

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 881**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2013 PCT/CN2013/091118**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15100617**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2013 E 13900705 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3089974**

54 Título: **Nuevos derivados de imidazolidin-2,4-diona**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2019

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**AUVIN, SERGE;
LANCO, CHRISTOPHE;
DUTRUEL, OLIVER;
CHAO, QI y
GU, KAICHUN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 725 881 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de imidazolidin-2,4-diona

Campo de la invención

5 Un objeto de la presente solicitud son nuevos derivados de imidazolidin-2,4-diona. Estos productos poseen una actividad antiproliferativa. Son particularmente útiles para tratar los estados patológicos y las enfermedades conectadas con una proliferación celular anómala, tales como cánceres. La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos productos y a su uso para la preparación de un medicamento.

Técnica anterior

10 En la actualidad, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de muerte, a pesar de que en el mercado existen numerosas moléculas.

Por tanto, es necesario identificar nuevas moléculas más poderosas que permitan una mejor respuesta antitumoral, de forma específica a través de una buena actividad inhibitora de la proliferación de colonias de células tumorales.

15 Por tanto, estas moléculas son particularmente útiles para tratar los estados patológicos conectados a una proliferación celular anómala. Por tanto, pueden utilizarse para el tratamiento de tumores o cánceres, por ejemplo, del esófago, estómago, intestino, recto, cavidad oral, faringe, laringe, pulmón, colon, mama, cuello del útero, corpus endometrium, ovarios, próstata, testículos, vejiga, riñones, hígado, páncreas, huesos, tejidos conjuntivos, piel, tales como melanomas, ojos, cerebro y sistema nervioso central, así como el cáncer de tiroides, leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, mielomas múltiples y otros cánceres.

20 Resulta particularmente interesante descubrir terapias para cánceres dependientes de hormonas, para tumores que expresan receptores de andrógenos, y para cánceres de mama y próstata.

25 El uso de los antiandrógenos en el cáncer de próstata se basa en su propiedad de entrar en competición con los agonistas naturales del receptor de andrógenos. Sin embargo, la eficacia de estos antiandrógenos parece estar limitada en el tiempo, y los pacientes dejan de responder al tratamiento con rapidez. Se han desarrollado varias hipótesis con respecto a este fracaso que demuestran una actividad agonista en lugar de una actividad antagonista de estas moléculas (Veldscholte J., Berrevoets C.A., Brinkmann A.O., Grootegoed J.A., Mulder E., Biochemistry, 3 de marzo de 1992, 31(8):2393-2399). Por ejemplo, la nilutamida es capaz de estimular el crecimiento de células de cáncer de próstata humano en cultivo. Además de estas indicaciones experimentales, los datos clínicos también apoyan este papel perjudicial de los antiandrógenos (Akimoto S., Antiandrogen withdrawal syndrome, Nippon Rinsho, agosto de 1998, 56(8):2135-2139; Paul R., Breul J., Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance, Drug Saf., noviembre de 2000, 23(5):381-390). La resistencia a terapias con antiandrógenos también puede aparecer por medio de la sobreexpresión del receptor de andrógenos, que entonces se convierte en muy sensible a bajos niveles de andrógenos. Otra forma por la cual las células del cáncer de próstata se convierten en resistentes es mediante el surgimiento de mutaciones en el receptor de andrógenos que hace que este responda a otros tipos de esteroides distintos del andrógeno, o deleciones de parte del receptor de andrógenos, que entonces se activa constitutivamente.

35 En el documento WO2010/119194, el solicitante ha identificado compuestos que muestran una actividad antiproliferativa para el tumor prostático, que no muestran actividad agonista a concentraciones en las que la nilutamida se comporta como agonista. Esta diferencia en el comportamiento de los compuestos con respecto a la proliferación, comparada con la de la nilutamida, se ve apoyada por su capacidad para inducir la desaparición de los receptores de andrógenos en su forma de proteínas. La nilutamida no tiene ningún efecto a este nivel de receptor. Las propiedades de estas moléculas permiten una mejor gestión del cáncer de próstata, evitando el fracaso de los antiandrógenos actuales.

40 Sin embargo, estas moléculas tienen poca solubilidad acuosa, lo cual hace que sean difíciles de formular como una medicina eficaz. De hecho, en estudios farmacocinéticos en animales, la exposición plasmática no aumentó con la dosis debido a su limitada solubilidad en formulaciones.

Por tanto, es necesario identificar compuestos que muestren una buena actividad antiproliferativa para el tumor prostático, que no provoquen falta de respuesta al tratamiento y que también puedan formularse con facilidad por tener una mejor solubilidad acuosa.

50 El solicitante ha identificado nuevos compuestos que muestran una actividad antiproliferativa para el tumor prostático sin provocar falta de respuesta al tratamiento que, de forma sorprendente, muestran una buena solubilidad acuosa.

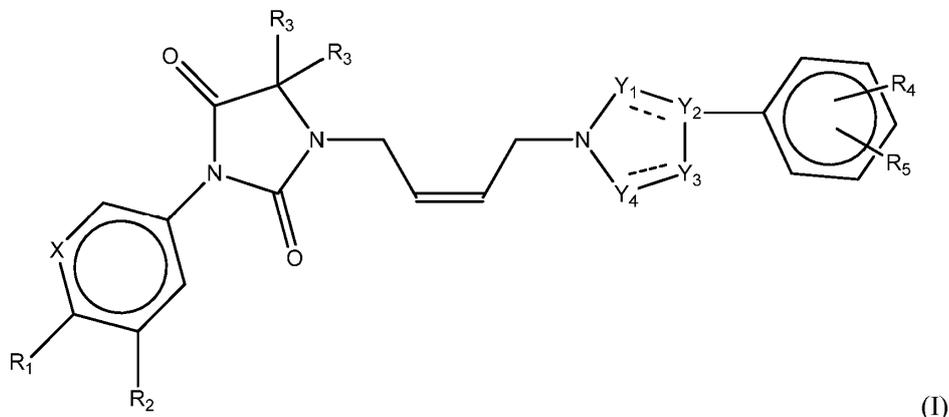
Las propiedades de estas nuevas moléculas deben permitir formular con facilidad los compuestos en formulaciones farmacéuticamente aceptables, manteniendo al mismo tiempo el mismo perfil biológico.

Además, los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse para tratar patologías relacionadas con la presencia de receptores de andrógenos, tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, prostamegalia,

acné, alopecia androgénica, hirsutismo, etc.

Sumario de la invención

Por tanto, un aspecto de la invención son los compuestos de fórmula general (I)



- 5 en la que,
- R¹ es -CN, -SO₂(alquilo C₁-C₆) o -SO₂(cicloalquilo C₁-C₆);
- R² es -CF₃ o un átomo de halógeno;
- R³ es (alquilo C₁-C₆) o los dos R³ conjuntamente forman un (cicloalquilo C₃-C₆);
- X es CH o N;
- 10 Y¹ es un átomo de carbono, un grupo sulfonilo o carbonilo, entendiéndose que el átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos (alquilo C₁-C₆);
- Y² es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, entendiéndose que el carbono puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -OH;
- 15 Y³ es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, entendiéndose que el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos (alquilo C₁-C₆);
- Y⁴ es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un grupo carbonilo, entendiéndose que el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos (alquilo C₁-C₆);
- R⁴ es H, alquilo, halógeno, -CN o un grupo -SO₂(alquilo C₁-C₆);
- R⁵ es H, -CF₃, un grupo (alquilo C₁-C₆) o un átomo de halógeno;
- 20 cada ----- es independientemente un enlace sencillo o un doble enlace;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Preferiblemente, R¹ es un grupo -SO₂(alquilo C₁-C₆) o -SO₂(cicloalquilo C₁-C₆). Más preferiblemente, R¹ es un grupo -SO₂(alquilo C₁-C₂). Aún más preferiblemente, R¹ es un grupo -SO₂ metilo.
- Como alternativa, R¹ es un grupo -CN.
- 25 Preferiblemente, R² es -CF₃.
- Preferiblemente, X es CH.
- Preferiblemente, R³ es un grupo (alquilo C₁-C₆). Más preferiblemente, R³ es un grupo metilo.
- Preferiblemente, R⁴ es un grupo -SO₂(alquilo C₁-C₆). Más preferiblemente, R⁴ es un grupo -SO₂ metilo.
- Como alternativa, R⁴ es un grupo -CN.
- 30 Preferiblemente, R⁵ es un grupo -CF₃.
- Preferiblemente, Y⁴ es un átomo de nitrógeno.

Como alternativa, Y⁴ es un átomo de carbono.

Preferiblemente, Y¹ es un átomo de carbono.

Como alternativa, Y¹ es un grupo carbonilo.

Preferiblemente, Y³ es un átomo de carbono.

5 Preferiblemente, Y² es un átomo de carbono.

Como alternativa, Y² es un átomo de nitrógeno.

Preferiblemente, solo uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es un átomo de nitrógeno, y los otros son un átomo de carbono.

Preferiblemente, Y⁴ es un átomo de nitrógeno, e Y¹, Y² e Y³ son un átomo de carbono.

Como alternativa, Y² es un átomo de nitrógeno, e Y¹, Y³ e Y⁴ son un átomo de carbono.

10 Preferiblemente, los dos ----- son ambos un doble enlace.

Como alternativa, los dos ----- son ambos un enlace sencillo.

Preferiblemente, R⁴ está en posición para sobre el anillo de fenilo.

Preferiblemente, R⁵ está en posición meta sobre el anillo de fenilo.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula I se selecciona de:

15 (Z)-4-(3-(4-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-4-(1-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

20 (Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona;

(Z)-5-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo;

(Z)-5-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo;

25 (Z)-4-(3-(4-(3,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

30 (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona;

(Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

35 (Z)-4-(3-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-4-(1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)pirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

40 (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-4-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-

1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona;

(Z)-4-(1-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

5 (Z)-4-(3-(4-(5-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-4-(3-(4-(5-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

10 (Z)-4-(3-(4-(4-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-4-(3-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo; o

15 (Z)-4-(3-(4-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula I es:

(Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona;

20 (Z)-5-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo;

(Z)-5-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo;

25 (Z)-4-(3-(4-(3,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-4-(3-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-4-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

30 (Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona;

(Z)-4-(3-(4-(5-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

35 (Z)-4-(3-(4-(5-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Más preferiblemente, el compuesto de fórmula I es:

(Z)-5-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo;

40 (Z)-4-(3-(4-(3,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I según se definió anteriormente, como un medicamento.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, para la preparación de un medicamento previsto para tratar cánceres.

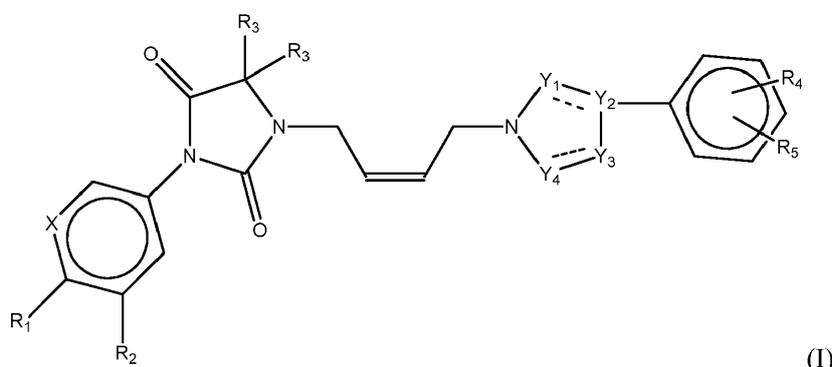
Preferiblemente, el medicamento está previsto para tratar un cáncer dependiente de hormonas.

Más preferiblemente, el medicamento está previsto para tratar un cáncer que expresa receptores de andrógenos.

Más preferiblemente, el medicamento está previsto para tratar un cáncer de mama o de próstata, preferiblemente un cáncer de próstata.

10 Descripción detallada de las realizaciones de la invención

Por tanto, un aspecto de la invención son los compuestos de fórmula general (I):



en la que,

R¹ es -CN, -SO₂(alquilo C₁-C₆) o -SO₂(cicloalquilo C₁-C₆);

15 R² es -CF₃ o un átomo de halógeno;

R³ es (alquilo C₁-C₆) o los dos R³ conjuntamente forman un (cicloalquilo C₃-C₆);

X es CH o N;

Y¹ es un átomo de carbono, un grupo sulfonilo o carbonilo, entendiéndose que el átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos (alquilo C₁-C₆);

20 Y² es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, entendiéndose que el carbono puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -OH;

Y³ es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, entendiéndose que el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos (alquilo C₁-C₆);

25 Y⁴ es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un grupo carbonilo, entendiéndose que el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos (alquilo C₁-C₆);

R⁴ es H, alquilo, halógeno, -CN o un grupo -SO₂(alquilo C₁-C₆);

R⁵ es H, -CF₃, un grupo (alquilo C₁-C₆) o un átomo de halógeno;

cada ----- es independientemente un enlace sencillo o un doble enlace;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Una sal farmacéuticamente aceptable significa, en particular, sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfato, fosfato, difosfato y nitrato, o ácidos orgánicos, tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, metansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, pamoato y estearato. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención, en la cual pueden usarse, las sales formadas a partir de bases, tales como hidróxido de sodio o potasio. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, puede remitirse a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

35

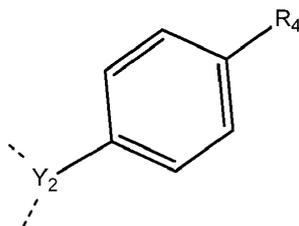
En las definiciones indicadas anteriormente, la expresión halógeno representa el radical fluoro, cloro, bromo o yodo,

preferiblemente cloro fluoro o bromo. Más preferiblemente, halógeno representa el radical cloro.

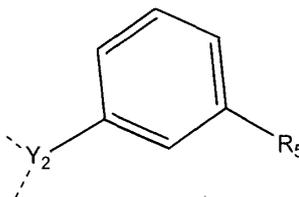
A menos que se indique lo contrario, el término alquilo, dentro del significado de la presente invención, representa un radical alquilo lineal o ramificado que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono, tales como los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo o amilo, isopentilo, neopentilo, hexilo o isohexilo. El radical alquilo es un radical (alquilo C₁-C₆), es decir, representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, según se definió anteriormente, o preferiblemente un radical (alquilo C₁-C₄) que representa un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Muy preferiblemente, el radical alquilo es el radical metilo.

Un cicloalquilo, a menos que se indique lo contrario, es un radical carbonado cíclico saturado que comprende de 3 a 6 miembros, tal como ciclopropilo o ciclobutilo.

Cuando se indica que R⁴ está en una posición para sobre el anillo de fenilo, esto significa que R⁴ está unido de la siguiente manera:



Cuando se indica que R⁵ está en una posición meta sobre el anillo de fenilo, esto significa que R⁵ está unido de la siguiente manera:



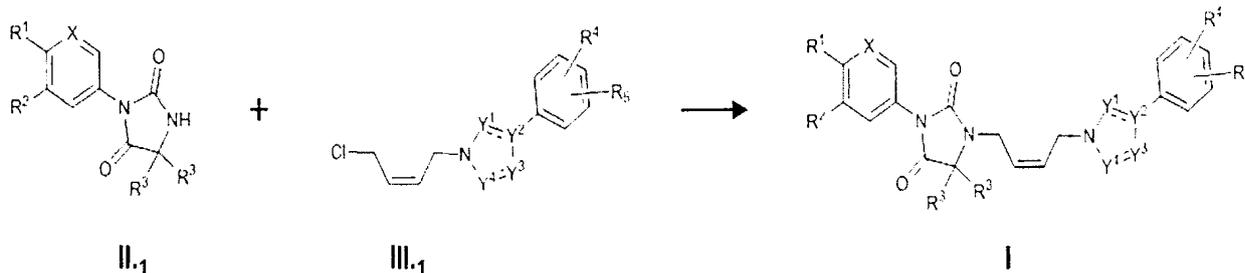
Descripción detallada de los procesos de preparación

A) Preparación de los compuestos de fórmula general I

Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse mediante diferentes rutas sintéticas. Por ejemplo, pero sin limitación, pueden prepararse según una de las siguientes rutas.

A.1) Ruta 1

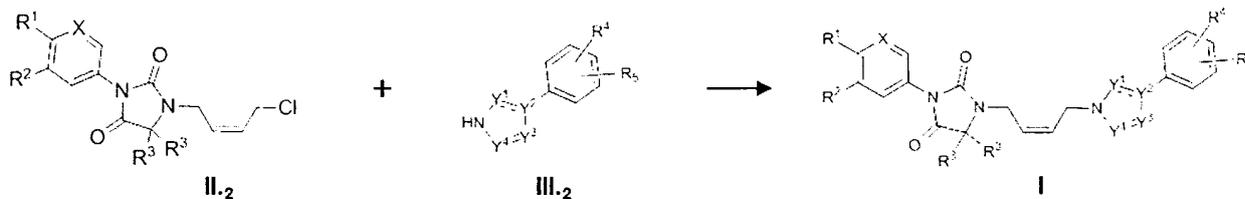
Los compuestos de fórmula general I, tal como se describió anteriormente, pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema A.1. Los compuestos de fórmula I en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son como se definieron anteriormente pueden prepararse mediante la N-alkilación de un compuesto de fórmula general II.1 en la que R¹, R², R³ y X son como se definieron anteriormente, por un compuesto de fórmula general III.1 en la que Y¹, Y², Y³, Y⁴, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 15 y 35 °C, y en particular a temperatura ambiente. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo acetonitrilo, dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse en presencia de una base mineral, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o KH, o una base orgánica, tal como una amina terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina.



Esquema A.1

A.2) Ruta 2

Los compuestos de fórmula general I, tal como se describió anteriormente, pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema A.2. Los compuestos de fórmula I en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son como se definieron anteriormente pueden prepararse mediante la N-alkilación de un compuesto de fórmula general II.2 en la que Y¹, Y², Y³, Y⁴, R⁴ y R⁵ son como se definieron anteriormente, por un compuesto de fórmula general III.2 en la que R¹, R², R³ y X son como se definieron anteriormente. La reacción puede realizarse a una temperatura entre 15 y 35 °C. Por ejemplo, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo acetonitrilo, dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse en presencia de una base mineral, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o KH, o una base orgánica, tal como una amina terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina.

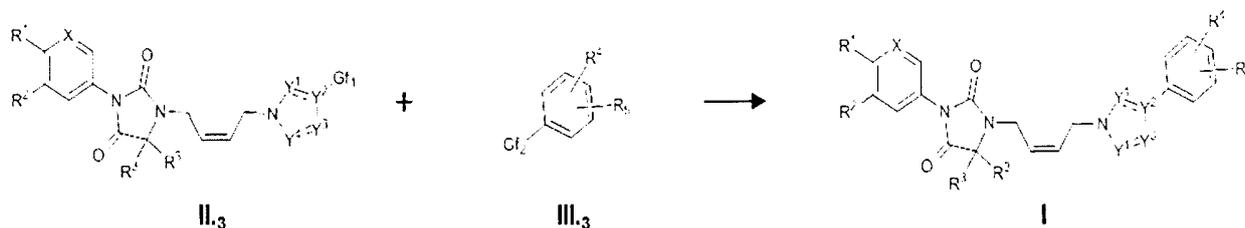
Esquema A.2**A.3) Ruta 3**

(Compuestos de fórmula I en la que Y² es nitrógeno, o en la que Y¹ e Y² son átomos de carbono)

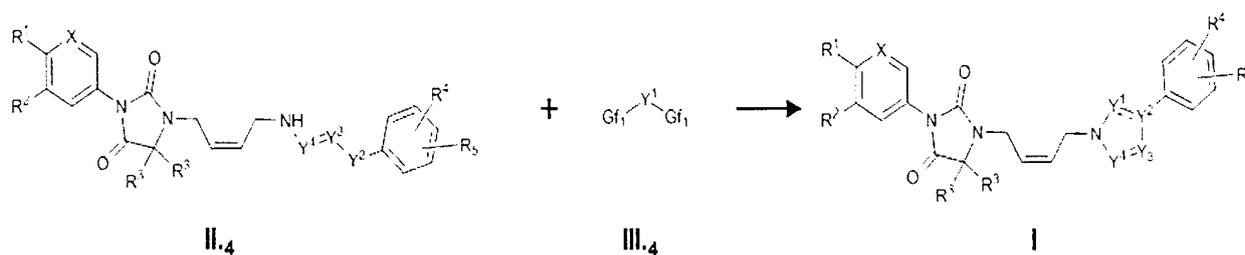
Los compuestos de fórmula general I, tal como se describió anteriormente, pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema A.3. Los compuestos de fórmula I en la que R², R³, R⁴, R⁵, X, Y¹, Y², Y³ e Y⁴ como se definió anteriormente pueden prepararse:

i. Mediante condensación de un compuesto de fórmula general II.3 en la que R¹, R², R³, X, Y¹, Y³ e Y⁴ son como se definió anteriormente y en la que Y² es un átomo de nitrógeno y Gf₁ es un átomo de hidrógeno, y un compuesto de fórmula general III.3 en la que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente y Gf₂ es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 70 y 120 °C en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, tolueno en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, un complejo de paladio, tal como, por ejemplo Pd₂(dba)₃.

ii. Mediante reacción con un compuesto de fórmula general II.3 en la que R¹, R², R³, X, Y³ e Y⁴ son como se definió anteriormente y en la que Y¹ e Y² son átomos de carbono y Gf₁ es un átomo de halógeno, y un compuesto de fórmula general III.3 en la que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente y Gf₂ es un éster borónico. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 70 y 120 °C en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, dioxano, en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, un complejo de paladio, tal como, por ejemplo, Pd(dppf)₂Cl₂ y una base mineral, tal como, por ejemplo, acetato de potasio.

Esquema A.3**A.4) Ruta 4**

Los compuestos de fórmula general I, tal como se describió anteriormente, pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema A.4. Los compuestos de fórmula I en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son como se definió anteriormente pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula general II.4 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y³ e Y⁴ son como se definió anteriormente e Y² es un átomo de nitrógeno, y un compuesto de fórmula general III.4 en la que Y¹ es un grupo carbonilo o sulfonilo y Gf₁ es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un átomo de cloro, un grupo imidazolilo o NH₂. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 0 y 100 °C, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, tetrahidrofurano o acetonitrilo. La reacción puede realizarse en presencia de una base mineral, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o KH, o una base orgánica, tal como una amina terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina o piridina.

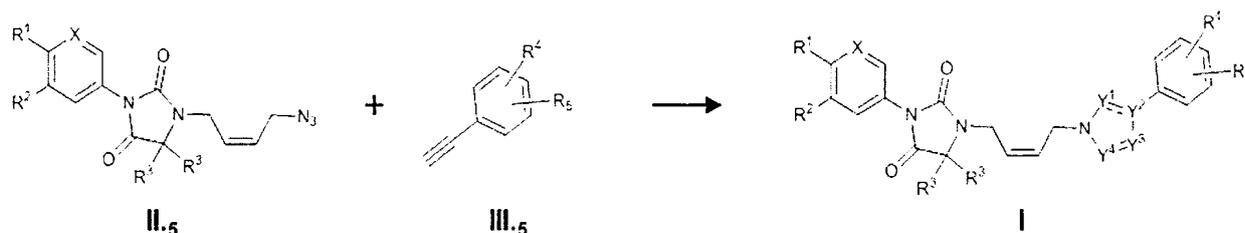


Esquema A.4

A.5) Ruta 5

(Compuestos de fórmula I en la que Y¹ e Y² son átomos de carbono e Y³ e Y⁴ son átomos de nitrógeno)

- 5 Los compuestos de fórmula general I, tal como se describió anteriormente, pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema A.5. Los compuestos de fórmula I en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y X son como se definió anteriormente y en la que Y¹ e Y² son átomos de carbono e Y³ e Y⁴ son átomos de nitrógeno pueden prepararse mediante una reacción entre un compuesto de fórmula II.3 en la que R¹, R², R³ y X son como se definió anteriormente, y un compuesto de fórmula III.5 en la que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 0 y 100 °C, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, en tolueno, en presencia de un catalizador de cobre, tal como, por ejemplo, yoduro de cobre, y una base orgánica, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina.



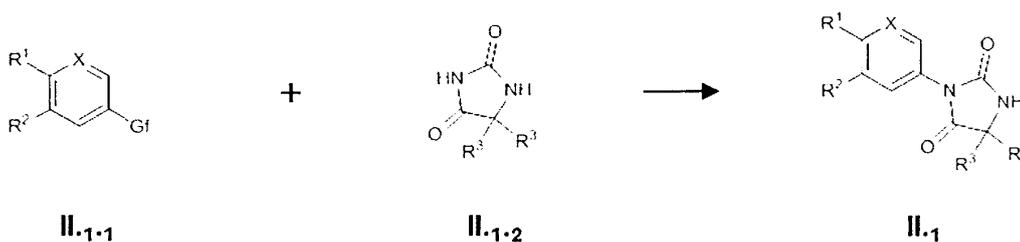
Esquema A.5

15 B) Preparación de los compuestos de fórmula general II

B.1) Preparación de los compuestos de fórmula general II.1

Los compuestos de fórmula general II.1 tal como se describió anteriormente pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema B.1, según i) o ii).

- 20 i. Los compuestos de fórmula general II.1 en la que R¹, R² y X son como se definió anteriormente pueden prepararse mediante la reacción de una hidantoína de fórmula general II.1.2 en la que R³ es como se definió anteriormente, y un compuesto de fórmula general II.1.1 en la que R¹, R² y X son como se definió anteriormente y Gf es un átomo de yodo o bromo. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 80 y 150 °C en un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, dimetilformamida. La reacción se realiza en presencia de un derivado de cobre, tal como, por ejemplo, óxido de cobre.
- 25 ii. Los compuestos de fórmula general II.1 en la que R¹, R² y X son como se definió anteriormente pueden prepararse mediante la reacción de una hidantoína de fórmula general II.1.2 en la que R³ es como se definió anteriormente, y un compuesto de fórmula general II.1.1 en la que R¹, R² y X son como se definió anteriormente y Gf es un átomo de flúor. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo acetronitrilo, dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción se realiza en presencia de una base mineral u orgánica. Una base mineral conveniente es, por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH, o KH. Una base orgánica conveniente puede ser, por ejemplo, una amina terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.
- 30



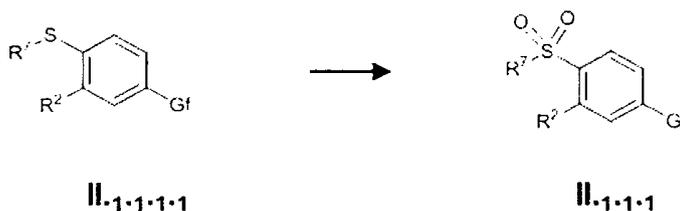
Esquema B.1

B.1.1) Preparación de los compuestos de fórmula general II.1.1

5 Los compuestos de fórmula general II.1.1 pueden estar disponibles en el mercado, tales como, por ejemplo, 4-yodo-2-(trifluorometil)benzocnitrilo. Otros compuestos de fórmula general II.1.1 pueden prepararse como se describe a continuación.

B.1.1.1) Preparación de los compuestos de fórmula general II.1.1.1

10 Los compuestos de fórmula general II.1.1.1 son una subclase de los compuestos de fórmula general II.1.1 descrita anteriormente. Los compuestos de fórmula general II.1.1.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema B.1.1.1. Los compuestos de fórmula II.1.1.1 en la que R² es como se definió anteriormente, R⁷ es un grupo (alquilo C1-C6) y Gf es un átomo de halógeno pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula general II.1.1.1.1 en la que R² es como se definió anteriormente, R⁷ es un grupo (alquilo C1-C6) y Gf es un átomo de halógeno, con un agente oxidante, tal como, por ejemplo, oxona. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 50 y 100 °C en un disolvente prótico, tal como, por ejemplo, metanol o agua.

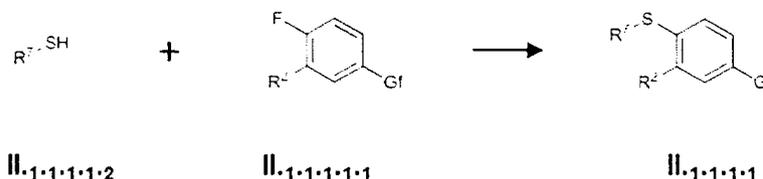


15

Esquema B.1.1.1

B.1.1.1.1) Preparación de los compuestos de fórmula general II.1.1.1.1

20 Los compuestos de fórmula general II.1.1.1.1 tal como se describió anteriormente, pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema B.1.1.1.1. El compuesto de fórmula general II.1.1.1.1 en la que R² es como se definió anteriormente, R⁷ es un grupo (alquilo C1-C6) y Gf es un átomo de halógeno puede prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula general II.1.1.1.1.1 en la que R² es como se definió anteriormente y Gf es un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula general II.1.1.1.1.2 en la que R⁷ es un grupo (alquilo C1-C6). La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, o en acetonitrilo. La reacción puede realizarse a una temperatura entre 20 y 100 °C.



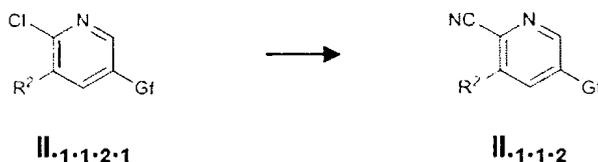
25

Esquema B.1.1.1.1

B.1.1.2) Preparación de los compuestos de fórmula general II.1.1.2

30 Los compuestos de fórmula general II.1.1.2 son una subclase de los compuestos de fórmula general II.1.1 descrita anteriormente. Los compuestos de fórmula general II.1.1.2 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema B.1.1.2. Los compuestos de fórmula general II.1.1.2 en la que R² es como se definió anteriormente y Gf es un átomo de yodo o bromo pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula general II.1.1.2.1 en la que R² es como se definió anteriormente y Gf es un átomo de yodo o bromo, con una sal cianuro, tal como, por ejemplo, Zn(CN)₂. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 80 y 150 °C en un disolvente aprótico

polar, tal como, por ejemplo, dimetilformamida. La reacción puede realizarse en presencia de un derivado de un complejo de paladio, tal como, por ejemplo, Pd₂(dba)₃.

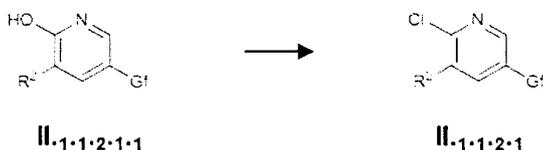


Esquema B.1.1.2

5 **B.1.1.2.1) Preparación de los compuestos de fórmula general II.1.1.2.1**

Los compuestos de fórmula general II.1.1.2.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema B.1.1.2.1. Los compuestos de fórmula general II.1.1.2.1 en la que R² es como se definió anteriormente y Gf es un átomo de yodo o bromo pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula general II.1.1.2.1.1 en la que R² es como se definió anteriormente y Gf es un átomo de yodo o bromo, con un agente clorante, tal como, por ejemplo, POCl₃. La reacción puede realizarse a una temperatura entre 100 y 150 °C.

10



Esquema B.1.1.2.1

B.1.1.2.1.1) Preparación de los compuestos de fórmula general II.1.1.2.1.1

Los compuestos de fórmula general II.1.1.2.1.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema B.1.1.2.1.1. Los compuestos de fórmula general II.1.1.2.1.1 en la que R² es como se definió anteriormente y Gf es un átomo de yodo o bromo pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula general II.1.1.2.1.1.1 en la que R² es como se definió anteriormente, tal como 3-(trifluorometil)piridin-2-ol, que está disponible en el mercado, con un agente halogenante, tal como, por ejemplo, N-yodosuccinimida. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 50 y 130 °C en un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, dimetilformamida o acetonitrilo.

15

20



Esquema B.1.1.2.1.1

B.1.2) Preparación de hidantoínas de fórmula general II.1.2

Las hidantoínas no disponibles en el mercado de fórmula general I.1.2 en la que R³ es como se definió anteriormente pueden prepararse siguiendo los métodos descritos en la bibliografía (por ejemplo, J. Med. Chem., 1984, 27 (12),1663-1668)

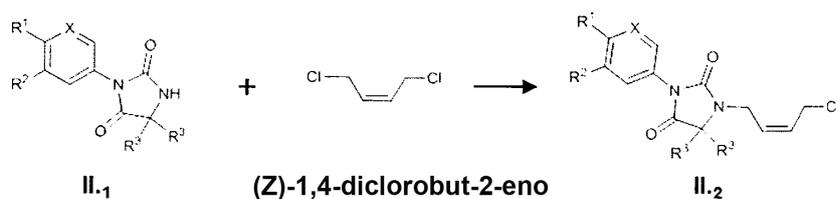
25

B.2) Preparación de los compuestos de fórmula general II.2

Los compuestos de fórmula general II.2 tal como se describió anteriormente, pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema B.2. Los compuestos de fórmula II.2 en la que R¹, R², R³ y X son como se definió anteriormente pueden prepararse mediante la N-alquilación de un compuesto de fórmula general II.1 en la que R¹, R², R³ y X son como se definió anteriormente, con un exceso de (Z)-1,4-diclorobut-2-eno. La reacción puede realizarse a una temperatura entre 15 y 35 °C. Por ejemplo, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo acetonitrilo, dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse en presencia de una base mineral, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o KH, o una base orgánica, tal como una amina terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina.

30

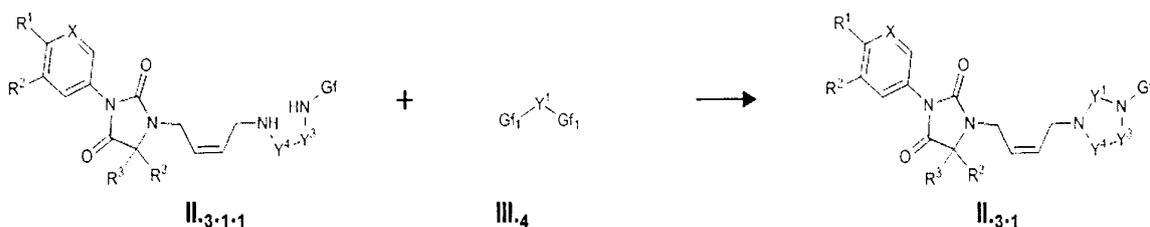
35



Esquema B.2

B.3) Preparación de los compuestos de fórmula general II.3**B.3.1) Preparación de los compuestos de fórmula general II.3.1**

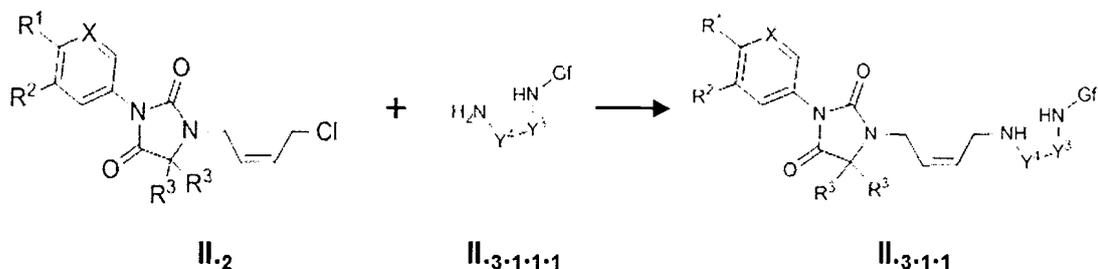
5 Los compuestos de fórmula general II.3.1 son una subclase de los compuestos de fórmula general II.3 descrita anteriormente. Los compuestos de fórmula general II.3.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema B.3.1. Los compuestos de fórmula general II.3.1 en la que R¹, R², R³, X, Y³ e Y⁴ son como se definió anteriormente y Gf es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxicarbonilo, o un átomo de hidrógeno, pueden prepararse mediante la reacción entre un compuesto de fórmula general II.3.1.1 en la que R¹, R², R³, X, Y³, Y⁴ y Gf son como se definió anteriormente, y un compuesto de fórmula general III.4 en la que Y¹ es un grupo carbonilo o sulfonilo y Gf₁ es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un átomo de cloro, un grupo imidazolilo o NH₂. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 0 y 100 °C, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, tetrahidrofurano o acetonitrilo. La reacción puede realizarse en presencia de una base mineral, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o KH, o una base orgánica, tal como una amina terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina o piridina.



Esquema B.3.1

B.3.1.1) Preparación de los compuestos de fórmula general II.3.1.1

20 Los compuestos de fórmula general II.3.1.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema B.3.1.1. Los compuestos de fórmula general II.3.1.1 en la que R¹, R², R³, X, Y³ e Y⁴ son como se definió anteriormente y en la que Gf es un grupo terc-butiloxicarbonilo o un átomo de hidrógeno pueden prepararse mediante la alquilación de un compuesto de fórmula general II.3.1.1.1 en la que Y³ e Y⁴ son como se definió anteriormente y en la que Gf es un grupo terc-butiloxicarbonilo o un átomo de hidrógeno, por un compuesto de fórmula general II.2 en la que R¹, R², R³ y X son como se definió anteriormente. La reacción puede realizarse a una temperatura entre 15 y 35 °C. Por ejemplo, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo acetonitrilo, dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse en presencia de una base mineral, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o KH, o una base orgánica, tal como una amina terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina.

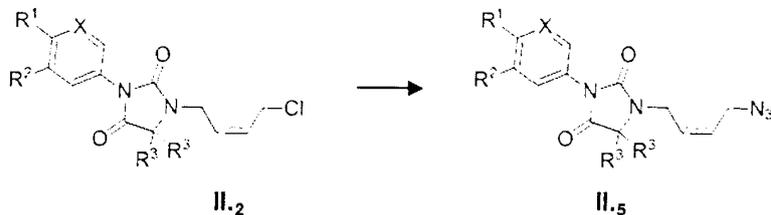


Esquema B.3.1.1

B.3.2) Preparación de los compuestos de fórmula general II.3.2

30 Los compuestos de fórmula general II.3.2 son una subclase de los compuestos de fórmula general II.3 descrita anteriormente. Los compuestos de fórmula general II.3.2 pueden prepararse como se muestra en el siguiente

la N-alkilación de un compuesto de fórmula general II.2 en la que R¹, R², R³ y X son como se definió anteriormente, con una sal de azida, tal como, por ejemplo, una sal de azida de sodio. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 0 y 50 °C, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo acetonitrilo, dimetilformamida o tetrahidrofurano.



5

Esquema B.5

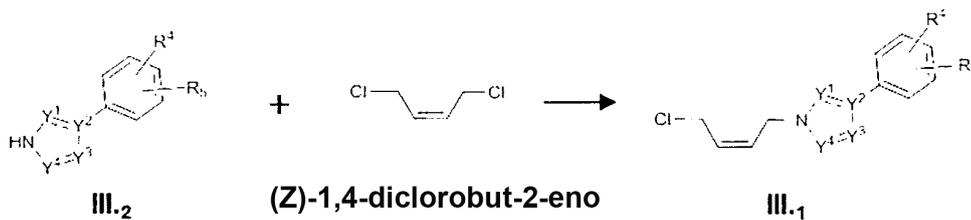
C) Preparación de los compuestos de fórmula general III

C.1) Preparación de los compuestos de fórmula general III.1

Los compuestos de fórmula general III.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.1. Los compuestos de fórmula general III.1 en la que R⁴, R⁵, Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son como se definió anteriormente pueden prepararse mediante la N-alkilación de un compuesto de fórmula general III.2 en la que R⁴, R⁵, Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son como se definió anteriormente, mediante un exceso de (Z)-1,4-diclorobut-2-eno. La reacción puede realizarse a una temperatura entre 15 y 35 °C. Por ejemplo, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción puede realizarse en presencia de una base mineral, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH o KH, o una base orgánica, tal como una amina terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina.

10

15



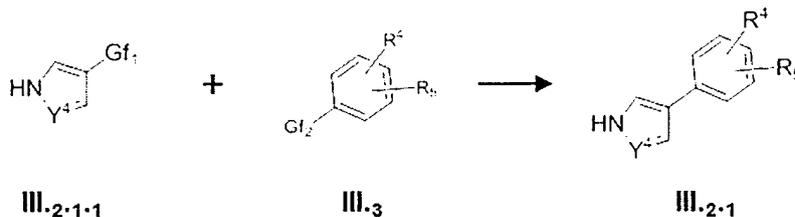
Esquema C.1

C.2) Preparación de los compuestos de fórmula general III.2

C.2.1) Preparación de los compuestos de fórmula general III.2.1

iii. Los compuestos de fórmula general III.2.1 son una subclase de los compuestos de fórmula general II.2 descrita anteriormente. Los compuestos de fórmula general III.2.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.1. Los compuestos de fórmula general III.2.1 en la que R⁴, R⁵ e Y⁴ son como se definió anteriormente pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula general III.2.1.1 en la que Y⁴ es como se definió anteriormente y Gf₁ es un éster borónico, y un compuesto de fórmula general III.3 en la que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente y Gf es un átomo de halógeno. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 70 y 120 °C en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, dioxano, en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, un complejo de paladio, tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y una base mineral, tal como, por ejemplo, K₂CO₃.

25

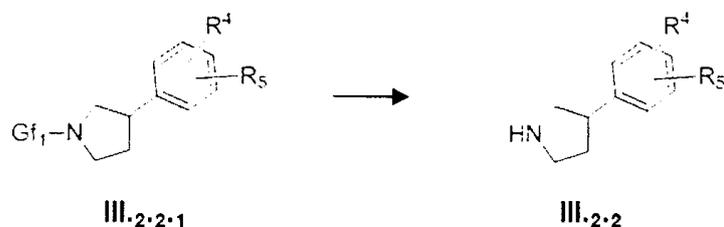


30

Esquema C.2.1

C.2.2) Preparación de los compuestos de fórmula general III.2.2

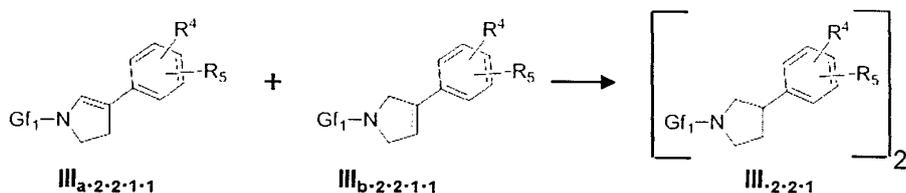
Los compuestos de fórmula general III.2.2 son una subclase de los compuestos de fórmula general II.2 descrita anteriormente. Los compuestos de fórmula general III.2.2 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.2. Los compuestos de fórmula general III.2.2 en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente pueden prepararse mediante la desprotección de un compuesto de fórmula general III.2.2.1 en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxicarbonilo. Para obtener más ejemplos de grupos protectores potenciales y métodos, véase Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.



10

Esquema C.2.2**C.2.2.1) Preparación de los compuestos de fórmula general III.2.2.1**

Los compuestos de fórmula general III.2.2.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.2.1. Los compuestos de fórmula general III.2.2.1 en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxicarbonilo, pueden prepararse mediante la reducción de una mezcla de compuestos de fórmulas generales III.a.2.2.1.1 y III.b.2.2.1.1 en las que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxicarbonilo. La reacción puede realizarse en un disolvente, tal como, por ejemplo, THF, bajo una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbono.

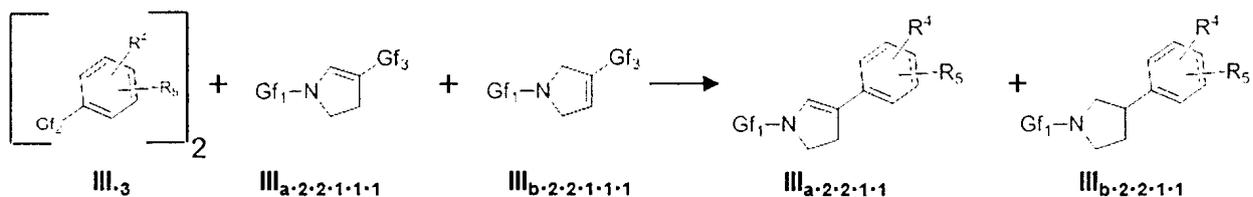


20

Esquema C.2.2.1**C.2.2.1.1) Preparación de los compuestos de fórmulas generales III.a.2.2.1.1 y III.b.2.2.1.1**

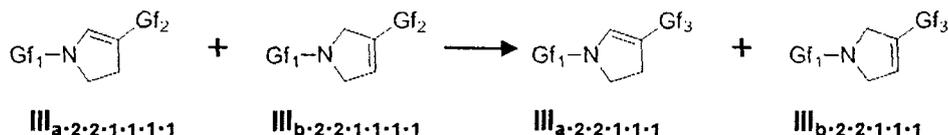
Los compuestos de fórmulas generales III.a.2.2.1.1 y III.b.2.2.1.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.2.1.1. Los compuestos de fórmulas generales III.a.2.2.1.1 y III.b.2.2.1.1 en las que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxicarbonilo, pueden prepararse mediante la reacción de dos equivalentes de un compuesto de fórmula general III.3 en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y Gf₂ es un átomo de halógeno, y una mezcla de compuestos de fórmulas generales III.a.2.2.1.1.1 y III.b.2.2.1.1.1 en las que Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxicarbonilo y Gf₃ es un éster borónico. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 70 y 120 °C en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, dioxano, en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, un complejo de paladio, tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ y una base mineral, tal como, por ejemplo, K₂CO₃.

30

Esquema C.2.2.1.1

C.2.2.1.1.1) Preparación de los compuestos de fórmulas generales III_{a.2.2.1.1.1} y III_{b.2.2.1.1.1}

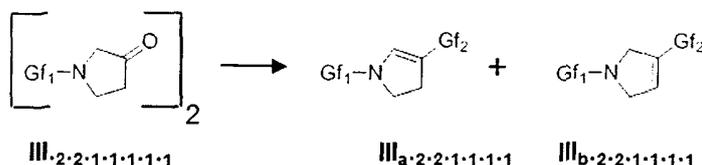
Los compuestos de fórmulas generales III_{a.2.2.1.1.1} y III_{b.2.2.1.1.1} pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.2.1.1.1. Los compuestos de fórmulas generales III_{a.2.2.1.1.1} y III_{b.2.2.1.1.1} en las que Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxicarbonilo y Gf₃ es un éster borónico puede prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmulas generales III_{a.2.2.1.1.1.1} y III_{b.2.2.1.1.1.1} en las que Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxicarbonilo y Gf₂ es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un grupo trifluorometilsulfonilo, y un reactivo de borilación, tal como, por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis(1,3,2-dioxaborolano). La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 50 y 120 °C en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano. La reacción se realiza en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, Pd(dppf)₂Cl₂ y una base mineral, tal como, por ejemplo, acetato de potasio.



Esquema C.2.2.1.1.1

C.2.1.1.1.1) Preparación de los compuestos de fórmulas generales III_{a.2.2.1.1.1} y III_{b.2.2.1.1.1}

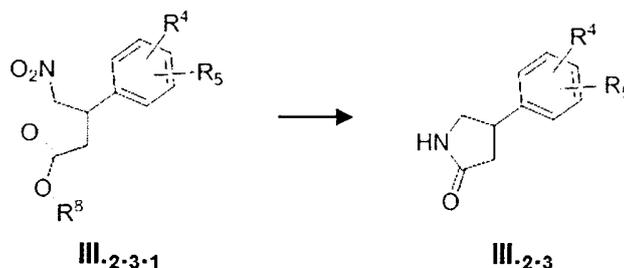
Los compuestos de fórmulas generales III_{a.2.2.1.1.1} y III_{b.2.2.1.1.1} pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.2.1.1.1.1. Los compuestos de fórmulas generales III_{a.2.2.1.1.1.1} y III_{b.2.2.1.1.1.1} en las que Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxicarbonilo y Gf₂ es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un grupo trifluorometilsulfonilo, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula general III_{a.2.2.1.1.1.1.1} en la que Gf₁ es un grupo protector, mediante todos los métodos que permitan la transformación de una cetona en un grupo saliente, tal como, por ejemplo, mediante la reacción con N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida). La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura entre -78 °C y la temperatura ambiente. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio.



Esquema C.2.2.1.1.1.1

C.2.3) Preparación de los compuestos de fórmula general III_{2.3}

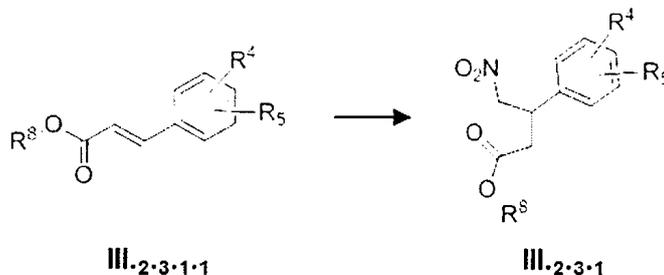
Los compuestos de fórmula general III_{2.3} son una subclase de los compuestos de fórmula general II₂ descrita anteriormente. Los compuestos de fórmula general III_{2.3} pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.3. Los compuestos de fórmula general III_{2.3} en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente pueden prepararse mediante la reducción y la ciclación de un compuesto de fórmula general III_{2.3.1} en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y R³ es un grupo alquilo, tal como, por ejemplo, un grupo metilo o etilo, por medio de un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidrógeno o hierro, en un disolvente, tal como, por ejemplo, ácido acético.



Esquema C.2.3

C.2.3.1) Preparación de los compuestos de fórmula general III.2.3.1

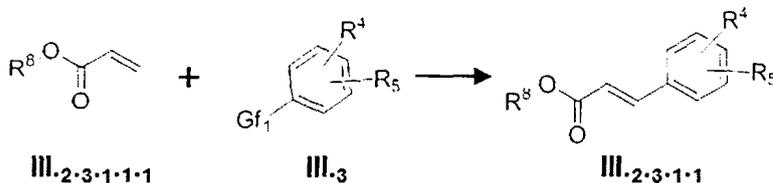
Los compuestos de fórmula general III.2.3.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.3.1. Los compuestos de fórmula general III.2.3.1 en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y R⁸ es un grupo alquilo, tal como, por ejemplo, un grupo metilo o etilo, pueden prepararse mediante la alquilación de un compuesto de fórmula general III.2.3.1.1 en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y R⁸ es un grupo alquilo, tal como, por ejemplo, un grupo metilo o etilo, con nitrometano. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico o directamente en nitrometano en presencia de una base, tal como, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.



Esquema C.2.3.1

10 C.2.3.1.1) Preparación de los compuestos de fórmula general III.2.3.1.1

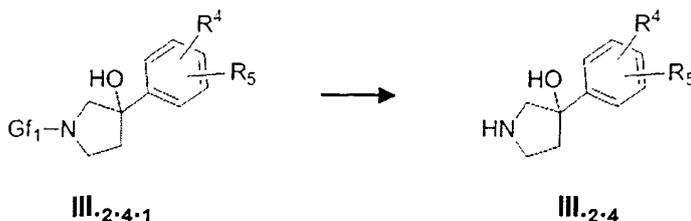
Los compuestos de fórmula general III.2.3.1.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.3.1.1. Los compuestos de fórmula general III.2.3.1.1 en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y R⁸ es un grupo alquilo, tal como, por ejemplo, un grupo metilo o etilo, pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula general III.2.3.1.1.1 en la que R⁸ es un grupo alquilo, tal como, por ejemplo, un grupo metilo o etilo, y un compuesto de fórmula general III.3 en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y Gf₁ es un átomo de halógeno. La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, acetato de paladio, en un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, acetato de potasio.



20 Esquema C.2.3.1.1

C.2.4) Preparación de los compuestos de fórmula general III.2.4

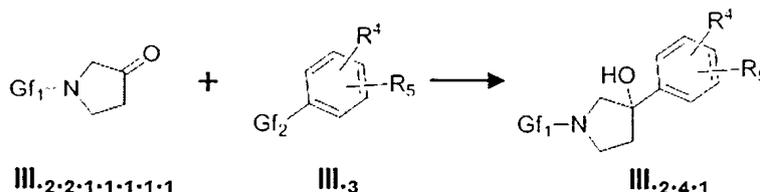
Los compuestos de fórmula general III.2.4 son una subclase de los compuestos de fórmula general II.2 descrita anteriormente. Los compuestos de fórmula general III.2.4 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.4. Los compuestos de fórmula general III.2.4 en la que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente pueden prepararse mediante la desprotección de un compuesto de fórmula general III.2.4.1 en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente y Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxycarbonilo. Para obtener más ejemplos de grupos protectores potenciales y métodos, véase Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.



30 Esquema C.2.4

C.2.4.1) Preparación de los compuestos de fórmula general III.2.4.1

Los compuestos de fórmula general III.2.4.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.2.4.1. Los compuestos de fórmula general III.2.4.1 en la que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente pueden prepararse mediante la α -hidroxialquilación de un compuesto de fórmula general III.2.2.1.1.1.1.1 en la que Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxycarbonilo, por un compuesto de fórmula general III.3 en la que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente y Gf₁ es un grupo protector, tal como, por ejemplo, un grupo terc-butiloxycarbonilo y Gf₂ es un átomo de halógeno. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura entre -50 °C y la temperatura ambiente. La reacción puede realizarse en presencia de una base fuerte, tal como, por ejemplo butil-litio.



10

Esquema C.2.4.1

C.3) Preparación de los compuestos de fórmula general III.3

Los compuestos de fórmula general III.3 pueden estar disponibles en el mercado, tal como 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo, o pueden prepararse siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis de compuestos de fórmula general II.1.1.1 en el capítulo B.1.1.1.

15

C.4) Preparación de los compuestos de fórmula general III.4

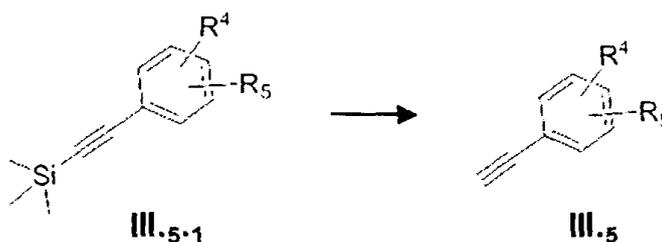
Los compuestos de fórmula general III.4 están disponibles en el mercado, tal como, por ejemplo, di(1H-imidazol-1-il)metanona, fosgeno o diamida sulfúrica.

C.5) Preparación de los compuestos de fórmula general III.5

Los compuestos de fórmula general III.5 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.5. Los compuestos de fórmula general III.5 en la que R⁴ y R⁵ son como se describió anteriormente pueden prepararse mediante la desprotección de un compuesto de fórmula general III.5.1. La reacción puede realizarse en un disolvente prótico polar, tal como, por ejemplo, metanol, en presencia de una base mineral, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio. La reacción puede realizarse a una temperatura de entre 0 y 50 °C, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente.

20

25



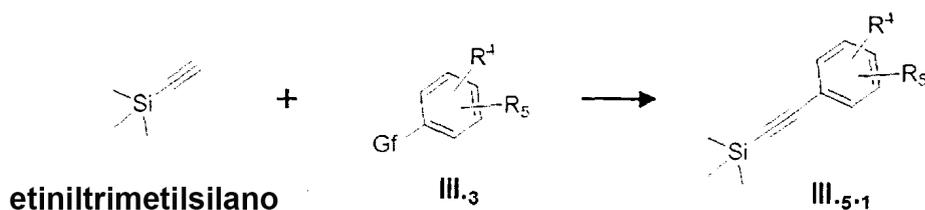
Esquema C.5

C.5.1) Preparación de los compuestos de fórmula general III.5.1

Los compuestos de fórmula general III.5.1 pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema C.5.1. Los compuestos de fórmula general III.5.1 en la que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente pueden prepararse mediante la alquilación de un compuesto de fórmula general III.3 en la que R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente y Gf es un átomo de halógeno, por medio de etiniltrimetilsilano. La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, PdCl₂(Ph₃)₂ y una sal de cobre, tal como, por ejemplo, yoduro de cobre, y una base, tal como, por ejemplo, trietilamina. La reacción puede realizarse en un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

30

35



Esquema C.5.1

Un aspecto de la presente solicitud también lo constituye el uso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención para la preparación de un medicamento previsto para tratar enfermedades proliferativas, preferentemente cánceres, muy preferentemente cánceres dependientes de hormonas o cánceres que expresan receptores de andrógenos, o cánceres de próstata o de mama, y muy preferentemente cánceres de próstata.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un sólido, por ejemplo, polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas de gelatina. Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio, polivinilpirrolidona y cera.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención también pueden presentarse en una forma líquida, por ejemplo, disoluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos, tales como glicerol o glicoles, así como sus mezclas, en proporciones variables, en agua añadida a aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas estériles pueden usarse para inyecciones intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, y las composiciones estériles también pueden administrarse por vía intravenosa.

Todos los términos y las expresiones técnicas y científicas usadas en el presente texto tienen el significado conocido por los expertos en la técnica. Además, todas las patentes (o solicitudes de patente), así como las otras referencias bibliográficas se incorporan como referencia.

Parte experimental

Siguiendo las definiciones de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e X , los compuestos según la invención pueden prepararse según los diferentes métodos descritos anteriormente.

Los análisis de RMN de los ejemplos 1 a 22 se realizaron en un espectrómetro 400 MHz Bruker-Avance II.

Los ejemplos se presentan para ilustrar los anteriores procedimientos y no deben considerarse, en ningún caso, como limitantes del alcance de la invención.

La terminología usada para la nomenclatura de los siguientes compuestos y los ejemplos es la terminología de la IUPAC.

Ejemplo 1: (Z)-4-(3-(4-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Etapa A. 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una mezcla de 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (51 g, 171,7 mmol) y Cu_2O (24,5 g, 172 mmol) en DMF (500 ml) se le añadió 5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (33 g, 255 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 12 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 50 ml. El residuo se vertió en agua helada (800 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió una disolución de amoníaco acuoso al 28% (60 ml) y la suspensión azul resultante se agitó durante 0,5 horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con THF (50 ml) para producir 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido de color blanco pálido (50 g, 98%). LCMS (ESI) m/z : 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B. (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una mezcla de 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (50 g, 168,4 mmol) y Cs_2CO_3 (110 g, 336,7 mmol) en CH_3CN (500 ml) a 25 °C se le añadió gota a gota una disolución de (Z)-1,4-diclorobut-2-eno (104 g, 842 mmol) en CH_3CN (200 ml) y se calentó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con CH_3CN (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:10) como disolventes eluyentes para producir (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (39 g, 60%). LCMS (ESI) m/z : 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C. 4-(1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (CAS: 269410-08-4, Sigma-Aldrich) (300 mg, 1,55 mmol), 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (300 mg, 1,01 mmol), Pd(PPh₃)₄ (18,6 mg, 0,016 mmol), K₂CO₃ (891 mg, 6,46 mmol) y agua (2 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:1) como disolventes eluyentes para producir 4-(1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (203 mg, 84%). LCMS (ESI) *m/z*: 238,1 [M+H]⁺.

Etapa D. (Z)-4-(3-(4-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-(1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (110 mg, 0,46 mmol), (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (177 mg, 0,46 mmol) y K₂CO₃ (127 mg, 0,92 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con H₂O (20 ml x 3), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (2:1) como disolventes eluyentes para producir (Z)-4-(3-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (54,6 mg, 20,3 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,0 y 2,0 Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,5 y 1,5 Hz, 1H), 5,96-5,91 (m, 1H), 5,80-5,75 (m, 1H), 5,04 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,59 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 587,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: (Z)-4-(1-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Etapa A. (4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(metil)sulfano

Una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (5,81 g, 23,9 mmol) y metantolato de sodio (disolución acuosa al 25%, 9,7 ml, 31,1 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (120 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir (4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(metil)sulfano como un aceite amarillo (6,09 g, 94%), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa B. 4-bromo-1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benceno

Una mezcla de (4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)(metil)sulfano (5 g, 18,4 mmol) y oxona (33,7 g, 55,2 mmol) en MeOH/H₂O (50 ml/50 ml) se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el MeOH. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (3:2) como disolventes eluyentes para producir 4-bromo-1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benceno como un sólido blanco (4,35 g, 78%), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z*: 303,0 [M+H]⁺.

Etapa C. 5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 4-bromo-1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benceno (3,03 g, 10 mmol), 5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (1,41 g, 11 mmol) y Cu₂O (1,76 g, 12,3 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 145 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona como un sólido de color blanco pálido (2,92 g, 83%), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z*: 351,1 [M+H]⁺.

Etapa D. (Z)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona (2,1 g, 6,0 mmol), (Z)-1,4-diclorobut-2-eno (3,72 g, 30 mmol) y Cs₂CO₃ (2,93 g, 9,0 mmol) en MeCN (10 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) como disolventes eluyentes para producir (Z)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona como un sólido amarillo (1,87 g, 71%). LCMS (ESI) *m/z*: 439,1 [M+H]⁺.

Etapa E. (Z)-4-(1-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de (Z)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona (370 mg, 0,86 mmol), 4-(1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo [Ej. 1, etapa C] (200 mg, 0,86 mmol) y K₂CO₃ (360 mg, 2,58 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-4-(1-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (100 mg, 19%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (m, 3H), 5,78 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4,24 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 640,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: (Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona**Etapa A. 4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol**

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (300 mg, 1,55 mmol), 4-bromo-1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benzeno (300 mg, 0,99 mmol), Pd(PPh₃)₄ (18,6 mg, 0,016 mmol), K₂CO₃ (891 g, 6,46 mmol) y agua (2 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:1) como disolventes eluyentes para producir 4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol como un polvo blanco (190 mg, 66%). LCMS (ESI) *m/z*: 291,1 [M+H]⁺.

Etapa B. (Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (190 mg, 0,66 mmol), (Z)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona (289 mg, 0,66 mmol) y K₂CO₃ (360 mg, 2,58 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona como un sólido blanco (60 mg, 13%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,62 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 8,23-8,10 (m, 6H), 5,81-5,75 (m, 2H), 5,02 (a, 2H), 4,24 (a, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 693,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: (Z)-5-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo**Etapa A. 5-yodo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol**

Una mezcla de 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (3,0 g, 18,5 mmol) y N-yodosuccinimida (4,2 g, 18,5 mmol) en CH₃CN (25 ml) y DMF (25 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (70 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (120 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 5-yodo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol como un sólido amarillo (4,0 g, 74%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13,37 (a, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); LCMS (ESI) *m/z*: 290 [M+H]⁺.

Etapa B. 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina

Una suspensión de 5-yodo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (3,0 g, 10,4 mmol) en POCl₃ (8 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo (50 g). La capa acuosa resultante se neutralizó mediante Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (70 ml x 2). Los extractos se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (de 100:1 a 4:1) como disolventes eluyentes para producir 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina como un sólido blanco (2,0 g, 63%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Etapa C. 3-(6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

A una mezcla de 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina (1,4 g, 4,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (637 mg, 5,0 mmol) y Cu₂O (1,6 g, 11,4 mmol) y se calentó a 150 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se vertió sobre agua (70 ml), se añadió una disolución de amoníaco acuoso al 28% (6 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (70 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (de 10:1 a 1:1) como disolventes eluyentes para producir 3-(6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-

dimetilimidazolidin-2,4-diona como un sólido blanco (955 mg, 68%). LCMS (ESI) *m/z*: 308 [M+H]⁺.

Etapas D. 5-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo

A una disolución de 3-(6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (950 mg, 3,1 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió Zn(CN)₂ (434 mg, 3,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (283 mg, 0,31 mmol), y dppf (343 mg, 0,62 mmol). La mezcla bajo una atmósfera de N₂ se calentó a 140 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc (70 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (de 4:1 a 1:1) como disolventes eluyentes para producir 5-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo como un sólido de color marrón (910 mg, 99%). LCMS (ESI) *m/z*: 299 [M+H]⁺.

Etapas E. (Z)-5-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo

A una mezcla de 5-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (1,1 g, 3,65 mmol) y Cs₂CO₃ (2,4 g, 7,3 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 25 °C se le añadió gota a gota una disolución de (Z)-1,4-diclorobut-2-eno (2,28 g, 18,3 mmol) en CH₃CN (2 ml) y se calentó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se lavó con CH₃CN. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (de 10:1 a 4:1) como disolventes eluyentes para producir (Z)-5-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo como un sólido de color amarillo claro (780 mg, 56%). LCMS (ESI) *m/z*: 387 [M+H]⁺.

Etapas F. (Z)-5-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo

Una mezcla de (Z)-5-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (100 mg, 0,34 mmol), 4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (160 mg, 0,41 mmol) y K₂CO₃ (140 mg, 0,90 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-5-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo como un sólido blanco (160 mg, 20%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,22 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14-8,18 (m, 3H), 5,73-5,83 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,26 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z* : 641,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: (Z)-5-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo

Etapas A. (4-bromo-2-clorofenil)(metil)sulfano

Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (5 g, 23,9 mmol) y metantioato de sodio (disolución acuosa al 25%, 9,7 ml, 31,1 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (120 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir (4-bromo-2-clorofenil)(metil)sulfano como un aceite amarillo (5,2 g, 92%), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas B. 4-bromo-2-cloro-1-(metilsulfonil)benceno

Una mezcla de (4-bromo-2-clorofenil)(metil)sulfano (5 g, 21,3 mmol) y oxona (39 g, 63,8 mmol) en MeOH/H₂O (50 ml/50 ml) se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el MeOH. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (3:1) como disolventes eluyentes para producir 4-bromo-2-cloro-1-(metilsulfonil)benceno como un sólido blanco (3 g, 52,6%), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z*: 270,0 [M+H]⁺.

Etapas C. 4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol

Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-1-(metilsulfonil)benceno (1,5 g, 5,60 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,6 g, 8,40 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (100 mg, 0,14 mmol) y K₂CO₃ (2,30 g, 16,79 mmol) en tolueno (8 ml), EtOH (8 ml) y H₂O (4 ml) se calentó a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (de 1:1 a 3:1) como disolventes eluyentes para producir 4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol como un sólido amarillo (700 mg, 49 %). LCMS (ESI) *m/z*: 257,1 [M+H]⁺.

Etapa D. (Z)-5-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo

Una mezcla de (Z)-5-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo (180 mg, 0,47 mmol), K₂CO₃ (160 mg, 0,12 mmol) y 4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol (100 mg, 0,39 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-5-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo como un sólido blanco (70 mg, 75%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9,22 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,82-5,73 (m, 2H), 5,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); MS (ESI) *m/z*: 607,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: (Z)-4-(3-(4-(3,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**Etapa A. 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano**

Una mezcla de 4-bromo-1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benceno (2 g, 6,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,68 g, 6,6 mmol), acetato de potasio (1,94 g, 19,8 mmol), y Pd(dppf)₂Cl₂ (50 mg) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 95 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando EtOAc:éter de petróleo (1:4) como disolventes eluyentes para producir 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano como un sólido blanco (1,6 g, 69%). LCMS (ESI) *m/z*: 291,0 [M-82+Na]⁺.

Etapa B. (Z)-4-(3-(4-(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una disolución de 4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol (CAS: 3398-16-1, Sigma-Aldrich) (300 mg, 1,71 mmol) en DMF (6 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 89 mg). Después de agitar durante 30 minutos se añadió una disolución de (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-enil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (660 mg, 1,71 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (EtOAc:éter de petróleo, 1:1) para producir (Z)-4-(3-(4-(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (500 mg, 56%). LCMS (ESI) *m/z*: 524,2 [M+H]⁺.

Etapa C. (Z)-4-(3-(4-(3,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de (Z)-4-(3-(4-(4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (100 mg, 0,19 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (67 mg, 0,19 mmol), fosfato de potasio (121 mg, 0,57 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (15 mg) en DMF (4 ml) se agitó a 110 °C durante 40 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-4-(3-(4-(3,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (20 mg, 16%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,5 y 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,0 y 1,5 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,59 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 668,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**Etapa A. 2-metil-N1-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)propan-1,2-diamina**

Una mezcla de 4-bromo-1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benceno (600 mg, 2,0 mmol), 2-metilpropan-1,2-diamina (262 mg, 3,0 mmol), y carbonato de potasio (552 mg, 4,0 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 2-metil-N1-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)propan-1,2-diamina como un aceite marrón (400 mg, 65%). LCMS (ESI) *m/z*: 311,1 [M+H]⁺.

Etapa B. (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-((2-metil-1-((4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)propan-2-il)amino)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 2-metil-N1-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)propan-1,2-diamina (400 mg, 1,3 mmol), (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 1,3 mmol) y carbonato

de potasio (538 mg, 3,9 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando MeOH:DCM (1:10) como disolventes eluyentes para producir (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-((2-metil-1-((4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)propan-2-il)amino)but-2-en-1-il)-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido amarillo (150 mg, 18%). LCMS (ESI) *m/z*: 660,2 [M+H]⁺.

Etapas C. (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-((2-metil-1-((4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)propan-2-il)amino)but-2-en-1-il)-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (150 mg, 0,23 mmol), CDI (50 mg, 0,30 mmol) y carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando EtOAc:éter de petróleo (2:1) como disolventes eluyentes para producir (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (45 mg, 29%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 1,5 y 8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2 y 9,5 Hz, 1H), 5,54 (m, 2H), 4,23 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,01 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,35 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 686,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

Etapas A. 3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-1-(metilsulfonil)benzeno (3 g, 11,2 mmol), 5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (1,72 g, 13,4 mmol) y Cu₂O (1,76 g, 12,3 mmol) en DMF (8 ml) se calentó a 145 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona como un sólido blanco (2,65 g, 75%), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z*: 317,0 [M+H]⁺.

Etapas B. (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (2 g, 6,33 mmol), (Z)-1,4-diclorobut-2-eno (3,92 g, 31,6 mmol) y carbonato de cesio (3,09 g, 9,49 mmol) en MeCN (10 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:1) como disolventes eluyentes para producir (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona como un sólido blanco (1,66 g, 65%). LCMS (ESI) *m/z*: 405,0 [M+H]⁺.

Etapas C. (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-1-(4-((2-metil-1-((4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)propan-2-il)amino)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 2-metil-N1-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)propan-1,2-diamina (200 mg, 0,65 mmol), (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (261 mg, 0,65 mmol) y K₂CO₃ (178 mg, 1,29 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo como disolvente eluyente para producir (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-1-(4-((2-metil-1-((4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)propan-2-il)amino)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona como un sólido amarillo (270 mg, 62%). LCMS (ESI) *m/z*: 679,1 [M+H]⁺.

Etapas D. (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

A una mezcla de (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-1-(4-((2-metil-1-((4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)propan-2-il)amino)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona (200 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (88 mg, 0,87 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió bis(triclorometil)carbonato (173 mg, 0,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona como un sólido de color

marrón (24 mg, 11%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,60-5,61 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,45 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 705,0 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 9: (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

Etapas A. 4-((2-amino-2-metilpropil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

10 Una mezcla de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (3,0 g, 15,87 mmol), 2-metilpropan-1,2-diamina (2,1 g, 23,85 mmol) y K₂CO₃ (4,5 g, 29,61 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (90 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 4). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 4-((2-amino-2-metilpropil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (2,94 g, 72%). LCMS (ESI) *m/z*: 258,0 [M+H]⁺.

Etapas B. (Z)-4-((2-((4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)amino)-2-metilpropil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

15 Una mezcla de 4-((2-amino-2-metilpropil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,0 g, 3,89 mmol), (Z)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona (1,7 g, 3,89 mmol) y K₂CO₃ (1070 mg, 7,78 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir (Z)-4-((2-((4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)amino)-2-metilpropil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido marrón (1,5 g, 59%), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ESI) *m/z*: 660,1 [M+H]⁺.

Etapas C. (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

25 Una mezcla de (Z)-4-((2-((4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)amino)-2-metilpropil)amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 0,76 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (5 ml) y DMAP (50 mg) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (40 mg, 8%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,08-8,12 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,50-5,59 (m, 2H), 4,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,36 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 686,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 10: (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Etapas A. N1-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)etan-1,2-diamina

40 Una mezcla de 4-bromo-1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benzeno (1 mg, 3,3 mmol), etan-1,2-diamina (993 mg, 16,6 mmol) y carbonato de potasio (1,37 g, 9,9 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir N1-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)etan-1,2-diamina como un sólido blanco (700 mg, 75%). LCMS (ESI) *m/z*: 283,1 [M+H]⁺.

Etapas B. (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-((2-((4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)etil)amino)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

50 Una mezcla de N1-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)etan-1,2-diamina (700 mg, 2,5 mmol), (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (955 mg, 2,5 mmol) y carbonato de potasio (514 mg, 3,7 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (al 10%) como disolventes eluyentes para producir (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-((2-((4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)amino)etil)amino)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (250 mg, 16%). LCMS (ESI) *m/z*: 632,2 [M+H]⁺.

55

Etapa C. (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo

5 A una mezcla de (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-((2-((4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)amino)etil)amino)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo (80 mg, 0,13 mmol) y trifosgeno (49 mg, 0,17 mmol) en THF (3 ml) se le añadió trietilamina (2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo como un sólido blanco (9 mg, 11%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 12,5 y 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 11,5 y 2,5 Hz, 1H), 5,60-5,69 (m, 2H), 4,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,49 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 658,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: (Z)-4-(3-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo

15 **Etapa A. (2-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)amino)etil)carbamato de (Z)-terc-butilo**

20 Una mezcla de 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (748 mg, 4,7 mmol), (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-enil)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo (1,2 g, 3,1 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,35 mmol) en DMF (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando EtOAc:MeOH (20:1) como disolventes eluyentes para producir (2-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)amino)etil)carbamato de (Z)-terc-butilo como un sólido blanco (800 mg, 50%). LCMS (ESI) *m/z*: 510,2 [M+H]⁺.

25 **Etapa B. 3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (Z)-terc-butilo**

30 Una mezcla de (2-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)amino)etil)carbamato de (Z)-terc-butilo (500 mg, 0,98 mmol), CDI (198 mg, 1,18 mmol) y carbonato de potasio (406 mg, 2,95 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con agua (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando EtOAc:éter de petróleo (1:1) como disolventes eluyentes para producir 3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (Z)-terc-butilo como un sólido blanco (420 mg, 80%). LCMS (ESI) *m/z*: 480,1 [M-56+1]⁺.

35 **Etapa C. (Z)-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(4-(2-oxoimidazolin-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo**

40 Una disolución de 3-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2-oxoimidazolidin-1-carboxilato de (Z)-terc-butilo (400 mg, 0,75 mmol) y TFA (1 ml) en diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano, se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ (15 ml) y agua (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (Z)-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(4-(2-oxoimidazolin-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo como un sólido blanco (250 mg, 76%). LCMS (ESI) *m/z*: 436,1 [M+H]⁺.

Etapa D. (Z)-4-(3-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo

45 Una mezcla de (Z)-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(4-(2-oxoimidazolin-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo (150 mg, 0,34 mmol), 4-bromo-2-cloro-1-(metilsulfonyl)benzeno (93 mg, 0,34 mmol), carbonato de cesio (337 mg, 1,03 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg) y Xantphos (40 mg) en tolueno (5 ml) se agitó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-4-(3-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo como un sólido blanco (21 mg, 10%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,0 y 2,0 Hz, 1H), 5,68-5,70 (m, 1H), 5,58-5,59 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,49 (s, 6H). LCMS (ESI) *m/z*: 624,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: (Z)-4-(1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioximidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)pirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo**Etapas A. 4-(((trifluorometil)sulfonyloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo y 3-(((trifluorometil)sulfonyloxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo**

5 A una disolución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 27 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C se le añadió una disolución de LiHMDS en THF (1,0 M, 29 ml, 29 mmol). Después de agitar durante 20 minutos, se añadió gota a gota una disolución de Tf₂NPh (11,5 g, 32 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extinguió con agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo como disolvente eluyente para producir una mezcla de 4-(((trifluorometil)sulfonyloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo y 3-(((trifluorometil)sulfonyloxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (3 g, 36%). LCMS (ESI) *m/z*: 262,0 [M-56+H]⁺.

Etapas B. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

15 Una mezcla de 4-(((trifluorometil)sulfonyloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo y 3-(((trifluorometil)sulfonyloxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,15 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (880 mg, 3,47 mmol), acetato de potasio (927 mg, 9,46 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (100 mg), y dppf (75 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo como disolvente eluyente para producir una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (800 mg, 86%). LCMS (ESI) *m/z*: 240,2 [M-56+H]⁺.

Etapas C. 4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo y 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

25 Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (770 mg, 2,61 mmol), 4-yodo-2-(trifluorometil)benzocitrilo (775 mg, 2,61 mmol), carbonato de potasio (1,08 g, 7,83 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando EtOAc:éter de petróleo (1:10) como disolventes eluyentes para producir una mezcla de 4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo y 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (400 mg, 45%), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z*: 283,1 [M-56+H]⁺.

Etapas D. 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de 4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo y 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 1,10 mmol) y Pd/C (100 mg) en THF (8 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para producir 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un polvo blanco (350 mg, 94%), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z*: 285,1 [M-56+H]⁺.

Etapas E. 4-(pirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo

45 A una disolución de 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió una disolución de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de 4-(pirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo como un sólido blanco (350 mg, 94%), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS (ESI) *m/z*: 241,0 [M+H]⁺.

Etapas F. (Z)-4-(1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioximidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)pirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo

50 Una mezcla de clorhidrato de 4-(pirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo (160 mg, 0,67 mmol), (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo (256 mg, 0,67 mmol) y carbonato de potasio (138 mg, 1 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-4-(1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioximidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)pirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzocitrilo como un sólido blanco (31 mg, 7.9%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,32 (d, J

= 8,5 Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,5$ y $1,5$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,85-2,87 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,32-2,34 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,47 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 590,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Etapas A. 3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-etilo

Una disolución de 4-bromo-1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benceno (3 g, 9,9 mmol) y acrilato de etilo (1,29 g, 12,87 mmol), KOAc (1,457 g, 14,85 mmol) y Pd(OAc)₂ (50 mg) en DMF (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con agua (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando EtOAc:éter de petróleo (1:1) como disolventes eluyentes para producir 3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-etilo como un sólido blanco (3,1 g, 97.2%). LCMS (ESI) m/z : 323,0 [M+H]⁺.

Etapas B. 3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-nitrobutanoato de etilo

A una disolución de 3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)acrilato de (E)-etilo (2 g, 6,21 mmol) en CH₃NO₂ (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota DBU (0,78 g, 6,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:2) como disolventes eluyentes para producir 3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-nitrobutanoato de etilo como un sólido amarillo (1,5 g, 63%). LCMS (ESI) m/z : 406,0 [M+Na]⁺.

Etapas C. 4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona

A una disolución de 3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-nitrobutanoato de etilo (1,3 g, 3,391 mmol) en AcOH (20 ml) a 8 °C se le añadió polvo de Fe (1,89 g, 33,9 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución 1 N de HCl (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando DCM:metanol (20:1) como disolventes eluyentes para producir 4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona como un sólido blanco (1 g, 95,9%). LCMS (ESI) m/z : 308,0 [M+H]⁺.

Etapas D. (Z)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona

A una disolución de 4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona (2 g, 6,51 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 1,04 g, 26 mmol). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 40 minutos, se añadió (Z)-1,4-diclorobut-2-eno (4,07 g, 32,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:1) como disolventes eluyentes para producir (Z)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona como un sólido blanco (1,7 g, 66%). LCMS (ESI) m/z : 396,0 [M+H]⁺.

Etapas E. (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de (Z)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona (40 mg, 0,10 mmol), 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (30 mg, 0,10 mmol) y Cs₂CO₃ (66 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (20 mg, 30,1%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,99 (dd, $J = 1,7$ y $8,44$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,60-5,74 (m, 2H), 4,07-4,24 (m, 4H), 3,91 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,49 (dd, $J = 6,3$ y $9,9$ Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,96 (dd, $J = 17,0$ y $7,5$ Hz, 1H), 2,57 (dd, $J = 17,0$ y $7,5$ Hz, 1H), 1,57 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z : 657,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: (Z)-4-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Etapas A. 3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)acrilato de (E)-etilo

Una disolución de 4-bromo-2-cloro-1-(metilsulfonil)benceno (3 g, 11,1 mmol), acrilato de etilo (1,45 g, 14,47 mmol), KOAc (1,64 g, 16,70 mmol) y Pd(OAc)₂ (125 mg, 0,556 mmol) en DMF (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con agua (15 ml x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando EtOAc:éter de petróleo (1:2) como disolventes eluyentes para producir 3-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)acrilato de (E)-etilo como un sólido blanco (3,2 g, 99,6%). LCMS (ESI) *m/z*: 289,0 [M+H]⁺.

Etapas B. 3-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitrobutanoato de etilo

5 A una disolución de 3-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)acrilato de (E)-etilo (3 g, 10,39 mmol) en CH₃NO₂ (15 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota DBU (1,58 g, 10,39 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (1:2) como disolventes eluyentes para producir 3-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitrobutanoato de etilo como un sólido amarillo (2,2 g, 60,53%). LCMS (ESI) *m/z*: 350,1 [M+H]⁺.

10 Etapas C. 4-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)pirrolidin-2-ona

A una disolución de 3-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-4-nitrobutanoato de etilo (2 g, 5,717 mmol) en AcOH (20 ml) a 8 °C se le añadió polvo de Fe (3,2 g, 57,17 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución 1 N de HCl (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando DCM:metanol (20:1) como disolventes eluyentes para producir 4-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)pirrolidin-2-ona como un sólido blanco (1,3 g, 83,06%). LCMS (ESI) *m/z*: 274,1 [M+H]⁺.

Etapas D. (Z)-4-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona

20 A una disolución de 4-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)pirrolidin-2-ona (1,2 g, 2,75 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 0,703 g, 17,58 mmol). Después de agitar la mezcla a 0 °C durante 40 minutos, se añadió (Z)-1,4-diclorobut-2-eno (2,75 g, 21,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:EtOAc (3:1) como disolventes eluyentes para producir (Z)-4-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona como un aceite incoloro (0,6 g, 45,33%). LCMS (ESI) *m/z*: 362,0 [M+H]⁺.

Etapas E. (Z)-4-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

30 Una disolución de (Z)-4-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona (120 mg, 0,33 mmol), 4-(4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (98,5 mg, 0,331 mmol) y Cs₂CO₃ (216 mg, 0,66 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-4-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (107 mg, 51,84 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,13 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 1,6 y 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,60-5,74 (m, 2H), 4,08-4,24 (m, 4H), 3,86 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,46 (dd, *J* = 6,3 y 9,8 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,92 (dd, *J* = 9,2 y 16,9 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 7,4 y 16,9 Hz, 1H), 1,57 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 623,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: (Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona

40 Etapas A. (Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)imidazolidin-2,4-diona (153 mg, 0,435 mmol), (Z)-1-(4-clorobut-2-en-1-il)-4-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona (172 mg, 0,435 mmol), y Cs₂CO₃ (284 mg, 0,871 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona como un sólido blanco (5 mg, 2%). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,26-8,28 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,77-5,82 (m, 1H), 5,65-5,70 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 4H), 3,96-4,00 (m, 2H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,92-2,97 (m, 1H), 2,61-2,66 (m, 1H), 1,59 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 710,2 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 16: (Z)-4-(1-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Etapas D. 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (946 mg, 2,702 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió una disolución de BuLi en hexano (1,29 ml, 3,25 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. A la

mezcla a 0 °C se le añadió una disolución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,702 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se extinguió con H₂O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (368 mg, 38%). LCMS (ESI) *m/z*: 301,0 [M-56+H]⁺.

Etapas B. 4-(3-hidroxipirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

A una disolución de 3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (368 mg, 1,03 mmol) en diclorometano (4 ml) a -20 °C se le añadió TFA (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ (20 ml) y agua (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 4-(3-hidroxipirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (258 mg, 97%). LCMS (ESI) *m/z*: 257,0 [M+H]⁺.

Etapas C. (Z)-4-(1-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-(3-hidroxipirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (150 mg, 0,586 mmol), 3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-((Z)-4-clorobut-2-en-1-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (260 mg, 0,644 mmol) y K₂CO₃ (162 mg, 1,172 mmol) en DMF (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-4-(1-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (14 mg, 4%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,29 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,58-5,65 (m, 2H), 4,09 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,96-3,02 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 2H), 2,10-2,11 (m, 2H), 1,46 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 625,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: (Z)-4-(3-(4-(5-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Etapas A. (Z)-4-(3-(4-((2-aminoetil)amino)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una disolución de 2-((4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)amino)etilcarbamato de (Z)-terc-butilo (700 mg, 1,37 mmol) y TFA (2 ml) en diclorometano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con diclorometano. Los extractos se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir (Z)-4-(3-(4-((2-aminoetil)amino)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (400 mg, 71%). LCMS (ESI) *m/z*: 410,2 [M+H]⁺.

Etapas B. (Z)-4-(3-(4-(1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de (Z)-4-(3-(4-((2-aminoetil)amino)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (300 mg, 0,73 mmol) y diamida sulfúrica (141 mg, 1,47 mmol) en piridina (5 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una TLC preparativa (EtOAc) para producir (Z)-4-(3-(4-(1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (60 mg, 17%). LCMS (ESI) *m/z*: 472,1 [M+H]⁺.

Etapas C. (Z)-4-(3-(4-(5-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

Una mezcla de (Z)-4-(3-(4-(1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (60 mg, 0,13 mmol), 4-bromo-2-cloro-1-(metilsulfonil)benceno (35 mg, 0,14 mmol), carbonato de cesio (124 mg, 0,38 mmol), Pd₂(dba)₃ (10 mg) y Xantphos (20 mg) en tolueno (20 ml) se agitó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa para producir (Z)-4-(3-(4-(5-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (9 mg, 11%). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,12-8,14 (m, 2H), 7,98 (dd, *J* = 8,5 y 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (ds, *J* = 9,0 y 2,5 Hz, 1H), 5,76-5,80 (m, 2H), 4,13 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,90 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,57 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 660,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**Etapas A. (Z)-4-(3-(4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

5 Una mezcla de (Z)-4-(3-(4-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 1,3 mmol), 4-bromo-1H-imidazol (191 mg, 1,3 mmol) y K₂CO₃ (359 mg, 2,6 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir (Z)-4-(3-(4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (600 mg, 93%). LCMS (ESI) m/z: 496,1 [M+H]⁺.

Etapas B. (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

15 Una mezcla de (Z)-4-(3-(4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 1 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (350 mg, 1 mmol), K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0,046 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Los extractos se reunieron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo:acetato de etilo (1:1) como disolventes eluyentes para producir (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un sólido blanco (82 mg, 13%). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 5,76 (m, 2H), 4,90 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,51 (s, 6H); NOESY: Existen correlaciones entre 4,90 ppm (2H) y 8,17 y 7,89 ppm (dos CH del imidazol); LCMS (ESI) m/z: 640,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: (Z)-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**Etapas A. (Z)-4-(3-(4-azidobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

30 Una mezcla de azida de sodio (505 mg, 7,77 mmol), (Z)-4-(3-(4-clorobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,00 g, 2,59 mmol) en DMF seca (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 mn. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (30 ml x 2) y con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir (Z)-4-(3-(4-azidobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como un aceite de color amarillo-naranja (790 mg, 78%). LCMS (ESI) m/z: 505,11 [M+TFA]⁺.

Etapas B. (Z)-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

40 En un tubo de vidrio, a una mezcla de (Z)-4-(3-(4-azidobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo recién sintetizado (108 mg, 0,275 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió fenilacetileno (31 µl, 0,275 mmol) y DiPEA (50 µl, 0,275 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió yoduro de cobre (10 mg, 0,052 mmol). El tubo se selló y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano (5 ml), se absorbió sobre sílice y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo absorbido se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de heptano:acetato de etilo (del 0% al 80% en acetato de etilo) como disolventes eluyentes para producir (Z)-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo como una resina incolora (57 mg, 42%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,58 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8, Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,33-7,85 (m, 5H), 5,82 (m, 2H), 5,28 (d, 2H), 4,26 (d, 2H), 1,50 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 494,48 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: (Z)-4-(3-(4-(4-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**Etapas A. (Z)-4-(3-(4-(4-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

50 En un tubo de vidrio, a una mezcla de (Z)-4-(3-(4-azidobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo recién sintetizado (108 mg, 0,275 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió 3,4-diclorofenilacetileno (49 mg, 0,275 mmol) y DiPEA (50 µl, 0,275 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió yoduro de cobre (10 mg, 0,052 mmol) a la mezcla. El tubo se selló y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano (5 ml), se absorbió sobre gel de sílice y los disolventes se eliminaron

a presión reducida. El residuo absorbido se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de heptano:acetato de etilo (del 0% al 100% en acetato de etilo) como disolventes eluyentes para producir (Z)-4-(3-(4-(4-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-

(trifluorometil)benzoniitrilo como una espuma blanca (92 mg, 59%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (m, J = 8 Hz, 2H), 7,70-7,86 (2d, 2H), 5,82 (m, 2H), 5,29 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,50 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 563 [M+H]⁺.

Ejemplo 21: ((Z)-4-(3-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo

Etapa A. ((Z)-4-(3-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo

En un tubo de vidrio, a una mezcla de (Z)-4-(3-(4-azidobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo recién sintetizado (108 mg, 0,275 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió 1-fluoro-2-metilfenilacetileno (38 μl , 0,275 mmol) y DiPEA (50 μl , 0,275 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió yoduro de cobre (10 mg, 0,052 mmol) a la mezcla. El tubo se selló y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano (5 ml), se absorbió sobre sílice y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo absorbido se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de heptano:acetato de etilo (del 0% al 80% en acetato de etilo) como disolventes eluyentes para producir ((Z)-4-(3-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-

(trifluorometil)benzoniitrilo como un sólido blanco (86 mg, 55%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8,54 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18-7,77 (3 m, 3H), 5,82 (m, 2H), 5,27 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z: 527,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 22: (Z)-4-(3-(4-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo

Etapa A. 2-(trifluorometil)-4-((trimetilsilil)etnil)benzoniitrilo

A una mezcla de 4-yodo-2-(trifluorometil)benzoniitrilo (380 mg, 1,25 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió etniltrimetilsilano (256 μl , 2,5 mmol), yoduro de cobre (50 mg, 0,25 mmol), trietilamina (530 μl , 3,75 mmol) y PdCl₂(Ph₃)₂ (42 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos se reunieron, se lavaron con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo marrón. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de heptano:acetato de etilo (del 0% al 25% en acetato de etilo) como disolventes eluyentes para producir 2-(trifluorometil)-4-((trimetilsilil)etnil)benzoniitrilo como un aceite incoloro (300 mg, 90%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 0,26 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z: sin ionización, sin señal ESI.

Etapa B. 4-etnil-2-(trifluorometil)benzoniitrilo

A una mezcla de 2-(trifluorometil)-4-((trimetilsilil)etnil)benzoniitrilo (1,3 g, 4,86 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,18 g, 8,51 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se retiraron a una presión reducida moderada (el producto esperado es volátil), y el residuo se diluyó en diclorometano (10 ml) y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ saturado (10 ml) y después con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-etnil-2-(trifluorometil)benzoniitrilo como un sólido blanco (880 mg, 93%) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), LCMS (ESI) m/z: sin ionización, sin señal ESI.

Etapa C. (Z)-4-(3-(4-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo

En un tubo de vidrio, a una mezcla de (Z)-4-(3-(4-azidobut-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo recién sintetizado (400 mg, 1,02 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió 4-etnil-2-(trifluorometil)benzoniitrilo (200 mg, 1,02 mmol) y DiPEA (180 μl , 1,02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió yoduro de cobre (20 mg, 0,102 mmol) a la mezcla. El tubo se selló y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se absorbió sobre sílice y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo absorbido se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de heptano:acetato de etilo (del 30% al 75% en acetato de etilo) como disolventes eluyentes para producir

(Z)-4-(3-(4-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo como una espuma blanca (246 mg, 41%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 8,99 (s, 1H), 8,04-8,39 (m, 6H), 5,83-5,85 (m, 2H), 5,33 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H). LCMS (ESI) m/z: 588 [M+H]⁺.

Estudio farmacológico de los compuestos según la invención**Mediciones de las actividades antiproliferativas:****1. Actividad antiproliferativa sobre LNCaP en medio completo**

5 Se determina la actividad antiproliferativa de los compuestos de la presente invención sobre LNCaP en medio completo aplicando el siguiente procedimiento experimental:

El tipo celular LNCaP (ATCC, 1740) surge de un carcinoma de próstata. Esta línea expresa el receptor de andrógenos y es dependiente de hormonas.

10 El mantenimiento de la línea LNCaP se realiza en medio de cultivo completo: RPMI, 10% de suero de ternero fetal, glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, 0,1 mg/ml de estreptomina y HEPES 0,01 M, piruvato de sodio 1 mM, 40% de D-glucosa.

- Siembra de las placas:

- La línea LNCaP se siembra a 20.000 células/pocillo en 90 µl de medio completo en placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina (Biocoat, Costar).

15 • Tratamiento de las células: Veinticuatro h después de la siembra, las células se tratan con 10 µl/pocillo de compuesto diluido en el medio de cultivo. Las concentraciones usadas son las siguientes: 1 nM/10/30/100/300/1000/3000/10.000 nM. Las células se incuban durante 144 h a 37 °C, 5% de CO₂.

- Lectura: Después de una incubación durante 6 días, se determinó la proliferación celular mediante un ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell-Titer-Glow (CTG).

20 • Resultados: Los experimentos se realizan por duplicado y los mejores compuestos se ensayan dos veces. Se calcula un valor de concentración que inhibe la proliferación celular en 50% (CI₅₀).

Todos los compuestos de los ejemplos 1 a 22 descritos previamente tienen una CI₅₀ menor o igual que 5000 nM en las células LNCaP en cultivo.

Entre estos, los compuestos de los siguientes ejemplos tienen una CI₅₀ menor que 1500 nM en las células LNCaP en cultivo: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 21 y 22.

25 Los compuestos de los siguientes ejemplos tienen una CI₅₀ menor que 500 nM en las células LNCaP en cultivo: 1, 2, 4, 5, 6 y 8.

2. Actividad antiproliferativa sobre DU145 en medio completo

30 DU145 es una línea de células de cáncer de próstata que no expresa el receptor de andrógenos. Se emplea para evaluar la selectividad de los compuestos por las células que expresan el receptor de andrógenos. No se espera actividad de los compuestos.

- Las células de la línea DU145 (ATCC HTB-81) se siembran a 800 células/pocillo en 90 µl de medio completo en placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina (Biocoat, Costar).

35 • Tratamiento de las células: Veinticuatro h después de la siembra, las células se tratan con 10 µl/pocillo de compuesto diluido en el medio de cultivo. Las concentraciones usadas son las siguientes: 1 nM/10/30/100/300/1000/3000/10.000 nM. Las células se incuban durante 144 h a 37 °C, 5% de CO₂.

- Lectura: Después de una incubación durante 6 días, se determinó la proliferación celular mediante un ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell-Titer-Glow (CTG).

- Resultados: Los experimentos se realizan por duplicado y los mejores compuestos se ensayan dos veces. Se calcula un valor de concentración que inhibe la proliferación celular en 50% (CI₅₀).

40 Los compuestos de los siguientes ejemplos no produjeron una CI₅₀ mensurable en células DU145, lo cual significa que no se produce un efecto antiproliferativo: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.

3. Actividad antiproliferativa sobre VCaP en medio completo

- Las células de la línea VCaP (ATCC CRL-2876) se siembran a 20000 células/pocillo en 90 µl de medio completo en placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina (Biocoat, Costar).

45 • Tratamiento de las células: Veinticuatro h después de la siembra, las células se tratan con 10 µl/pocillo de

compuesto diluido en el medio de cultivo. Las concentraciones usadas son las siguientes: 1 nM/10/30/100/300/1000/3000/10.000 nM. Las células se incuban durante 144 h a 37 °C, 5% de CO₂.

- Lectura: Después de una incubación durante 9 días, se determinó la proliferación celular mediante un ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell-Titer-Glow (CTG).

5 • Resultados: Los experimentos se realizan por duplicado y los mejores compuestos se ensayan dos veces. Se calcula un valor de concentración que inhibe la proliferación celular en 50% (CI₅₀).

Los compuestos de los ejemplos 1, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16 descritos previamente tienen una CI₅₀ menor o igual que 5000 nM en las células VCaP en cultivo.

10 Entre estos, los compuestos de los siguientes ejemplos tienen una CI₅₀ menor que 1500 nM en las células VCaP en cultivo: 1, 4, 5, 6, 11, 15 y 16.

El compuesto del ejemplo 5 tiene una CI₅₀ menor que 500 nM en las células VCaP en cultivo.

Medición de la expresión de proteínas del receptor de andrógenos

15 Las células de la línea LNCaP se siembran a una tasa de 2,5 millones de células por placa Petri de 10 cm y se mantienen en 8 ml de RPMI-1640 durante 4 días. Después de 4 días de incubación, se retiran 4 ml de medio de la placa Petri y se añaden cuidadosamente 5 ml de medio fresco. Se diluye en 10 veces 1 ml de los compuestos en medio completo a unas concentraciones de 3×10⁻⁶ M a 10⁻⁸ M. Las células se tratan con los compuestos durante 3 días más. La proteína celular completa se extrae mediante un kit de extracto nuclear y cuantifica mediante el ensayo de proteínas de Bradford. Después se determina el efecto de los compuestos sobre el nivel de AR en células LNCaP mediante un kit de AR ELISA. Las CI₅₀ de los ejemplos se listan a continuación:

Ejemplo n°.	CI ₅₀ de la destrucción de AR en LNCaP (nM)
1	248
2	329
4	262
5	85
6	103
8	166
9	957
10	2014
11	195
14	988
15	297

20 Los compuestos de los ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 14 y 15 descritos previamente tienen una CI₅₀ menor o igual que 5000 nM sobre la destrucción de AR en células LNCaP en cultivo.

Entre estos, los compuestos de los siguientes ejemplos tienen una CI₅₀ menor que 1500 nM sobre la destrucción de AR en células LNCaP en cultivo 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 14 y 15.

25 El compuesto del ejemplo 5 tiene una CI₅₀ menor que 500 nM sobre la destrucción de AR en células LNCaP en cultivo: 1, 2, 4, 5, 6, 8, 11 y 15.

Evaluación de la solubilidad:

5 Se prepararon los compuestos de ensayo como disoluciones madre a 100 mM en DMSO. Las disoluciones madre se diluyeron por duplicado en tampón fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) hasta una concentración diana de 100 µM con una concentración final de DMSO del 0,1%. Las disoluciones se agitaron a 1000 rpm durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de una centrifugación durante 10 minutos a 1200 rpm para precipitar las partículas no disueltas. Los sobrenadantes se trasladaron a nuevos tubos y las muestras se prepararon como sigue:

- No diluidas: 5 µl de sobrenadante a 95 µl de ACN que contiene un patrón interno ("internal standard", IS)
- Diluido 1:10: 10 µl del sobrenadante a 90 µl de mezcla de tampón K, mezclar, después trasladar 5 µl de las muestras diluidas 1:10 a 95 µl de ACN que contiene IS
- 10 • Diluido 1:100: 10 µl del sobrenadante a 990 µl de mezcla de tampón K, mezclar, después trasladar 5 µl de las muestras diluidas 1:100 a 95 µl de ACN que contiene IS

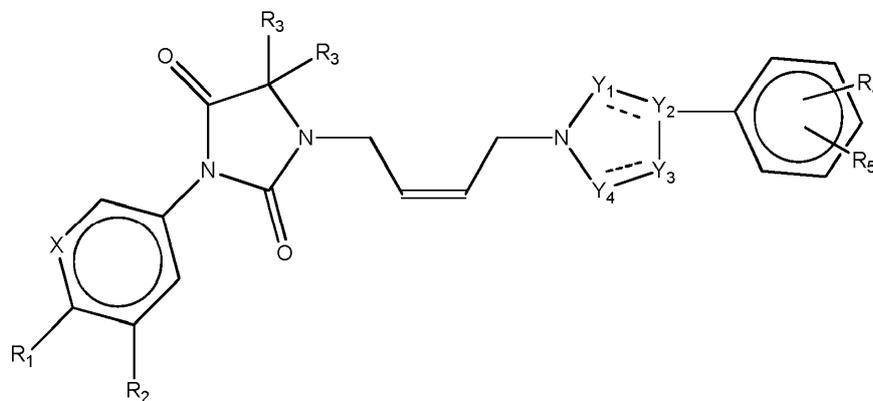
Las muestras (no diluidas, diluidas 1:10, y diluidas 1:100) junto con los patrones se analizan mediante LC-MS/MS.

Las solubilidades de los ejemplos se listan a continuación:

Ejemplo n°.	Solubilidad (µM)
3	0,2
4	1,7
5	0,65
6	4,38
11	0,34
14	24,1
15	1,895
17	1,97

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

en la que,

- 5 R¹ es -CN, -SO₂(alquilo C₁-C₆) o -SO₂(cicloalquilo C₁-C₆);
 R² es -CF₃ o un átomo de halógeno;
 R³ es (alquilo C₁-C₆) o los dos R³ conjuntamente forman un (cicloalquilo C₃-C₆);
 X es CH o N;
- 10 Y¹ es un átomo de carbono, un grupo sulfonilo o carbonilo, entendiéndose que el átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos (alquilo C₁-C₆);
 Y² es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, entendiéndose que el carbono puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -OH;
 Y³ es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, entendiéndose que el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos (alquilo C₁-C₆);
- 15 Y⁴ es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un grupo carbonilo, entendiéndose que el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos (alquilo C₁-C₆);
 R⁴ es H, alquilo, halógeno, -CN o un grupo -SO₂(alquilo C₁-C₆);
 R⁵ es H, -CF₃, un grupo (alquilo C₁-C₆) o un átomo de halógeno;
- cada ----- es independientemente un enlace sencillo o un doble enlace;
- 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo -SO₂(alquilo C₁-C₆).
- 3.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo -CN.
- 4.- Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-3, en el que R² es -CF₃.
- 5.- Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-4, en el que X es CH.
- 25 6.- Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-5, en el que R³ es un grupo (alquilo C₁-C₆), preferiblemente R³ es un grupo metilo.
- 7.- Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁴ es un grupo -SO₂(alquilo C₁-C₆).
- 8.- Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-7, en el que R⁵ es un grupo -CF₃.
- 9.- Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-8, en el que Y¹ es un átomo de carbono.
- 30 10.- Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-9, en el que Y³ es un átomo de carbono.
- 11.- Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-10, en el que Y² es un átomo de carbono.

12.- Un compuesto según una de las reivindicaciones 1-11, que es:

- (Z)-4-(3-(4-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 5 (Z)-4-(1-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona;
- (Z)-5-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo;
- 10 (Z)-5-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo;
- (Z)-4-(3-(4-(3,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 15 (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (Z)-3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona;
- (Z)-4-(3-(4-(5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 20 (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (Z)-4-(3-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 25 (Z)-4-(1-(4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)pirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (Z)-4-(4,4-dimetil-3-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (Z)-4-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 30 (Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona;
- (Z)-4-(1-(4-(3-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)but-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 35 (Z)-4-(3-(4-(5-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (Z)-4-(3-(4-(5-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (Z)-4-(4,4-dimetil-2,5-dioxo-3-(4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 40 (Z)-4-(3-(4-(4-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- (Z)-4-(3-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo; o
- 45 (Z)-4-(3-(4-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

13.- Un compuesto según la reivindicación 12, que es:

(Z)-5-(3-(4-(4-(3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-3-(trifluorometil)picolinonitrilo;

5 (Z)-4-(3-(4-(3,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)but-2-en-1-il)-4,4-dimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(Z)-5,5-dimetil-3-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(4-(4-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxopirrolidin-1-il)but-2-en-1-il)imidazolidin-2,4-diona;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 14.- Una composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

15.- Un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso para el tratamiento de cánceres, preferiblemente un cáncer dependiente de hormonas, preferiblemente un cáncer que expresa receptores de andrógenos, de modo ventajoso un cáncer de mama o de próstata.