1. Se usó el mismo compuesto ("el MGD de VAV1 seleccionado") en los Ejemplos K–L.

Ejemplo K: El MGD de VAV1 atenúa el crecimiento de la línea celular de linfoma de células B.

REC1 (ATCC; #CRL-3004) se cultivó en RPMI 1640 (Invitrogen; #11875-093) suplementado con 10 % FBS (Invitrogen; #10091-148), y se sembró un número óptimo de células en placas de 96 pocillos de fondo transparente con paredes negras (Corning; #3903) a 100 µL por pocillo, que se cultivaron durante la noche. OCI-LY10 se cultivó en IMDM (HyClone; #SH30228.018) suplementado con 20 % FBS (HyClone; #SH30406.05) y 1x Penicilina-Estreptomicina (SolarBio; #P1400), y se sembró un número óptimo de células en placas de 384 pocillos de fondo transparente con paredes negras (Corning; #3903) a 40 µL por pocillo, que se cultivaron durante la noche. El SLVL se cultivó en alfa-MEM suplementado con FBS al 10 %, y se sembró un número óptimo de células en placas de 384 pocillos de fondo transparente con paredes negras (Corning; # 3764). Para todas las líneas celulares, se realizó la cuantificación celular en 8 pocillos con CellTiter Glo (Promega; # G7573) para determinar la Lectura₀. Los pocillos se trataron por duplicado con las concentraciones indicadas del MGD de VAV1 seleccionado, con una concentración final de DMSO del 0,1 %, y se cultivaron durante 5 días. El día 5, se realizó la cuantificación celular con CellTiter Glo. Para calcular el % de crecimiento, se

restó el control de lectura en blanco de todos los pocillos, y se calculó como $100 \times (\text{Lectura}_{\text{compuesto}} - \text{Lectura}_0) / (\text{Lectura}_{\text{DMSO}} - \text{Lectura}_0)$. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 11.

Ejemplo L: MGD de VAV1 produce actividad antitumoral en el modelo de ratón de xenoinjerto REC-1.

5 Para medir la inhibición del crecimiento del xenoinjerto derivado de la línea celular REC-1 (ATCC; #CRL-3004), se inocularon por vía subcutánea en el flanco derecho de ratones SCID CB17 (Shanghai Lingchang BioTech Co., Ltd.) 5×10^6 células REC-1 en 0,2 mL de una mezcla de medio base con BD Matrigel (BD; 354234) en una relación de 1:1. Los tumores se cultivaron hasta alcanzar un tamaño promedio de 100–150 mm³, después de lo cual se seleccionaron 10
10 ratones para el grupo de vehículo, y 10 ratones, para el grupo de MGD de VAV1, mediante un diseño de bloques aleatorizado en función principalmente del volumen tumoral. Para MGD de VAV1, se dosificaron a los ratones 10 mg/kg de MGD de VAV1 diariamente por vía oral en una formulación de vehículo de metilcelulosa al 1 % (Sigma; # 64632) + Cremaphor al 0,4 % (BASF). El volumen tumoral se midió los días 0, 3, 6, 8 y 10 después del inicio del tratamiento. Se practicó
15 la eutanasia cuando el volumen tumoral superó los 2000 mm³, y se detuvo el análisis del grupo asociado (día 8 para el vehículo, y día 13, para el tratamiento con MGD de VAV1). Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 12.

EQUIVALENTES.

20 Los expertos en la técnica reconocerán o podrán determinar, mediante experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de las formas de realización específicas descritas en este documento. Dichos equivalentes se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones.